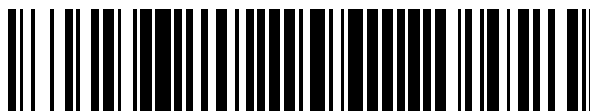


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 653 847**

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: **27.01.2012 PCT/US2012/022852**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.08.2012 WO12106190**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2012 E 12702947 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 2670765**

54 Título: **Triterpenoides C-17 y C-3 modificados con actividad inhibitoria contra maduración del VIH**

30 Prioridad:

31.01.2011 US 201161437893 P

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

09.02.2018

73 Titular/es:

**VIIV HEALTHCARE UK (NO. 4) LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 653 847 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

Triterpenoides C-17 y C-3 modificados con actividad inhibitoria contra maduración del VIH

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos novedosos útiles contra el VIH y, de manera más particular, a compuestos obtenidos a partir de ácido betulínico y otros compuestos estructuralmente relacionados que son útiles como inhibidores de la maduración del VIH, y a composiciones farmacéuticas que contienen los mismos, así como a procedimientos para su preparación.

Antecedentes de la invención

10 La infección por el VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana-1) sigue siendo un problema médico importante, con una estimación de 45-50 millones de personas infectadas en todo el mundo hacia finales de 2010. La cantidad de casos de VIH y SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) ha aumentado rápidamente. En 2005, se comunicaron aproximadamente 5,0 millones de nuevas infecciones, y 3,1 millones de personas murieron de SIDA. Los fármacos actualmente disponibles para el tratamiento del VIH incluyen inhibidores de la transcriptasa inversa (TI) nucleósidos o combinaciones de cápsula única aprobadas: zidovudina (o AZT o Retrovir®), didanosina (o Videx®), estavudina (o Zerit®), lamivudina (o 3TC o EpiVir®), zalcitabina (o DDC o Hivid®), abacavir succinato (o Ziagen®), sal de fumarato de tenofovir disoproxil (o Viread®), emtricitabina (o FTC o Emtriva®), Combivir® (contiene -3TC más AZT), Trizivir® (contiene abacavir, lamivudina y zidovudina), Epzicom® (contiene abacavir y lamivudina), Truvada® (contiene Viread® y Emtriva®); inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos: nevirapina (o Viramune®), delavirdina (o Rescriptor®) y efavirenz (o Sustiva®), Atripla® (Truvada® + Sustiva®), y etravirina, e inhibidores peptidomiméticos de la 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 la integrasa, tales como raltegravir (Isentress®), e inhibidores de entrada, tales como enfuvirtida (T-20) (Fuzeon®) y maraviroc (Selzentry®).

25 Si se utilizan solos, cada uno de estos fármacos solo puede impedir la replicación vírica de forma transitoria. Sin embargo, cuando se usan en combinación, estos fármacos tienen un profundo efecto sobre la viremia y la progresión de la enfermedad. De hecho, se han documentado recientemente reducciones significativas de las tasas de mortalidad entre los pacientes con SIDA, como consecuencia de la aplicación generalizada de la terapia de combinación. Sin embargo, a pesar de estos excelentes resultados, en última instancia, las terapias farmacológicas de combinación fracasan en el 30 y hasta el 50 % de los pacientes. Una potencia de fármaco insuficiente, un incumplimiento de los requisitos, una penetración tisular restringida y las limitaciones específicas del fármaco en determinados tipos celulares (por ejemplo, la mayoría de los análogos de nucleósido no pueden fosforilarse en las células en reposo), pueden explicar la supresión incompleta de los virus sensibles. Además, la alta tasa de replicación y la rápida renovación del VIH-1, combinadas con la frecuente incorporación de mutaciones, conducen a la aparición de variantes resistentes a fármaco, y a un fracaso del tratamiento cuando están presentes concentraciones subóptimas de fármaco. Por lo tanto, para proporcionar más opciones de tratamiento se necesitan nuevos agentes anti-VIH que presenten distintos patrones de resistencia y una farmacocinética y perfiles de seguridad favorables. Los inhibidores de fusión del VIH mejorados y los antagonistas del correceptor de entrada del VIH son dos ejemplos de clases nuevas de agentes anti-VIH que están estudiando varios investigadores.

40 Los inhibidores de fijación del VIH son una subclase adicional de compuestos antivíricos que se unen a la glucoproteína gp120 de la superficie del VIH, e interfieren con la interacción entre la proteína de superficie gp120 y el receptor CD4 de célula hospedadora. Por lo tanto, estos previenen la fijación del VIH al linfocito T CD4 humano, y bloquean la replicación del VIH en la primera etapa del ciclo de vida del VIH. Las propiedades de los inhibidores de fijación del VIH se han mejorado a fin de obtener compuestos con una utilidad y eficacia maximizadas como agentes antivíricos. En particular, los documentos US 7.354.924 y US 2005/0209246 ilustran los inhibidores de fijación del VIH.

45 Otra clase emergente de compuestos para el tratamiento del VIH son los llamados inhibidores de maduración del VIH. La maduración es la última de 10 o más etapas en la replicación del VIH o en el ciclo de vida del VIH, en la que el VIH se vuelve infeccioso como consecuencia de varios sucesos de escisión del VIH mediados por proteasa en la proteína gag que da como resultado, en última instancia, la liberación de la proteína de la cápside (CA). Los inhibidores de maduración impiden que la cápside del VIH se ensamble y madure correctamente, forme una capa externa protectora o se produzca a partir de células humanas. En su lugar, se producen virus no infecciosos, impidiendo ciclos posteriores de infección por VIH.

50 Actualmente se ha demostrado que ciertos derivados del ácido betulínico presentan una potente actividad anti-VIH como inhibidores de la maduración del VIH. Por ejemplo, el documento US 7.365.221 desvela derivados de betulina y dihidrobetulina monoacilados, y su uso como agentes anti-VIH. Tal y como se ha comentado en la referencia '221, la esterificación del ácido betulínico (1) con ciertos grupos acilo sustituidos, tales como los grupos 3',3'-dimetilglutarilo y 3',3'-dimetilsuccinilo, produjo derivados que presentaban una actividad mejorada (Kashiwada, Y., y col., J. Med. Chem. 39:1016-1017 (1996)). Los derivados de ácido betulínico acilado y de ácido dihidrobetulínico,

que son potentes agentes anti-VIH, también se describen en la patente estadounidense 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. Biotekhnol. "Vector" 9:485-491 (2001)).

- 5 Otras referencias al uso de compuestos obtenidos a partir del ácido betulínico para el tratamiento de las infecciones por VIH incluyen US 2005/0239748 y US 2008/0207573, así como WO2006/053255, WO2009/100532 y WO2011/007230.

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

- 10 En el presente documento también se hace referencia a las solicitudes de Bristol-Myers Squibb tituladas "MODIFIED C-3 BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS" USSN 13/151.706, presentada el 2 de junio de 2011 y "C-28 AMIDES OF MODIFIED C-3 BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS" USSN 13/151.722, presentada el 2 de junio de 2011. También se hace referencia a la solicitud titulada "C-28 AMINES OF C-3 MODIFIED BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS" USSN 15 61/437.870, presentada el 31 de enero de 2011.

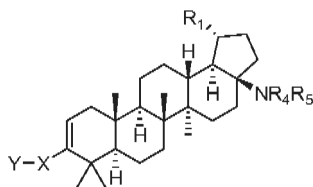
Lo que actualmente se necesita en la técnica son nuevos compuestos que sean útiles como inhibidores de maduración del VIH, así como nuevas composiciones farmacéuticas que contengan estos compuestos.

Sumario de la invención

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

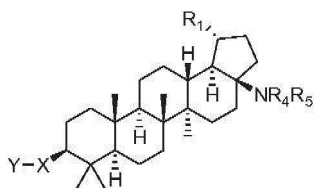
Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que se selecciona entre el grupo de:

- 25 un compuesto de fórmula I



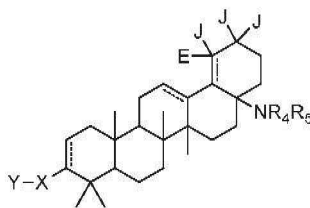
Fórmula I ;

- un compuesto de fórmula II



Fórmula II ;

- 30 y
un compuesto de fórmula III



Fórmula III :

en las que R₁ es isopropenilo o isopropilo;

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

5 X es un anillo de fenilo o heteroarilo sustituido con A, en el que A es al menos un miembro seleccionado entre el grupo de -H, -halo, -hidroxilo, -alquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆ y -COOR₂;

R₂ es -H, -alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -alquilo o alquilo C₁₋₆ sustituido con -arilo;

Y se selecciona entre el grupo de -COOR₂, -C(O)NR₂SO₂R₃, -C(O)NHSO₂NR₂R₂, -NR₂SO₂R₂, -SO₂NR₂R₂, -cicloalquil C₃₋₆-COOR₂, -alqueniil C₂₋₆-COOR₂, -alquiniil C₂₋₆-COOR₂, -alquil C₁₋₆-COOR₂, -NHC(O)(CH₂)_n-COOR₂, -SO₂NR₂C(O)R₂, -tetrazol y -CONHOH,

10 en los que n=1-6;

R₃ es -alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -alquilo;

R₄ se selecciona entre el grupo de -alquil C₁₋₆-Q₁ o COR₆; en el que Q₁ se selecciona entre el grupo de heteroarilo, heteroarilo sustituido, halógeno, -CF₃, -OR₂, -COOR₂, -NR₈R₉, -CONR₁₀R₁₁ y -SO₂R₇;

15 R₅ se selecciona entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, alquilo sustituido con -alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-NR₈R₉, -COR₁₀, -COR₆, -COCOR₆, -SO₂R₇ y -SO₂NR₂R₂; con la condición de que solo uno de R₄ o R₅ puede seleccionarse entre el grupo de -COR₆, -COCOR₆, -SO₂R₇ y -SO₂NR₂R₂;

o R₄ y R₅ se toman junto con el N adyacente para formar



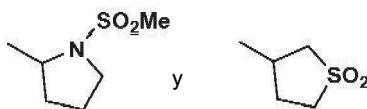
20 R₆ se selecciona entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, alquilo sustituido con -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo-Q₂ sustituido en -C₃₋₆, -alquil C₁₋₆-Q₂, alquil-Q₂ sustituido con -alquilo C₁₋₆, -cicloalquil C₃₋₆-Q₂, aril-Q₂, -NR₁₃R₁₄ y -OR₁₅;

en el que Q₂ se selecciona entre el grupo de arilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, -OR₂, -COOR₂, -NR₈R₉, SO₂R₇, -CONHSO₂R₃ y -CONHSO₂NR₂R₂;

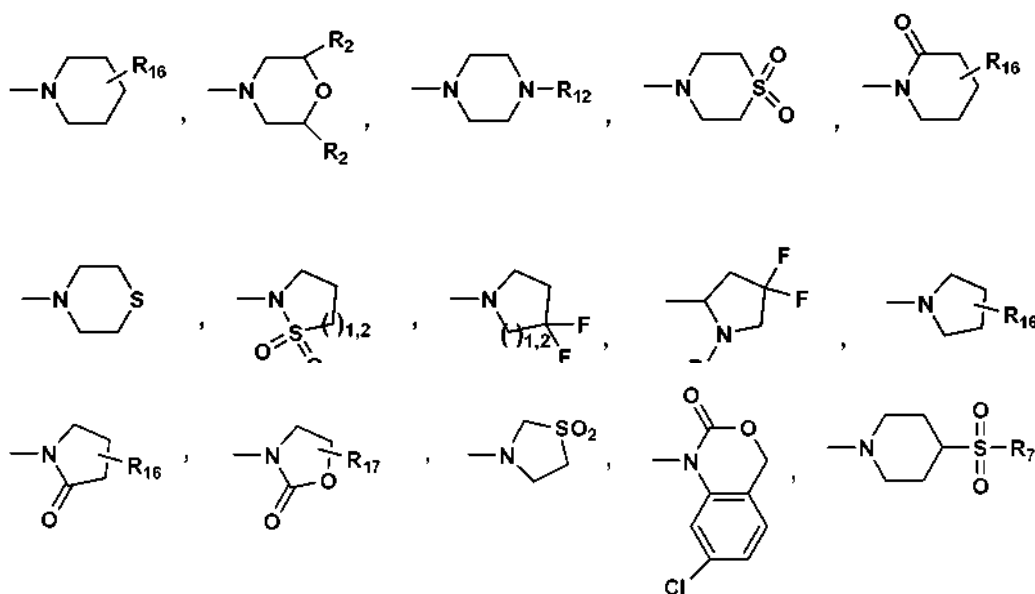
R₇ se selecciona entre el grupo de -alquilo C₁₋₆, alquilo sustituido en -C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, arilo y heteroarilo;

25 R₈ y R₉ se seleccionan independientemente entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, alquilo sustituido en -C₁₋₆, arilo, heteroarilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, -alquil C₁₋₆-Q₂ y -COOR₃,

y R₈ y R₉ también pueden seleccionarse independientemente entre el grupo de



o R₈ y R₉ se toman junto con el N adyacente para formar un ciclo seleccionado entre el grupo de:



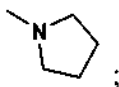
y



5 con la condición de que solo uno de R₈ o R₉ puede ser -COOR₃;

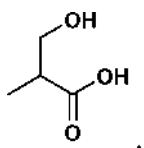
R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, alquilo sustituido en -C₁₋₆ y -cicloalquilo C₃₋₆,

o R₁₀ y R₁₁ se toman junto con el N adyacente para formar un ciclo tal como

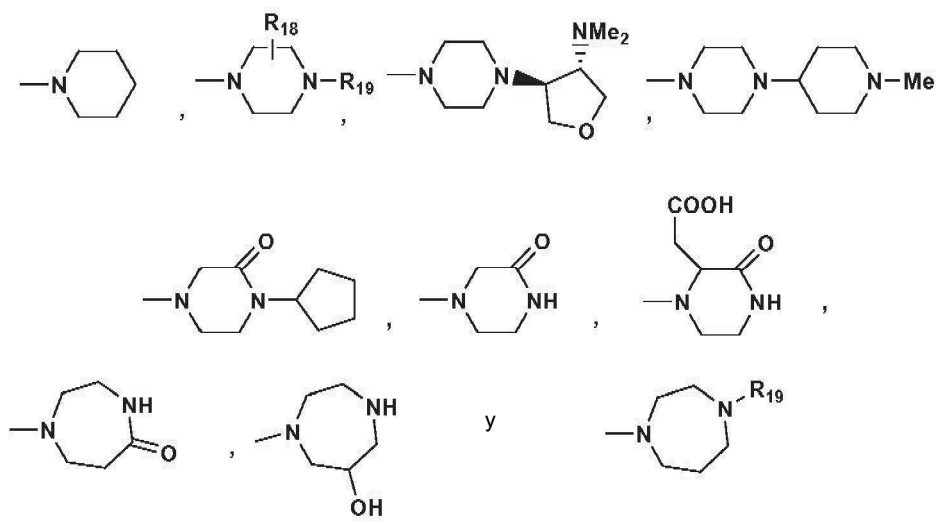


10 R₁₂ se selecciona entre el grupo de -alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-OH; -alquilo C₁₋₆, alquilo sustituido en -C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -COR₇, -COONR₂₂R₂₃, -SOR₇ y -SONR₂₄R₂₅;

R₁₃ y R₁₄ se seleccionan independientemente entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, alquilo sustituido en -C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-Q₃, -alquil C₁₋₆-cicloalquil C₃₋₆-Q₃, alquil-Q₃ sustituido en C₁₋₆ y



15 o R₁₃ y R₁₄ se toman junto con el N adyacente para formar un ciclo seleccionado entre el grupo de:



Q₃ se selecciona entre el grupo de heteroarilo, heteroarilo sustituido, -NR₂₀R₂₁, -CONR₂R₂, -COOR₂, -OR₂ y -SO₂R₃;

5 R₁₅ se selecciona entre el grupo de -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, alquilo sustituido en -C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-Q₃, -alquil C₁₋₆-cicloalquil C₃₋₆-Q₃ y alquil-Q₃ sustituido en -C₁₋₆;

R₁₆ se selecciona entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -NR₂R₂ y -COOR₃;

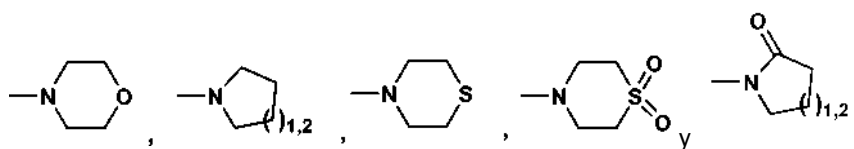
R₁₇ se selecciona entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -COOR₃ y arilo;

R₁₈ se selecciona entre el grupo de -COOR₂ y -alquil C₁₋₆-COOR₂;

10 R₁₉ se selecciona entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-Q₄, -COR₃, -COOR₃, en el que Q₄ se selecciona entre el grupo de -NR₂R₂ y -OR₂;

R₂₀ y R₂₁ se seleccionan independientemente entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, alquilo sustituido en -C₁₋₆, alquil-OR₂ sustituido en -C₁₋₆ y -COR₃,

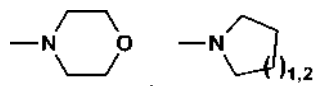
o R₂₀ y R₂₁ se toman junto con el N adyacente N para formar un ciclo seleccionado entre el grupo de



15 con la condición de que solo uno de R₂₀ o R₂₁ puede ser -COR₃;

R₂₂ y R₂₃ se seleccionan independientemente entre el grupo de H, -alquilo C₁₋₆, alquilo sustituido en -C₁₋₆ y -cicloalquilo C₁₋₆,

o R₂₂ y R₂₃ se toman junto con el N adyacente N para formar un ciclo seleccionado entre el grupo de



20 R₂₄ y R₂₅ son independientemente del grupo de H, -alquilo C₁₋₆, alquilo sustituido en -C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-Q₅, -cicloalquilo C₁₋₆, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido,

y Q₅ se selecciona entre el grupo de halógeno y SO₂R₃.

25 En una realización adicional, se proporciona un grupo de compuestos para su uso en un procedimiento para tratar a mamíferos infectados con un virus, en especial, en el que dicho virus es VIH, que comprende la administración, a dicho mamífero, de una cantidad antivirica eficaz de un compuesto que se selecciona del grupo de compuestos de

las Fórmulas I, II, III anteriores, y de uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Opcionalmente, el compuesto de las Fórmulas I, II y/o III puede administrarse en combinación con una cantidad antivírica eficaz de otro agente para el tratamiento del SIDA, seleccionado del grupo que consiste en: (a) un agente antivírico para el SIDA; (b) un agente antiinfeccioso; (c) un inmunomodulador; y (d) otros inhibidores de entrada del VIH.

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

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

En el presente documento también se proporcionan compuestos intermedios útiles para crear los compuestos de las Fórmulas I, II y III del presente documento.

La invención se refiere a estos, así como a otros fines importantes, descritos de aquí en adelante.

Descripción detallada de las realizaciones

Dado que los compuestos de la presente invención pueden poseer centros asimétricos y por tanto aparecer como mezclas de diastereómeros y enantiómeros, la presente divulgación incluye las formas diastereoisoméricas y enantioméricas individuales de los compuestos de las Fórmulas I, II y III además de las mezclas de los mismos, a menos que no se especifique la estereoquímica.

Definiciones

A menos que se establezca específicamente en otra parte de la solicitud, uno o más de los siguientes términos pueden usarse en el presente documento y tendrán los siguientes significados:

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

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

"Fluoroalquilo C₁-C₄" se refiere a alquilo C₁-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 sustituirse independientemente por un átomo de F;

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

Un grupo "arilo" o "Ar" se refiere a grupos policíclicos de anillo condensado o monocíclico íntegramente de carbono (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono) que tienen un sistema de electrones pi completamente conjugados. Ejemplos, sin limitación, de grupos arilo son fenilo, naftalenilo y antracenilo. El grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando se sustituye, el grupo(s) es preferentemente uno o más seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, tioarilo, tioheteroarilo, tioheteroalíclico, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxilo, O-carboxilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino y -NR^xR^y, en el que R^x y R^y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, carbonilo, C-carboxilo, sulfonilo, trihalometilo, y un anillo heteroalíclico de cinco o seis miembros combinado.

Como se usa en el presente documento, un grupo "heteroarilo" se refiere a un anillo monocíclico o condensado (es decir, anillos que comparten un par adyacente de átomos) grupo que tiene en el anillo(s) uno o más átomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y, además, que tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. A menos que se indique otra cosa, el grupo heteroarilo puede unirse a un átomo de carbono o nitrógeno dentro del grupo heteroarilo. Debe observarse que el término heteroarilo pretende abarcar un N-óxido del heteroarilo parental si dicho N-óxido es químicamente factible como se conoce en la técnica. 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 se sustituye, el grupo(s) es preferentemente uno o más seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, tioalcoxi, tiohidroxilo, tioarilo, tioheteroarilo, tioheteroalíclico, ciano, halógeno,

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

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

- 5 Un grupo "carbonilo" se refiere a un grupo $-C(=O)-R$, en el que 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 heteroalícíclico (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 en el que R" es hidrógeno.

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

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

Un grupo "trihalometanocarbonilo" se refiere a un grupo $Z_3CC(=O)-$ con dicho Z que es 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.

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

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

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

- 20 un grupo "trihalometanosulfonamido" se refiere a un grupo $Z_3CS(=O)_2NR^x-$ con Z como se ha definido anteriormente y R^x que es H o alquilo (C₁₋₆).

Un grupo "sulfínico" se refiere a un grupo $-S(=O)-R$, con R" que es alquilo (C₁₋₆).

Un grupo "sulfónico" se refiere a un grupo $-S(=O)_2R$ con R" que es alquilo (C₁₋₆).

Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a un $-S(=O)_2NR^xR^y$, con R^x y R^y que son independientemente H o alquilo (C₁₋₆).

Un grupo "N-Sulfonamido" se refiere a un grupo $R^xS(=O)_2NR^y-$, con R_x que es H o alquilo (C₁₋₆).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

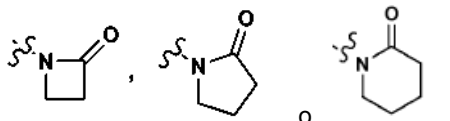
Un "ciano" se refiere a un grupo $-CN$.

Un grupo "sililo" se refiere a un $-\text{Si}(\text{R}^{\prime})_3$, con R^{\prime} que es alquilo (C_{1-6}) o fenilo.

Un grupo "fosfonilo" se refiere a un grupo $\text{P}(\text{=O})(\text{OR}^{\text{x}})_2$ con R^{x} que es alquilo (C_{1-6}).

Un grupo "hidrazino" se refiere a un grupo $-\text{NR}^{\text{x}}\text{NR}^{\text{y}}\text{R}^{\text{y}2}$, con R^{x} , R^{y} y $\text{R}^{\text{y}2}$ que son independientemente H o alquilo (C_{1-6}).

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



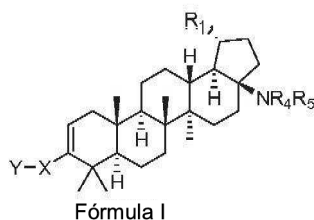
10 Se sabe en la técnica que los átomos de nitrógeno en sistemas heteroarilo pueden estar "participando en un doble enlace de anillo heteroarilo", y esto se refiere a la forma de dobles enlaces en las dos estructuras tautoméricas que comprenden grupos heteroarilo de anillo de cinco miembros. Esto dictamina si los nitrógenos pueden sustituirse como se entiende bien por los químicos en la técnica. La divulgación y reivindicaciones de la presente divulgación se basan en los principios generales conocidos de la unión química. Se entiende que las reivindicaciones no abarcan estructuras que se sabe que son inestables o no pueden existir basándose en la bibliografía.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos divulgados en el presente documento están dentro del ámbito de la invención. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones pretende incluir sales de adición de bases no tóxicas. 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.

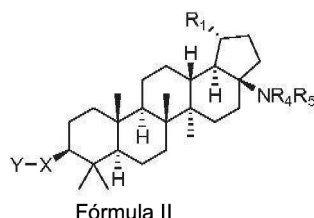
20 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento está destinada a incluir sales de grupos ácidos, tales como un carboxilato, con contraiones tales como amonio, sales de metal alcalino, particularmente sodio o potasio, sales de metales alcalinotérreos, particularmente 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.

25 Como se ha mostrado 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



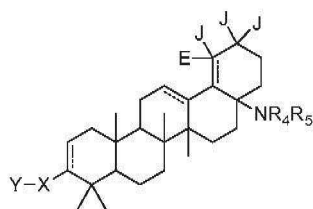
un compuesto de fórmula II



30

y

un compuesto de fórmula III



Fórmula III

en las que R_1 es isopropenilo o isopropilo;

J y E son -H o $-CH_3$, y E está ausente cuando el doble enlace está presente;

5 X es un anillo de fenilo o heteroarilo sustituido con A, en el que A es al menos un miembro seleccionado entre el grupo de -H, -halo, -hidroxilo, -alquilo C_{1-6} , -alcoxi C_{1-6} y $-COOR_2$;

R_2 es -H, -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con -alquilo o alquilo C_{1-6} sustituido con -arilo;

Y se selecciona entre el grupo de $-COOR_2$, $-C(O)NR_2SO_2R_3$, $-C(O)NHSO_2NR_2R_2$, $-NR_2SO_2R_2$, $-SO_2NR_2R_2$, -cicloalquil $C_{3-6}-COOR_2$, -alquenil $C_{2-6}-COOR_2$, -alquilinil $C_{2-6}-COOR_2$, -alquil $C_{1-6}-COOR_2$, $-NHC(O)(CH_2)_n-COOR_2$, $-SO_2NR_2C(O)R_2$, -tetrazol y -CONHOH,

10 en los que $n=1-6$;

R_3 es -alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} sustituido con -alquilo;

R_4 se selecciona entre el grupo de -alquil $C_{1-6}-Q_1$ o COR_6 ; en el que Q_1 se selecciona entre el grupo de heteroarilo, heteroarilo sustituido, halógeno, $-CF_3$, $-OR_2$, $-COOR_2$, $-NR_8R_9$, $-CONR_{10}R_{11}$ y $-SO_2R_7$;

15 R_5 se selecciona entre el grupo de -H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , alquilo sustituido con -alquilo C_{1-6} , -alquil $C_{1-6}-NR_8R_9$, $-COR_{10}$, $-COR_6$, $-COCOR_6$, $-SO_2R_7$ y $-SO_2NR_2R_2$; con la condición de que solo uno de R_4 o R_5 puede seleccionarse entre el grupo de $-COR_6$, $-COCOR_6$, $-SO_2R_7$ y $-SO_2NR_2R_2$;

o R_4 y R_5 se toman junto con el N adyacente para formar



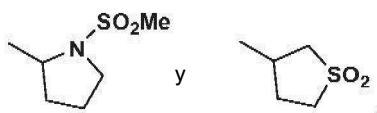
20 R_6 se selecciona entre el grupo de -H, -alquilo C_{1-6} , alquilo sustituido con -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo- Q_2 sustituido en $-C_{3-6}$, -alquil $C_{1-6}-Q_2$, alquil- Q_2 sustituido con -alquilo C_{1-6} , -cicloalquil $C_{3-6}-Q_2$, aril- Q_2 , $-NR_{13}R_{14}$ y $-OR_{15}$;

en el que Q_2 se selecciona entre el grupo de arilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, $-OR_2$, $-COOR_2$, $-NR_8R_9$, SO_2R_7 , $-CONHSO_2R_3$ y $-CONHSO_2NR_2R_2$;

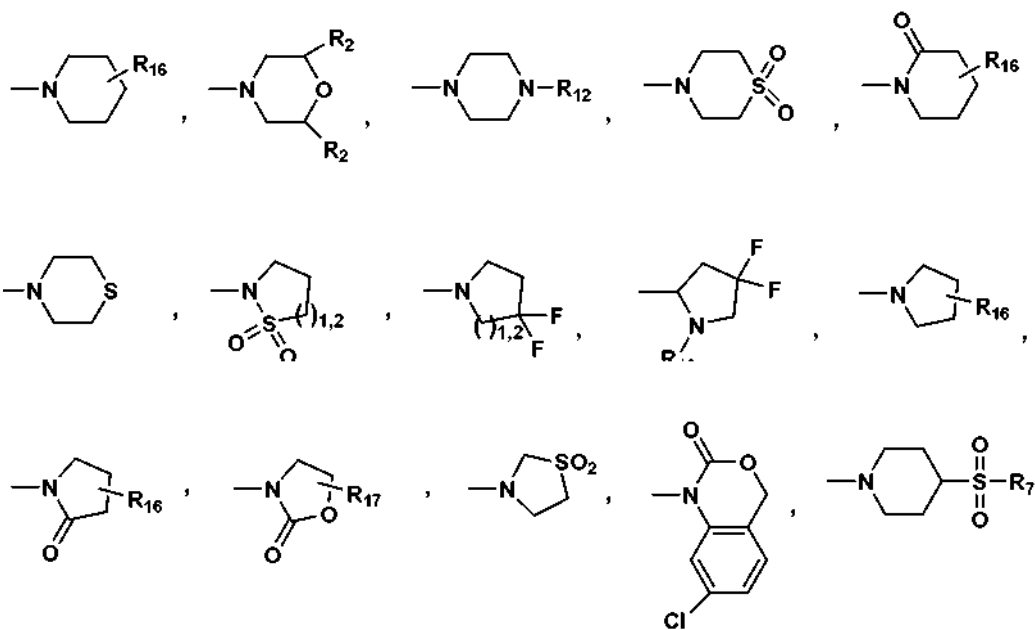
R_7 se selecciona entre el grupo de -alquilo C_{1-6} , alquilo sustituido en $-C_{1-6}$, -cicloalquilo C_{3-6} , arilo y heteroarilo;

25 R_8 y R_9 se seleccionan independientemente entre el grupo de -H, -alquilo C_{1-6} , alquilo sustituido en $-C_{1-6}$, arilo, heteroarilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, -alquil $C_{1-6}-Q_2$ y $-COOR_3$,

y R_8 y R_9 también pueden seleccionarse independientemente entre el grupo de



o R_8 y R_9 se toman junto con el N adyacente para formar un ciclo seleccionado entre el grupo de:

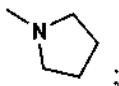


y



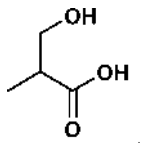
con la condición de que solo uno de R₈ o R₉ puede ser -COOR₃;

- 5 R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, alquilo sustituido en -C₁₋₆ y -cicloalquilo C₃₋₆, o R₁₀ y R₁₁ se toman juntos con el N adyacente para formar un ciclo, tal como

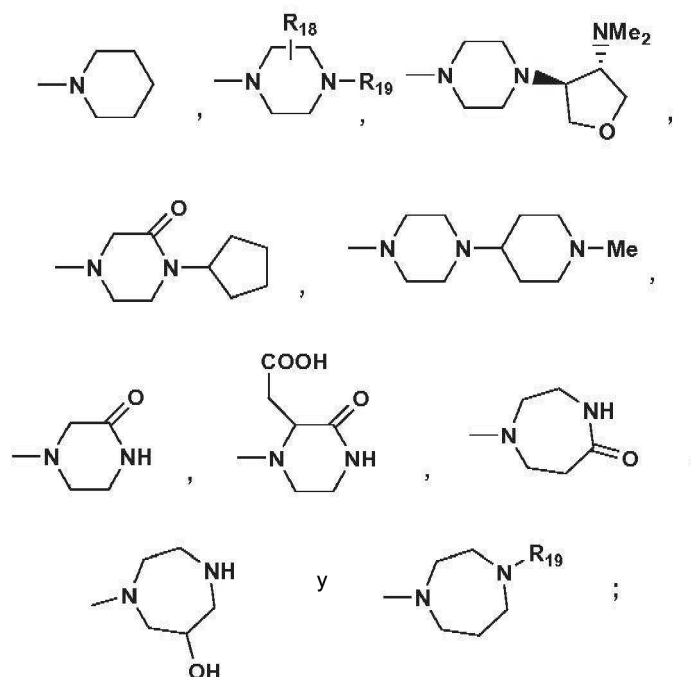


R₁₂ se selecciona entre el grupo de -alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-OH, -alquilo C₁₋₆, alquilo sustituido en -C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -COR₇, -COONR₂₂R₂₃, -SOR₇ y -SONR₂₄R₂₅;

- 10 R₁₃ y R₁₄ se seleccionan independientemente entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, alquilo sustituido en -C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-Q₃, -alquil C₁₋₆-cicloalquil C₃₋₆-Q₃, alquil-Q₃ sustituido en C₁₋₆ y



o R₁₃ y R₁₄ se toman junto con el N adyacente para formar un ciclo seleccionado entre el grupo de:



Q₃ se selecciona entre el grupo de heteroarilo, heteroarilo sustituido, -NR₂₀R₂₁, -CONR₂R₂, -COOR₂, -OR₂ y -SO₂R₃;

5 R₁₅ se selecciona entre el grupo de -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, alquilo sustituido en -C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-Q₃, -alquil C₁₋₆-cicloalquil C₃₋₆-Q₃ y alquil-Q₃ sustituido en -C₁₋₆.

R₁₆ se selecciona entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -NR₂R₂ y -COOR₃;

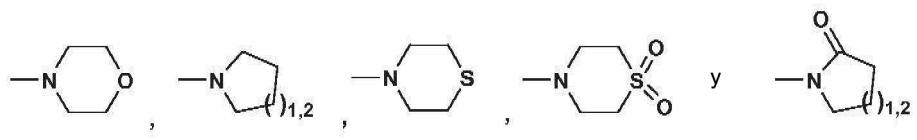
R₁₇ se selecciona entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -COOR₃ y arilo;

R₁₈ se selecciona entre el grupo de -COOR₂ y -alquil C₁₋₆-COOR₂;

10 R₁₉ se selecciona entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-Q₄, -COR₃, -COOR₃, en el que Q₄ se selecciona entre el grupo de -NR₂R₂ y -OR₂;

R₂₀ y R₂₁ se seleccionan independientemente entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, alquilo sustituido en -C₁₋₆, alquil-OR₂ sustituido en -C₁₋₆ y -COR₃,

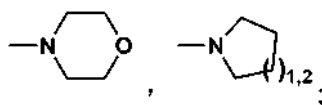
o R₂₀ y R₂₁ se toman junto con el N adyacente N para formar un ciclo seleccionado entre el grupo de



15 con la condición de que solo uno de R₂₀ o R₂₁ puede ser -COR₃;

R₂₂ y R₂₃ se seleccionan independientemente entre el grupo de H, -alquilo C₁₋₆, alquilo sustituido en -C₁₋₆ y -cicloalquilo C₁₋₆,

o R₂₂ y R₂₃ se toman junto con el N adyacente N para formar un ciclo seleccionado entre el grupo de



20 R₂₄ y R₂₅ son independientemente del grupo de H, -alquilo C₁₋₆, alquilo sustituido en -C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-Q₅, -cicloalquilo C₁₋₆, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido,

y Q_5 se selecciona entre el grupo de halógeno y SO_2R_3 .

Incluso compuestos más preferidos incluyen en los que R_1 es isopropenilo.

5 Los compuestos más preferidos incluyen los que están abarcados por la Fórmula I. De estos, en los que X es un anillo de fenilo son incluso más preferidos. Son incluso más preferidos, los compuestos de Fórmula I en la que X es un anillo fenilo e Y está en la posición para.

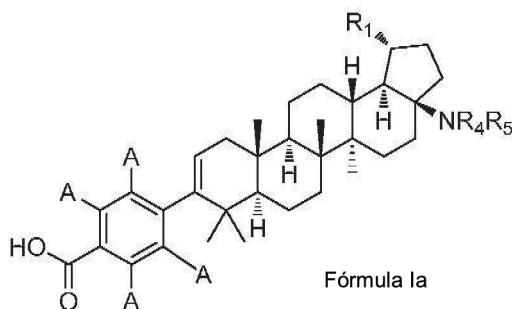
También se prefieren compuestos de Fórmula I en la que A es al menos un miembro seleccionado entre el grupo de -H, -OH, -halo, -alquilo C_{1-3} y -alcoxi C_{1-3} , en el que -halo se selecciona entre el grupo de -Cl, -F y -Br, con -F que es más preferido. Es aún más preferido que A sea -H.

También son compuestos preferidos de Fórmula I en la que Y es $-COOR_2$ y más preferentemente -COOH.

10 También se prefiere que R_5 sea -H.

Además, se prefiere que Q_1 sea $-NR_8R_9$.

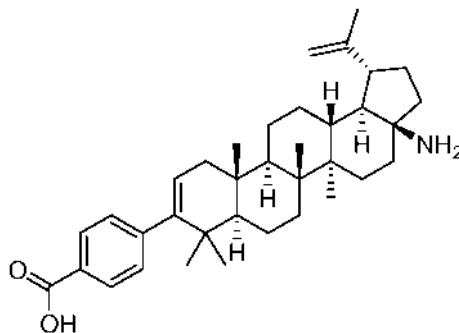
En otra realización preferida se proporciona un compuesto de Fórmula Ia a continuación en la que X es un anillo de fenilo e Y es -COOH en la posición para:

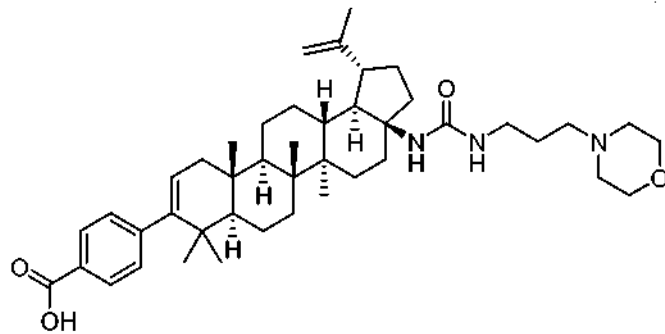
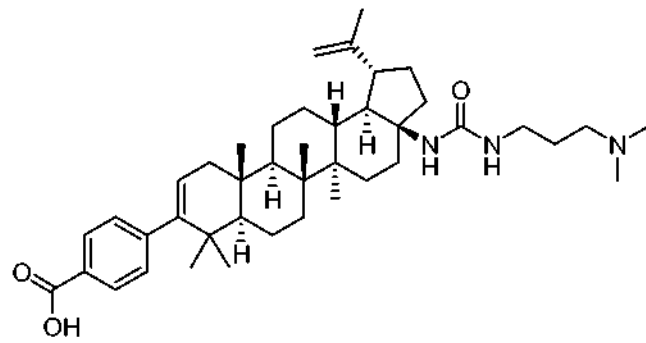
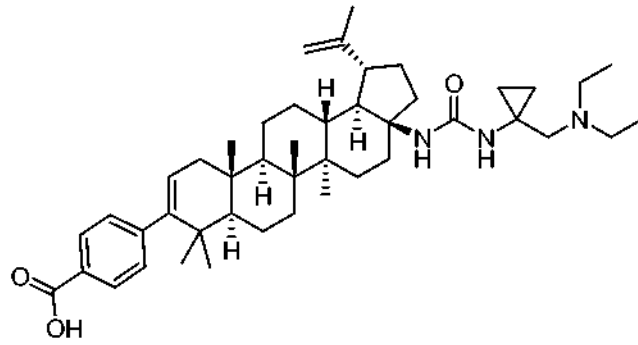
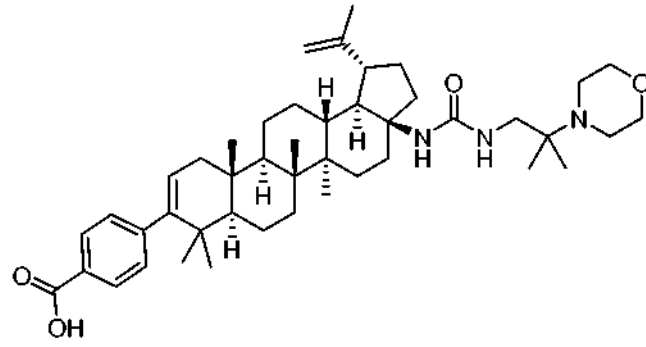


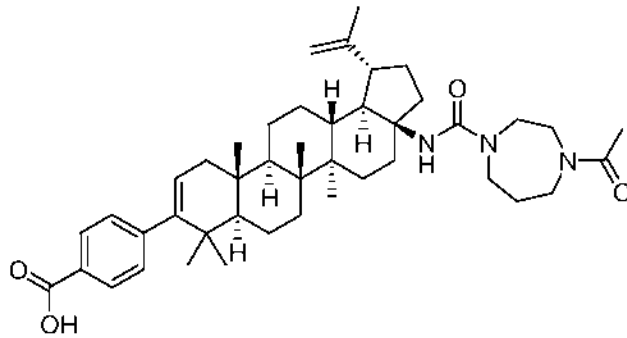
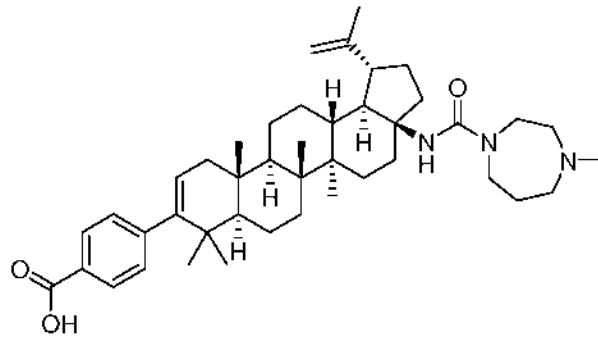
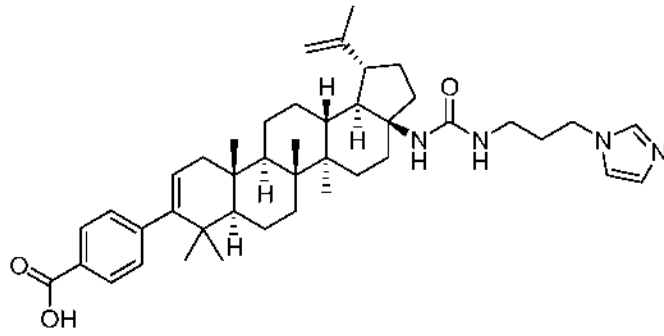
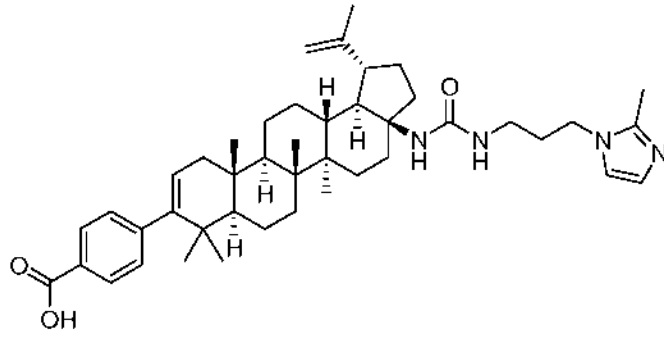
15 En esta realización, también se prefiere que A sea al menos un miembro del grupo de -H, -halo, -OH, -alquilo C_{1-3} y -alcoxi C_{1-3} . Es particularmente preferido que A sea al menos un miembro seleccionado entre el grupo de -H, -flúor, -cloro, -OH, -metilo y -metoxi, con -H que es incluso más preferido.

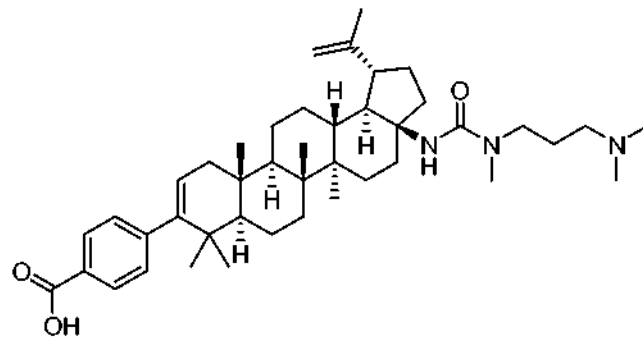
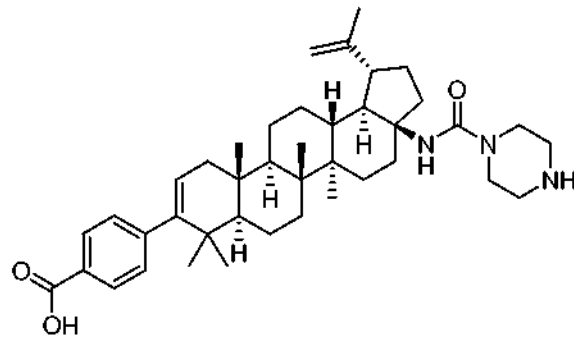
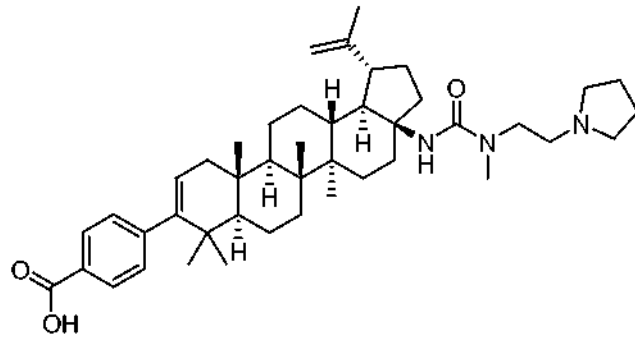
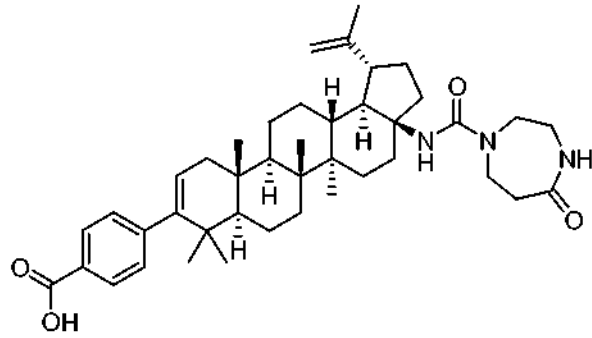
Además, en una realización adicional de la invención se prefieren compuestos de Fórmula II, como lo son los compuestos de Fórmula III.

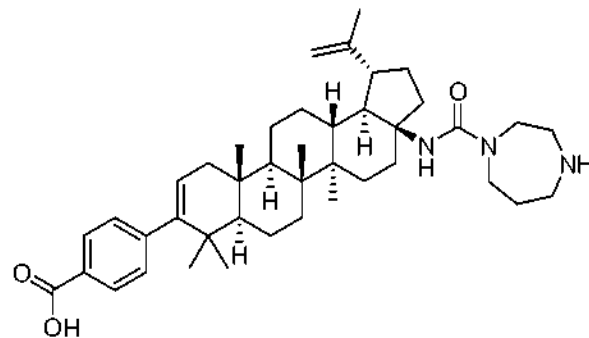
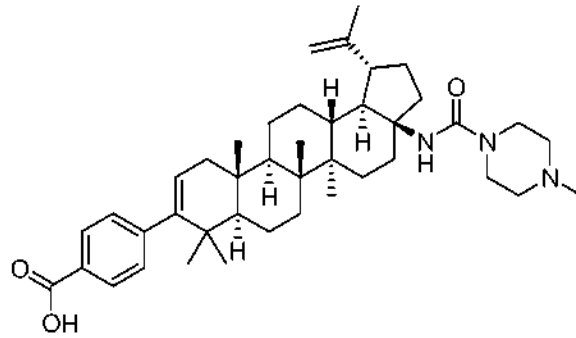
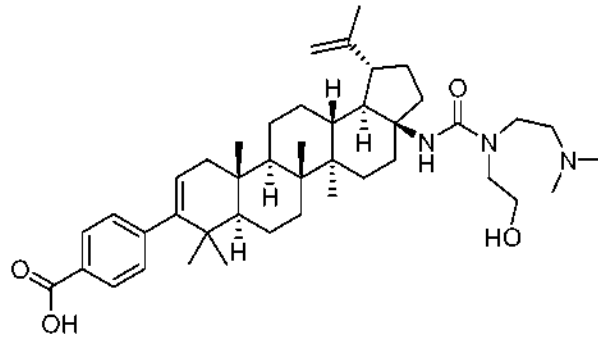
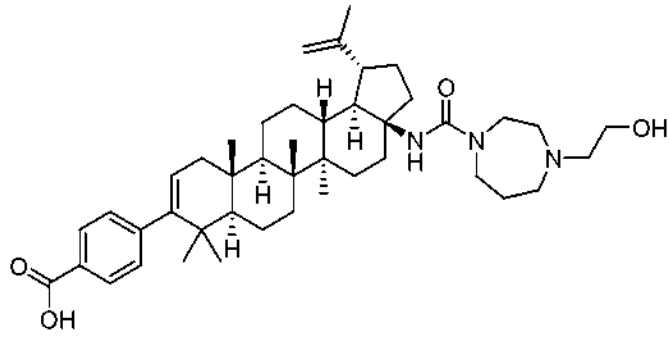
20 Otros compuestos, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que se prefieren como parte de la invención incluyen los siguientes:

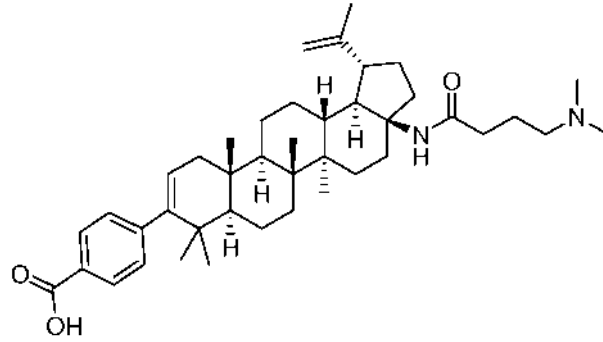




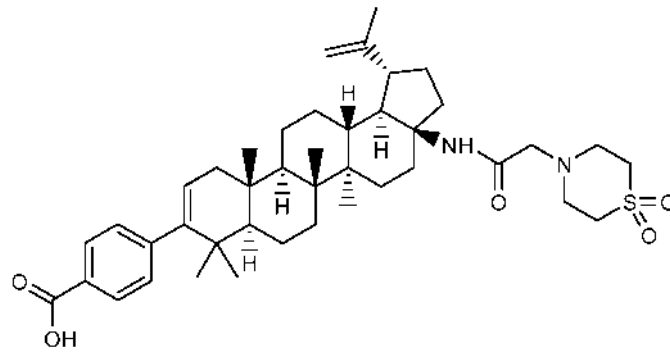




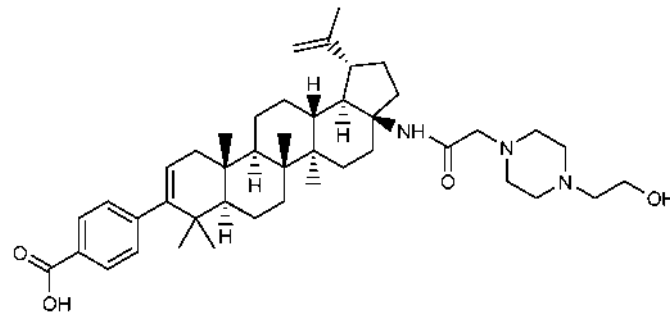




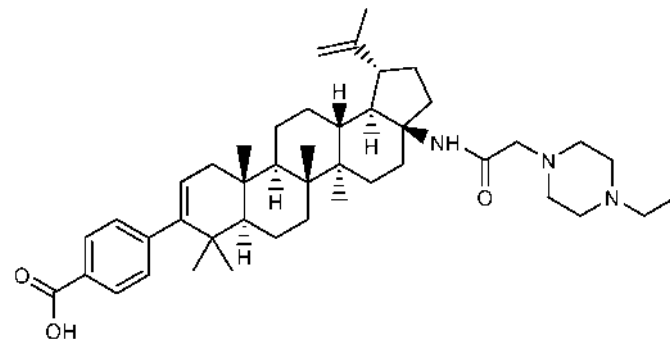
1



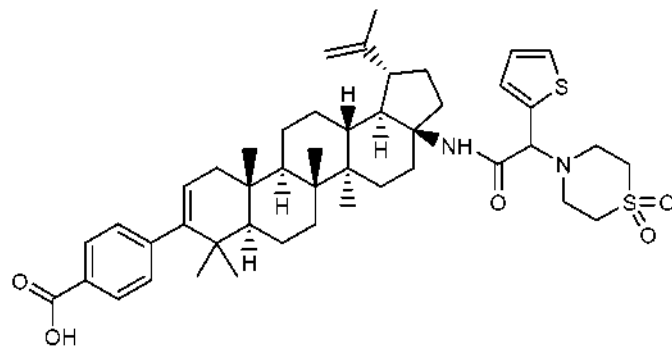
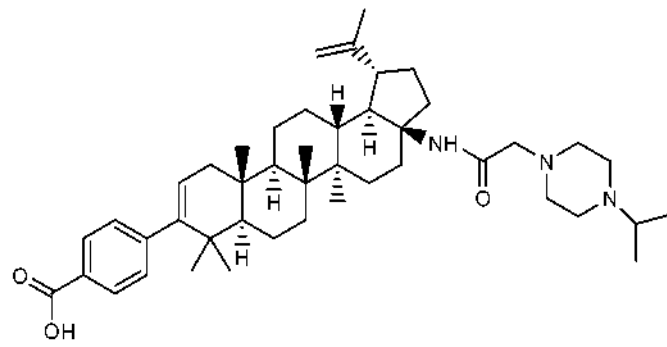
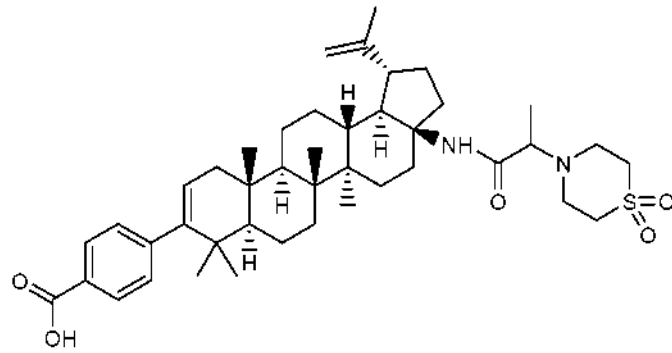
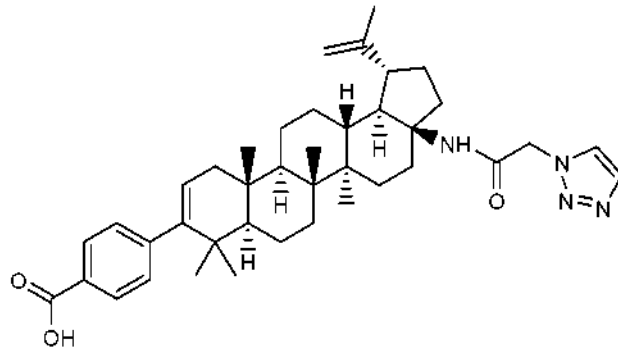
2

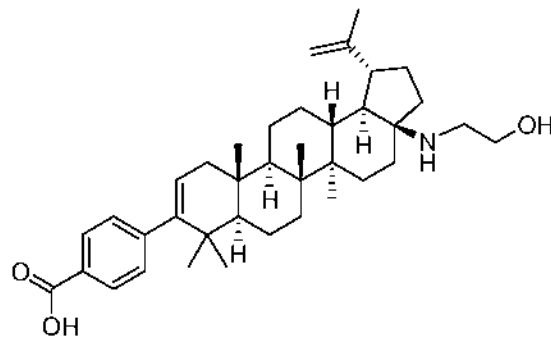
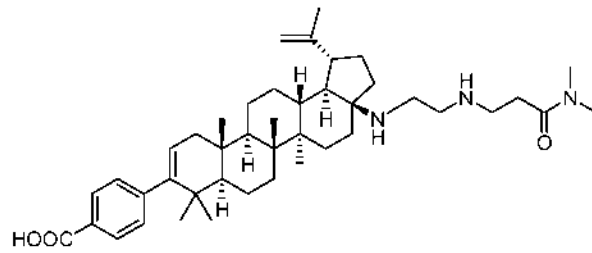
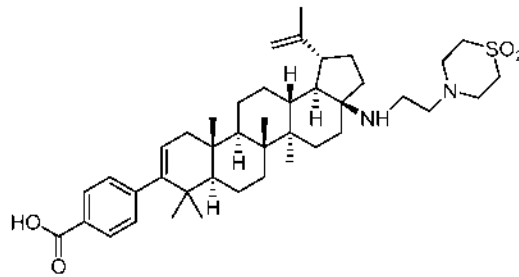
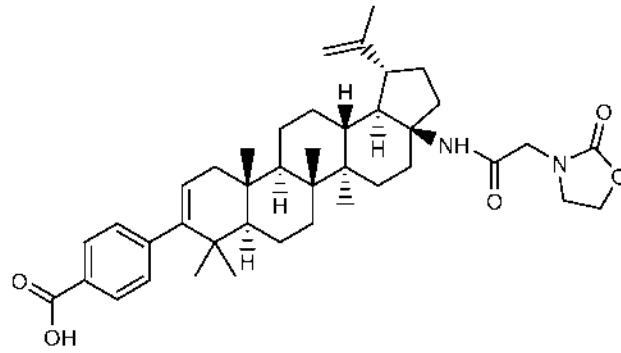


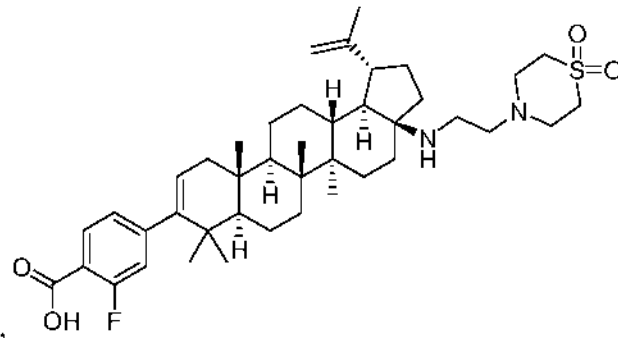
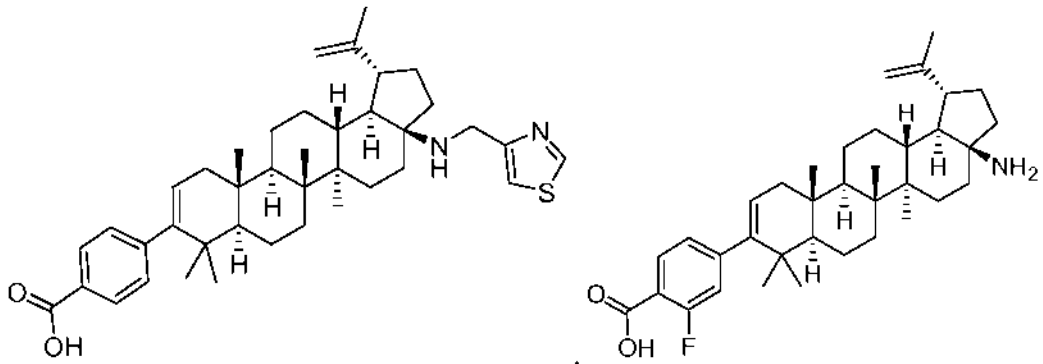
3



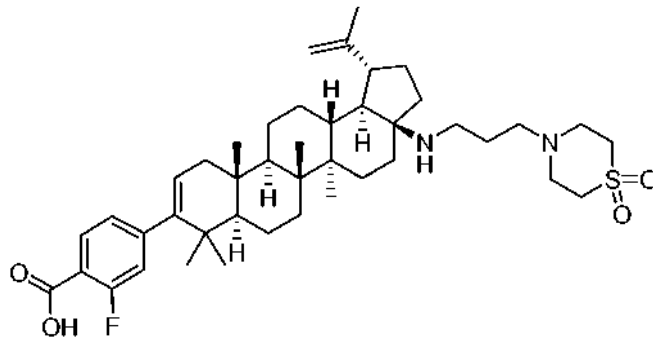
4



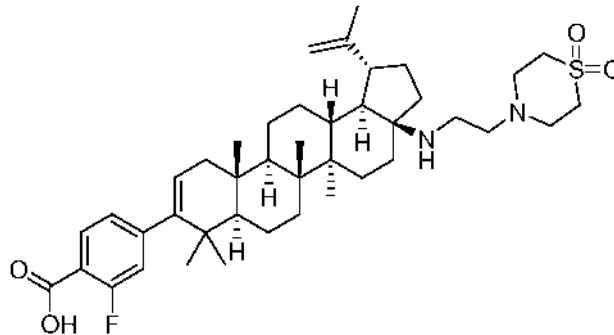




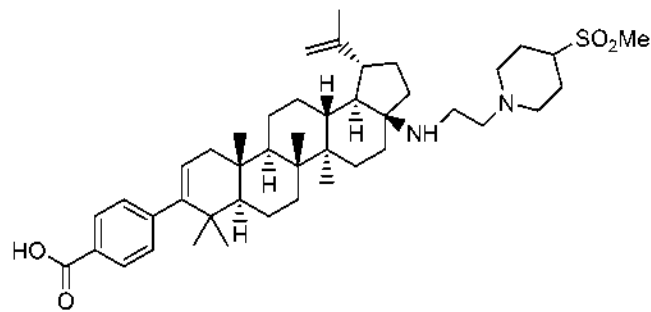
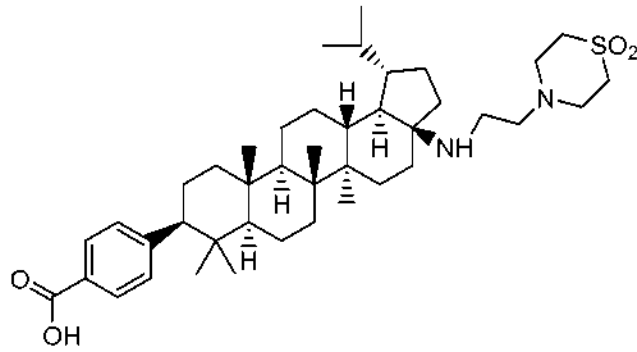
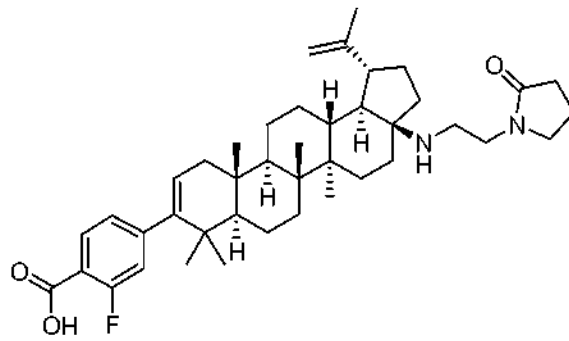
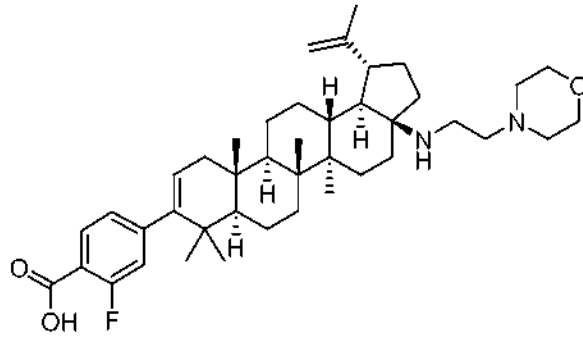
y



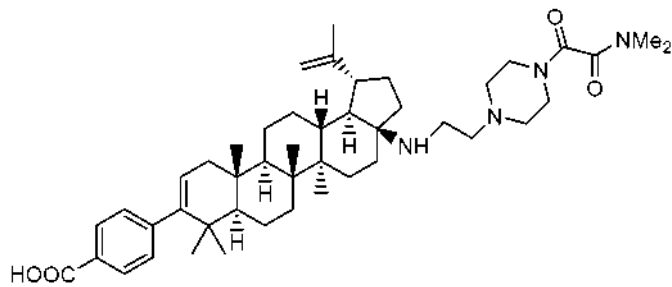
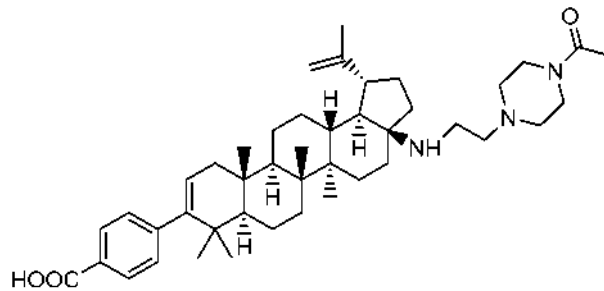
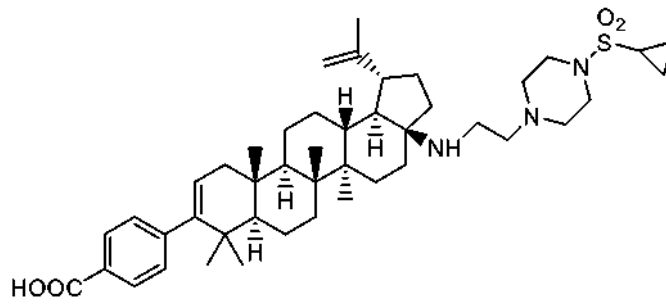
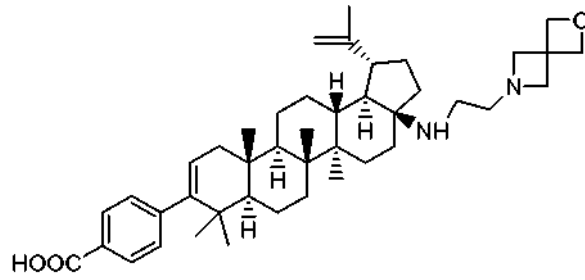
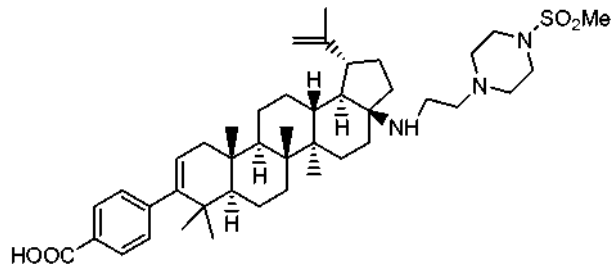
También se prefieren los siguientes compuestos, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



5



y



5 Los compuestos de la presente invención, de acuerdo con todas las diversas realizaciones descritas anteriormente, se pueden administrar por vía oral, por vía parenteral (incluyendo inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, inyecciones intraesternales o técnicas de infusión), mediante inhalación de aerosol o por vía rectal, y mediante otros medios, en formulaciones de unidades de dosificación que contienen vehículos, excipientes y diluyentes no tóxicos farmacéuticamente aceptables, disponibles para el experto en la materia. También pueden incluirse uno o más adyuvantes.

Por lo tanto, de conformidad con la presente invención, se proporciona además un grupo de compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento, y una composición farmacéutica, para tratar infecciones víricas, tales como infección por VIH y SIDA. El tratamiento implica administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento una composición farmacéutica que contenga una cantidad antivírica eficaz de uno o más de los compuestos de las Fórmulas I, II y/o III, junto con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad antivírica eficaz" significa la cantidad total de cada componente activo de la composición y procedimiento que es suficiente para mostrar un beneficio significativo en el paciente, es decir, inhibir, mejorar o curar afecciones graves caracterizadas por la 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 las cantidades combinadas de los principios activos, que da como resultado el efecto terapéutico, ya sean administrados en combinación, en serie o de forma simultánea. Los términos "tratar, que trata, tratamiento", como se usan en el presente documento y en las reivindicaciones, significan prevenir, mejorar o curar enfermedades asociadas con la infección por VIH.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de suspensiones o comprimidos administrables por vía oral; así como aerosoles nasales, preparaciones inyectables estériles, por ejemplo, como suspensiones acuosas u oleosas inyectables estériles, o supositorios. Los vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas, y son aquellos utilizados en la técnica de las preparaciones farmacéuticas.

Cuando se administran por vía oral como una suspensión, estas composiciones se preparan de acuerdo con las técnicas habitualmente conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica, y pueden contener celulosa microcristalina para conferir volumen, ácido algínico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad y agentes edulcorantes/saborizantes conocidos en la técnica. Como comprimidos de liberación inmediata, estas composiciones pueden contener celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, 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 pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida, utilizando diluyentes o disolventes parenteralmente aceptables, adecuados y no tóxicos, tales como manitol, 1,3 butanodiol, agua, solución de Ringer o solución de cloruro de sodio isotónica, o agentes de dispersión o humectación y suspensión adecuados, tales como aceites no volátiles, estériles y suaves, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.

Los compuestos expuestos en el presente documento pueden administrarse por vía oral a seres humanos en un intervalo de dosificación de aproximadamente 1 a 100 mg/kg de peso corporal en dosis divididas, normalmente durante un período largo, tal como días, semanas, meses o incluso años. Un intervalo de dosificación preferido es de aproximadamente 1 a 10 mg/kg de peso corporal por vía oral en dosis divididas. Otro intervalo de dosificación preferido es de aproximadamente 1 a 20 mg/kg de peso corporal en dosis divididas. Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de la dosificación para cualquier paciente particular pueden variar, y dependerán de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el modo y el momento de la administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y del hospedador sometido a la terapia.

En el presente documento también se contemplan combinaciones de los compuestos de las Fórmulas I, II y/o III, expuestas en el presente documento, junto con uno o más de otros agentes útiles en el tratamiento del SIDA. Por ejemplo, los compuestos de la divulgación pueden administrarse de forma eficaz, bien en periodos de preexposición y/o de posexposición, en combinación con cantidades eficaces de antivíricos contra el SIDA, inmunomoduladores, antiinfecciosos o vacunas, tales como los de la siguiente tabla no limitante:

ANTIVÍRICOS

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
097	Hoechst/Bayer	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la transcriptasa inversa (TI) no nucleósido)
Amprenavir 141 W94 GW 141	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
Abacavir (1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de TI)

(continuación)

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
Acemanán	Carrington Labs (Irving, Texas)	CRS
Aciclovir	Burroughs Wellcome	Infección por VIH, SIDA, CRS
AD-439	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, CRS
AD-519	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, CRS
Adefovir dipivoxil AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Ángeles, California)	Infección por VIH de CRS, LGP positivos de VIH, SIDA
Interferón alfa	Glaxo Wellcome	sarcoma de Kaposi, VIH en combinación c/Retrovir
Ansamicina LM 427	Adria Laboratories (Dublin, Ohio) Erbamont (Stamford, Connecticut)	CRS
Anticuerpo que neutraliza el interferón alfa anómalo inestable al pH	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, Maryland)	SIDA, CRS
AR177	Aronex Pharm	Infección por VIH, SIDA, CRS
Beta-fluoro-ddA	Nat'l Cancer Institute	Enfermedades asociadas al SIDA
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/Novartis	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
CI-1012	Warner-Lambert	Infección por VIH-1
Cidofovir	Gilead Science	Retinitis por CMV, herpes, virus del papiloma
Curdlán sulfato	AJI Pharma USA	Infección por VIH
Inmunoglobulina para citomegalovirus	MedImmune	Retinitis por CMV
Cytovene	Syntex	Visión en riesgo
Ganciclovir		Retinitis periférica por CMV
Darunavir	Tibotec- <i>J & J</i>	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
Delavirdina	Pharmacia Upjohn	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de TI)
Sulfato de dextrano	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japón)	SIDA, CRS, positivos para VIH asintomático
ddC Didesoxicidina	Hoffman-La Roche	Infección por VIH, SIDA, CRS
ddI Didesoxiinosina	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, CRS; combinación con AZT/d4T
DMP-450	AVID (Camden, New Jersey)	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
Efavirenz (DMP 266, Sustiva®) (-)-6-Cloro-4-(S)-ciclopropiletinil-4(S)-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, STOCRIN	Bristol Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la TI no nucleósido)
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, Georgia)	Infección por VIH
Etravirina	Tibotec/ <i>J & J</i>	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido)

ES 2 653 847 T3

(continuación)

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
Famciclovir GS 840	Smith Kline Gilead	Herpes zóster, herpes simple Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la transcriptasa inversa)
HBY097	Hoechst Marion Roussel	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido)
Hipericina Interferón beta recombinante humano	VIMRx Pharm. Triton Biosciences (Alameda, California)	Infección por VIH, SIDA, CRS SIDA, sarcoma de Kaposi, CRS
Interferón alfa n3	Interferon Sciences	CRS, SIDA
Indinavir	Merck	Infección por VIH, SIDA, CRS, positivos para VIH asintomático, también en combinación con AZT/ddI/ddC
ISIS 2922 KNI-272 Lamivudina, 3TC	ISIS Pharmaceuticals Nat'l Cancer Institute Glaxo Wellcome	Retinitis por CMV Enfermedades asoc. al VIH Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la transcriptasa inversa); también con AZT
Lobucavir Nelfinavir	Bristol-Myers Squibb Agouron Pharmaceuticals	Infección por CMV Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
Nevirapina	Boehringer Ingelheim	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de TI)
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, Ohio)	Inhibidor del VIH
Secuencia octapeptídica del péptido T	Peninsula Labs (Belmont, California)	SIDA
Fosfonoformato de trisodio PNU-140690	Astra Pharm. Products, Inc. Pharmacia Upjohn	Retinitis por CMV, Infección por VIH, otras infecciones por CMV Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
Probucof RBC-CD4	Vyrex Sheffield Med. Tech (Houston, Texas)	Infección por VIH, SIDA Infección por VIH, SIDA, CRS
Ritonavir	Abbott	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
Saquinavir	Hoffmann-La Roche	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
Estavudina; d4T dideshidrodessoxitimidina Tipranavir	Bristol-Myers Squibb Boehringer Ingelheim	Infección por VIH, SIDA, CRS Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
Valaciclovir	Glaxo Wellcome	VHS genital e infecciones por CMV
Ribavirina Virazole	Viratek/ICN (Costa Mesa,	Positivos para VIH asintomático,

(continuación)

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
	California)	SLA, CRS
VX-478 Zalcitabina	Vertex Hoffmann-La Roche	Infección por VIH, SIDA, CRS Infección por VIH, SIDA, CRS, con AZT
Zidovudina; AZT	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, CRS, sarcoma de Kaposi, en combinación con otras terapias
Tenofovir disoproxilo, sal de fumarato (Viread®)	Gilead	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Emtriva® (Emtricitabina) (FTC)	Gilead	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Combivir®	GSK	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Abacavir succinato (o Ziagen®)	GSK	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la 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 fusión vírica
Lexiva® (o Fosamprenavir calcio)	GSK/Vertex	SIDA por infección por VIH, inhibidor de proteasa vírica
Selzentry 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)
Raltegravir MK-0518 inhibidor de la integrasa Truvada®	Merck Gilead	SIDA por infección por VIH Combinación de sal de fumarato de tenofovir disoproxilo (Viread®) y Emtriva®(emtricitabina)
Elvitegravir GS917/JTK-303 inhibidor de la integrasa	Gilead/Japan Tobacco	SIDA por infección por VIH en desarrollo

(continuación)

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
Atripla® (combinación de tres fármacos)	Gilead/Bristol-Myers Squibb	Combinación de tenofovir sal de fumarato de disoproxilo (Viread®), Emtriva® (emtricitabina) y Sustiva® (efavirenz)
Festinavir® 4'-etnil-d4T	Oncolys BioPharma BMS	SIDA por infección por VIH en desarrollo
CMX-157 lípido conjugado del nucleótido tenofovir Inhibidor de la integrasa GSK1349572	Chimerix GSK	SIDA por infección por VIH 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
Acemanán	Carrington Labs, Inc. (Irving, Texas)	SIDA, CRS
CL246.738 FP-21399	Wyeth Lederle Labs Fuki ImmunoPharm	SIDA, sarcoma de Kaposi Bloquea la fusión del VIH con los linfocitos CD4+
Interferón gamma	Genentech	CRS, en combinación c/TNF (factor de necrosis tumoral)
Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	Genetics Institute Sandoz	SIDA
Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	Hoechst-Roussel Immunex	SIDA
Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos Inmunoestimulante de la nucleocápside del VIH	Schering-Plough Rorer	SIDA, combinación c/AZT Seropositivo para VIH
IL-2 interleucina 2 IL-2 interleucina 2	Cetus Hoffman-La Roche Immunex	SIDA, en combinación c/AZT SIDA, CRS, VIH, en combinación c/AZT
IL-2 interleucina 2 (aldesleucina)	Chiron	SIDA, aumento de los recuentos de linfocitos CD4
Inmunoglobulina intravenosa (humano)	Cutter Biological (Berkeley, California)	SIDA pediátrico, en combinación c/AZT
IMREG-1	Imreg (New Orleans, Louisiana)	SIDA, sarcoma de Kaposi, CRS, LGP
IMREG-2	Imreg (New Orleans, Louisiana)	SIDA, sarcoma de Kaposi, CRS, LGP
Imutiol dietil ditio carbamato Interferón alfa-2	Merieux Institute Schering Plough	SIDA, CRS Sarcoma de Kaposi c/AZT, SIDA
Metionina-encefalina	TNI Pharmaceutical (Chicago, Illinois)	SIDA, CRS
MTP-PE Muramil-tipéptido Factor estimulante de colonias de granulocitos	Ciba-Geigy Corp. Amgen	Sarcoma de Kaposi SIDA, en combinación c/AZT

(continuación)

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
Remune	Immune Response Corp.	Inmunoterapéutico
CD4 humano soluble recombinante CD4r	Genentech	SIDA, CRS
Híbridos CD4r-IgG		SIDA, CRS
CD4 humano soluble recombinante	Biogen	SIDA, CRS
Interferón alfa 2a	Hoffman-La Roche	SIDA con sarcoma de Kaposi, CRS, en combinación c/AZT
T4 soluble SK&F106528	Smith Kline	Infección por VIH
Timopentina	Immunobiology Research Institute (Annandale, New Jersey)	Infección por VIH
Factor de necrosis tumoral; TNF	Genentech	CRS, en combinación c/interferón gamma
ANTIINFECCIOSOS		
<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
Clindamicina con primaquina	Pharmacia Upjohn	PPC
Fluconazol	Pfizer	Meningitis criptocócica, candidiasis
Nystatin Pastille	Squibb Corp.	Prevención de la candidiasis oral
Ornidil Eflornitina	Merrell Dow	PPC
Pentamidina Isetionato (i.m. e i.v.)	LyphoMed (Rosemont, Illinois)	Tratamiento de la PPC
Trimetroprima		Antibacteriano
Trimetoprima/sulfa		Antibacteriano
Piritrexima	Burroughs Wellcome	Tratamiento de la PPC
Pentamidina isetionato para inhalación	Fisons Corporation	Profilaxis de la PPC
Espiramicina	Diarrea de Rhone-Poulenc frente a <i>Cryptosporidium</i>	
Intraconazol-R51211	Janssen-Pharm.	Histoplasmosis; meningitis criptocócica
Trimetrexato	Warner-Lambert	PPC
Daunorubicina	NeXstar, Sequus	Sarcoma de Kaposi
Eritropoyetina humana recombinante	Ortho Pharm. Corp.	Anemia grave asoc. a terapia con AZT
Hormona del crecimiento humana recombinante	Serono	Debilitamiento relacionado con el SIDA,
Growth Hormone		wasting, caquexia
Acetato de megestrol	Bristol-Myers Squibb	Tratamiento de la anorexia asoc. c/SIDA
Testosterona		Debilitamiento relacionado con el SIDA
Alimentación entérica total	Alza, Smith Kline Norwich Eaton Pharmaceuticals	Diarrea y malabsorción relacionadas con el SIDA

Adicionalmente, los compuestos de la divulgación expuesta en el presente documento pueden utilizarse en combinación con los inhibidores de entrada del VIH. Los ejemplos de tales inhibidores de entrada del VIH se comentan en DRUGS OF THE FUTURE 1999, 24(12), págs. 1355-1362; CELL, vol. 9, págs. 243-246, 29 de octubre de 1999; y DRUG DISCOVERY TODAY, vol. 5, n.º 5, mayo de 2000, págs. 183-194 e inhibidores de entrada del VIH

en células hospederas. Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F. *Current Opinion in Drug Discovery & Development* (2003), 6(4), 451-461. Específicamente, los compuestos pueden utilizarse en combinación con los inhibidores de fijación, los inhibidores de fusión y los antagonistas del receptor de quimioquinas dirigidos hacia el CCR5 o el correceptor de CXCR4. Los inhibidores de fijación del VIH también se exponen en los documentos US 7.354.924 y US 2005/0209246.

Se entenderá que el ámbito de las combinaciones de los compuestos de la presente solicitud con antivíricos contra el SIDA, inmunomoduladores, antiinfecciosos, e inhibidores de entrada del VIH o vacunas, no se limita al listado de la tabla anterior, pero incluye, en principio, cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para el tratamiento del SIDA.

Las combinaciones preferidas son tratamientos simultáneos o alternos 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 ddl. Un inhibidor preferido de la proteasa del VIH es Reyataz® (principio activo: atazanavir). Normalmente, una dosis de 300 a 600 mg se administra una vez al día. Esta puede administrarse conjuntamente con una dosis baja de ritonavir (50 a 500 mg). Otro inhibidor preferido de la proteasa del VIH es Kaletra®. Otro inhibidor útil de la proteasa del VIH es indinavir, que es la sal sulfato 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 etanolato y se sintetiza de acuerdo con el documento U.S. 5.413.999. En general, indinavir se administra a una posología de 800 mg tres veces al día. Otros inhibidores de la proteasa preferidos son nelfinavir y ritonavir. Otro inhibidor de la proteasa del VIH preferido es saquinavir, que se administra en una posología de 600 o 1200 mg, tres dosis diarias. Los inhibidores no nucleósidos preferidos de la transcriptasa inversa del VIH incluyen efavirenz. Estas combinaciones pueden tener efectos inesperados en la limitación de la propagación y el grado de infección del VIH. Las combinaciones preferidas incluyen aquellas con lo siguiente (1) indinavir con efavirenz, y, opcionalmente, AZT y/o 3TC y/o ddl y/o ddC; (2) indinavir, y cualquiera de AZT y/o ddl y/o ddC y/o 3TC, en particular, indinavir y AZT y 3TC; (3) estavudina y 3TC y/o zidovudina; (4) sal de fumarato tenofovir disopropilo y emtricitabina.

En tales combinaciones, el compuesto de la presente invención y otros principios activos pueden administrarse de forma separada o en de forma conjunta. Además, la administración de un elemento puede ser antes de, simultánea o posterior a la administración de otro agente (o agentes).

QUÍMICA GENERAL (PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS)

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

Abreviaturas

Una o más de las siguientes abreviaturas, la mayoría de las cuales son abreviaturas convencionales bien conocidas para los expertos en la materia, puede usarse a través de la descripción de la divulgación y de 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

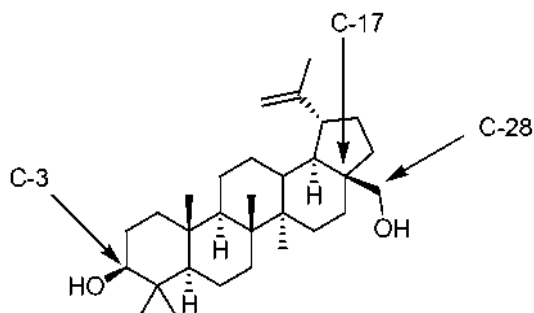
DMAP = 4-dimetilaminopiridina

DMSO = dimetilsulfóxido

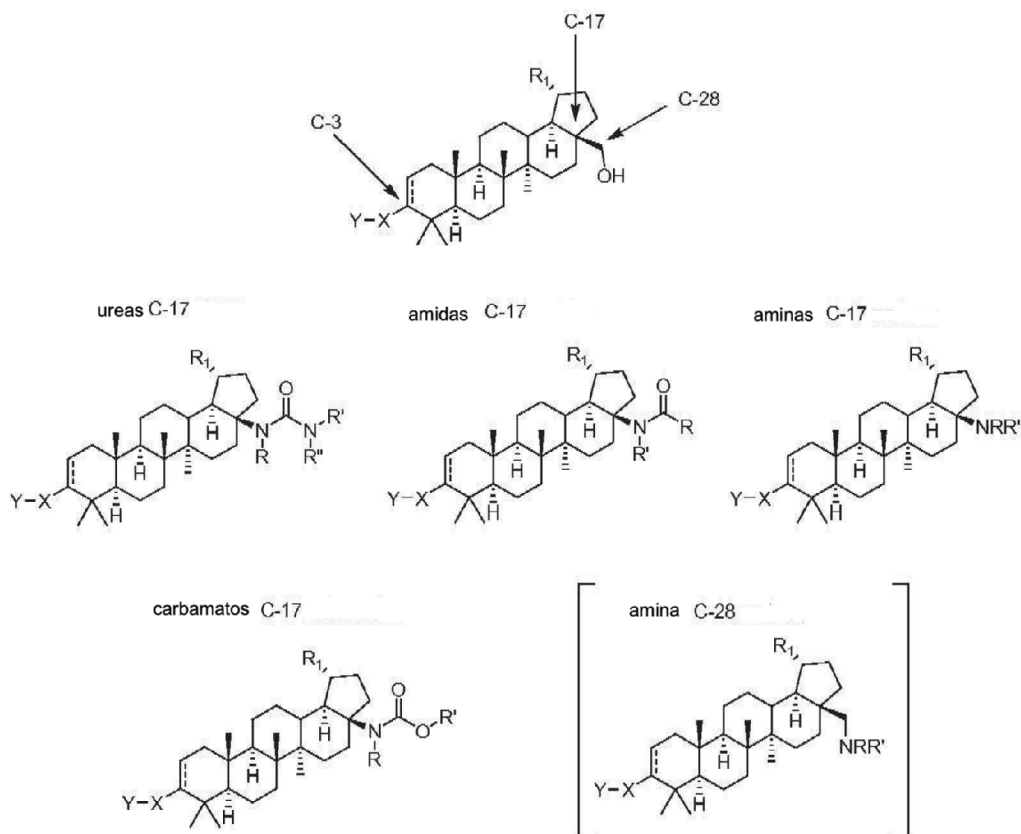
THF = tetrahidrofurano

KHMDS = bis(trimetilsilil)amida potásica

- min = minuto(s)
 h = hora(s)
 sat. = saturado
 TEA = trietilamina
- 5 EtOAc = acetato de etilo
 TFA = ácido trifluoroacético
 PCC = clorocromato de piridinio
 TLC = cromatografía de capa fina
 Tf₂NPh = (trifluorometilsulfonyl)metanosulfonamida
- 10 dioxano = 1,4-dioxano
 PG = grupo protector
 atm = atmósfera(s)
 mol = mol(es)
 mmol= milimol(es)
- 15 mg = miligramo(s)
 µg = microgramo(s)
 µl= microlitro(s)
 µm= micrómetro(s)
 mm= milímetro(s)
- 20 HOAc= ácido acético
 MeOH= metanol
 DMF= *N,N*-dimetilformamida
 TBAF= fluoruro de tetrabutilamonio
 TBDMSCl= cloruro de *tert*-butildimetilsililo
- 25 Los términos "C-3" y "C-28" se refieren a ciertas posiciones de un núcleo triterpénico numeradas de acuerdo con las reglas de IUPAC (posiciones representadas a continuación con respecto a un triterpeno ilustrativo: betulina):



La misma numeración se mantiene cuando se hace referencia a la serie compuesta en esquemas y descripciones generales de procedimientos.



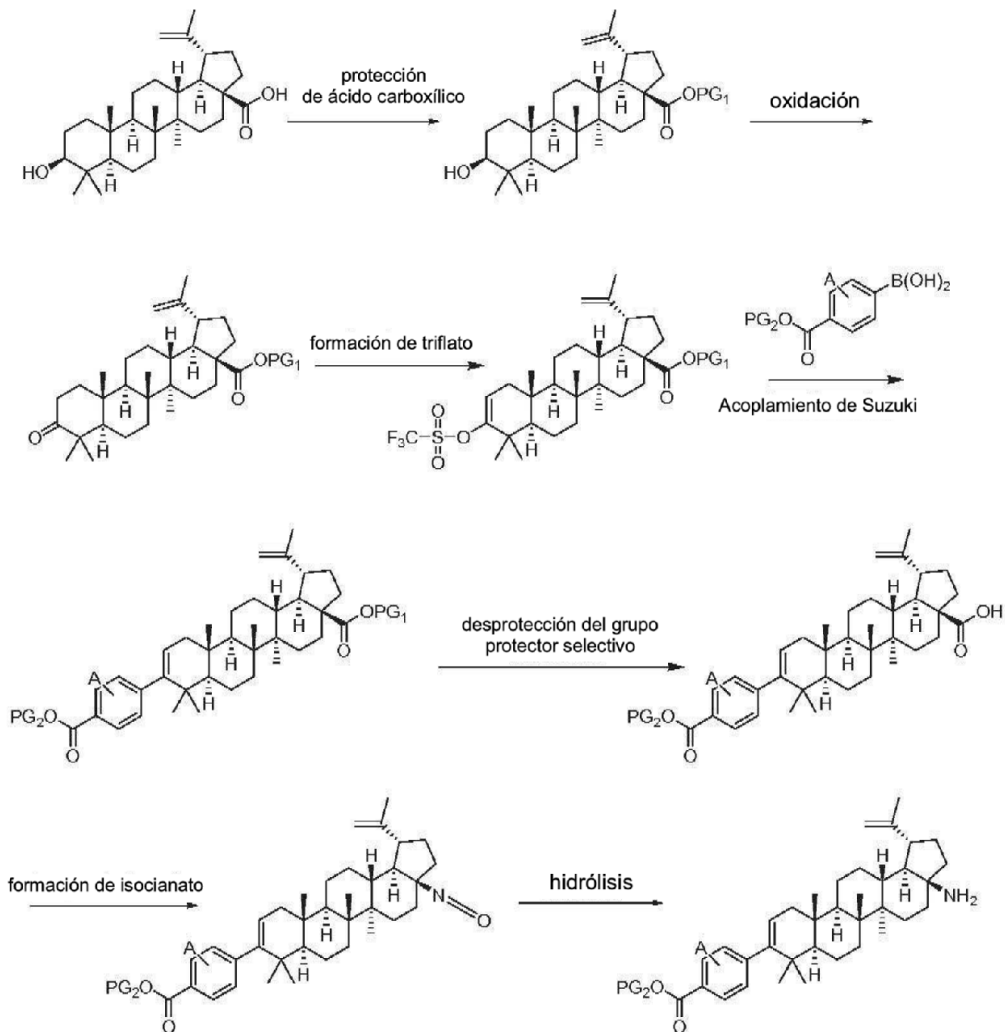
Preparación de los compuestos de las Fórmulas I, II y III Esquemas Químicos Generales:

Preparación de los compuestos de las Fórmulas I, II y III Esquemas Químicos Generales:

5 Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse a partir de ácido betulínico disponible en el mercado (Aldrich, otros) mediante química descrita en los siguientes esquemas. Los compuestos de Fórmula II y III se describen a continuación.

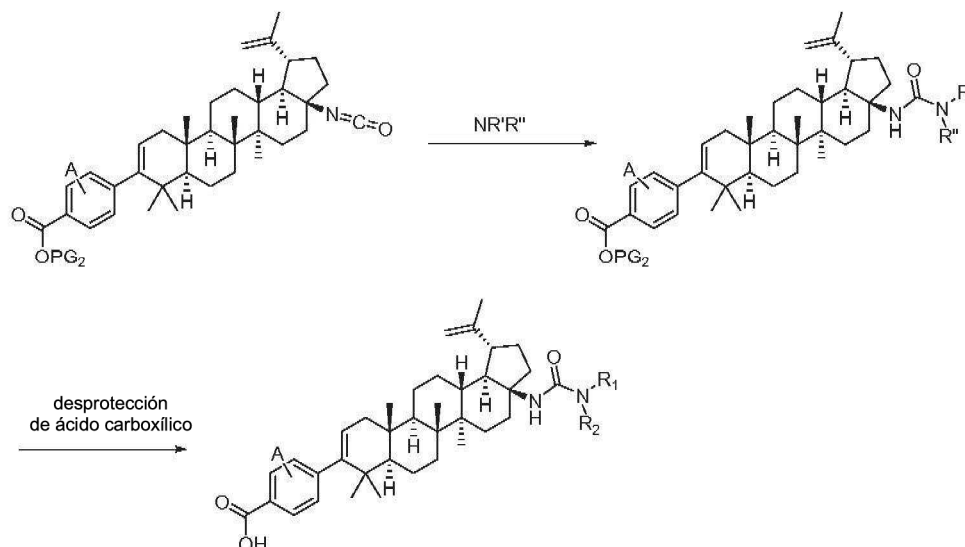
Los esquemas de reacción generales se muestran como siguen a continuación:

Esquema 1



El esquema 1 describe la preparación de la amina primaria clave C-17 intermedia a partir del ácido betulínico. El ácido carboxílico presente en el ácido betulínico se protegió con un grupo protector adecuado. La oxidación estándar (es decir, PCC, Dess-Martin) del grupo hidroxilo C-3 produce la cetona C-3 que después se convierte en el triflato usando condiciones conocidas por los expertos en la materia. El acoplamiento cruzado catalizado por paladio con un derivado de ácido borónico (acoplamiento de Stille usando estanoanos también se puede usar) proporcionó los derivados de ácido betulínico modificados con C-3 correspondientes. El éster carboxílico C-28 se desprotegió selectivamente y se sometió a las condiciones de redistribución de Curtius para proporcionar la amina primaria C-17. Esta reacción puede llevarse a cabo en una sola etapa o paso a través del aislamiento del intermedio de isocianato, como se muestra en el Esquema 1.

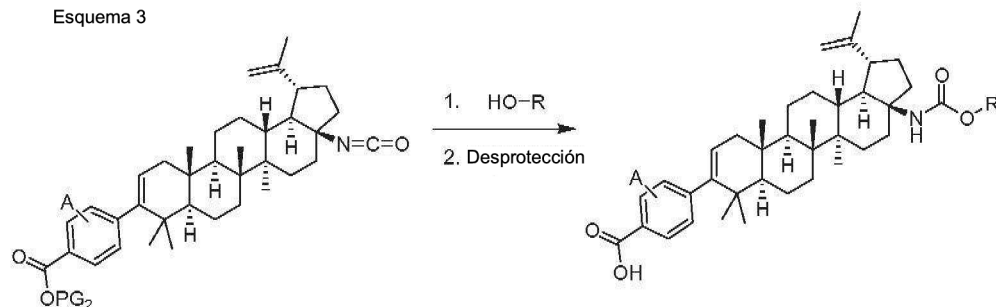
Esquema 2



El isocianato puede modificarse adicionalmente para preparar ureas como se muestra en el Esquema 2. La adición de una amina a una solución del isocianato en un solvente como THF o dioxano en presencia de la base de Hunig o TEA a temperatura ambiente o calentamiento si es necesario, proporciona la urea C-17 correspondiente. La hidrólisis del éster benzoico proporciona el derivado del ácido benzoico.

5

Esquema 3

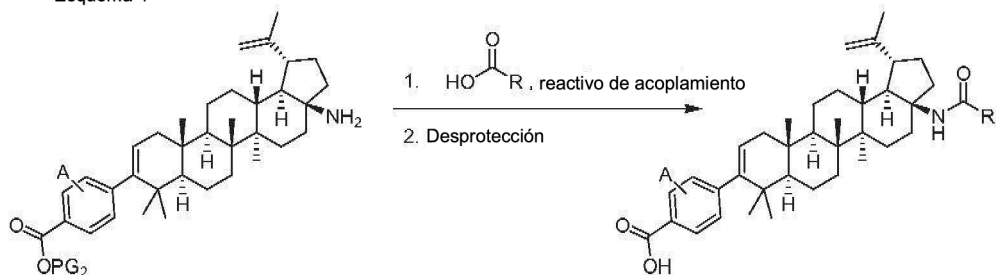


De manera análoga, los carbamatos pueden prepararse añadiendo un alcohol al isocianato en una solución de THF o dioxano en presencia de una base tal como hidruro sódico a temperatura ambiente o calentando cuando sea necesario seguido de hidrólisis del éster carboxílico. La desprotección también puede ocurrir bajo las condiciones de la primera reacción, por lo que no es necesario un paso adicional.

10

La amina primaria C-17 puede modificarse además usando procedimientos estándar, conocidos por los expertos en la materia. Algunos ejemplos se muestran en los siguientes esquemas.

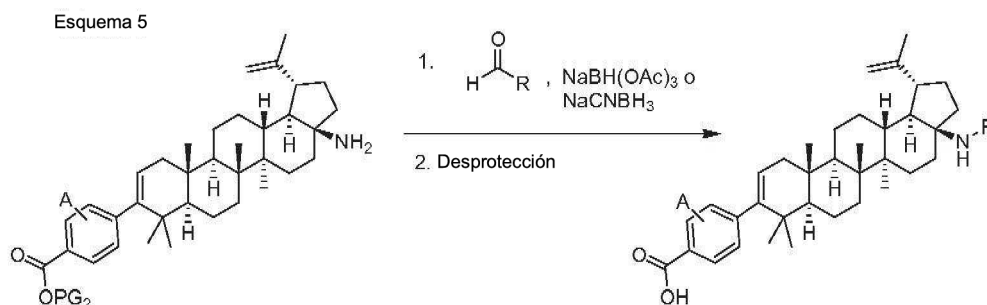
Esquema 4



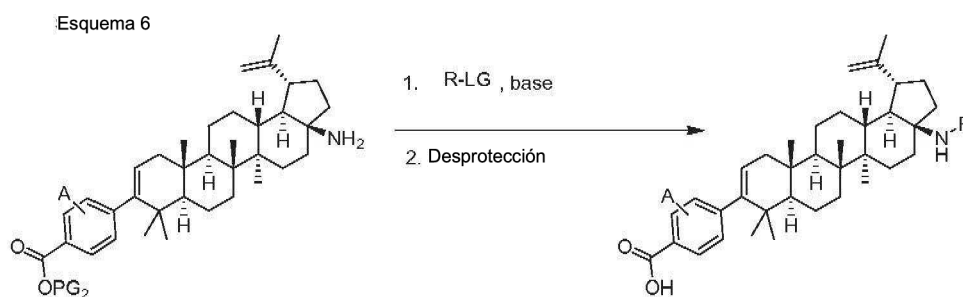
15

Las amidas de C-17 pueden prepararse haciendo reaccionar un ácido carboxílico con la amina primaria C-17 en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como HATU, DCC, y otros conocidos para 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. Como alternativa, algunas amidas pueden

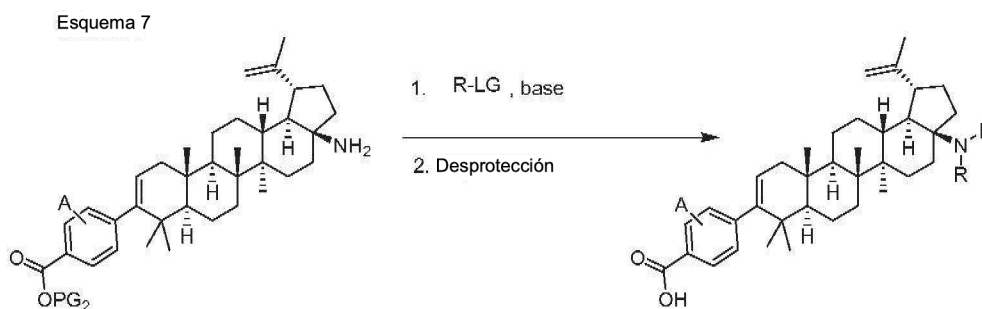
prepararse tratando la amina primaria C-17 con el correspondiente reactivo de cloruro de ácido carboxílico en lugar de un ácido. De manera análoga, las sulfonamidas pueden prepararse a partir de la amina primaria C-17 utilizando un cloruro de sulfonilo como agente de sulfonilación.



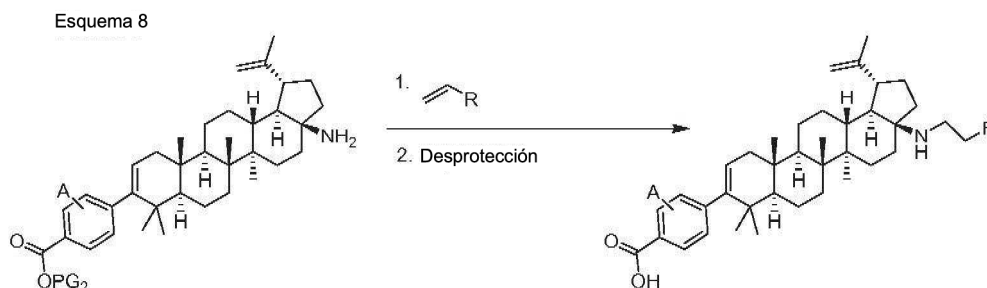
- 5 La amina primaria C-17 puede tratarse con un aldehído en condiciones de aminación reductiva (por ejemplo, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) en presencia de AcOH/NaOAc o $\text{Ti}(\text{OPr})_4$ en un disolvente, tal como THF, 1,4-dioxano, DCE o DCM) para proporcionar aminas secundarias C-17. La hidrólisis del éster carboxílico rinde el compuesto de ácido benzoico.



- 10 Algunas aminas C-17 pueden prepararse por alquilación de la amina primaria C-17 con un agente alquilante (R-LG), en el que LG es un grupo saliente, tal como, pero sin limitación Br, Cl, I, mesilato, tosilato o triflato en presencia de una base. El calentamiento puede ser necesario en algunos casos. La hidrólisis del éster carboxílico rinde el producto de ácido benzoico.



- 15 En algunos casos, prolongando los tiempos de reacción y calentando la mezcla de reacción, también puede formarse el producto dialquilado.



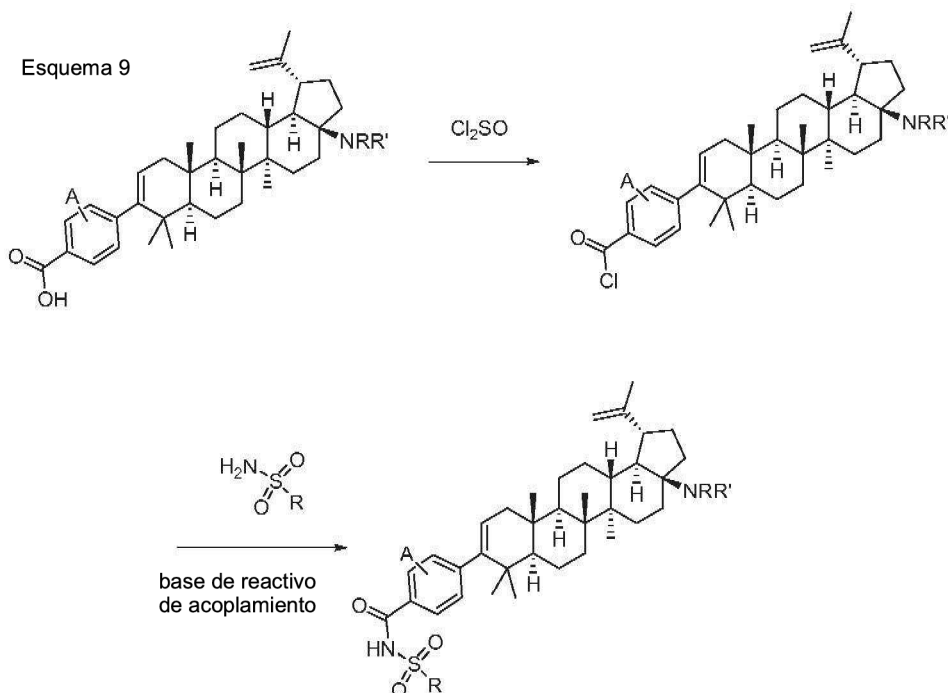
Como alternativa, algunas aminas C-17 se pueden preparar por adición 1,4 a aceptores de Michael seguido de

hidrólisis del éster.

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

5

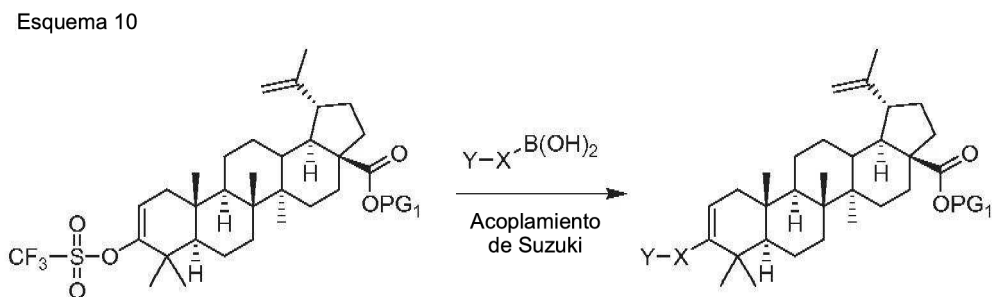
Como alternativa, la amina secundaria C-17 puede modificarse adicionalmente (es decir alquilarse, acilarse, sulfonarse, etc.) usando algunos de los procedimientos descritos anteriormente u otros procedimientos estándar conocidos por los expertos en la materia. La saturación del grupo isopropenilo puede lograrse mediante hidrogenación en condiciones estándar de los productos finales.



10

El ácido benzoico puede modificarse adicionalmente por procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Un ejemplo de tales modificaciones se muestra en el esquema 9: El ácido benzoico libre puede convertirse en el cloruro de ácido correspondiente y luego tratarse con el nucleófilo correspondiente, por ejemplo una sulfonilamida o urea sulfamida, en presencia de una base para proporcionar un derivado de sulfonil amida o acilsulfamida.

15 Los compuestos de fórmula I en la que la modificación en la posición C-3 difiere del ácido benzoico pueden prepararse seleccionando el ácido borónico correspondiente en la etapa de acoplamiento cruzado catalizada por paladio que se muestra en el Esquema 1 (Esquema 10). Después, la posición C-28 puede modificarse usando los procedimientos químicos descritos en los esquemas anteriores para obtener los correspondientes derivados amino C-17.

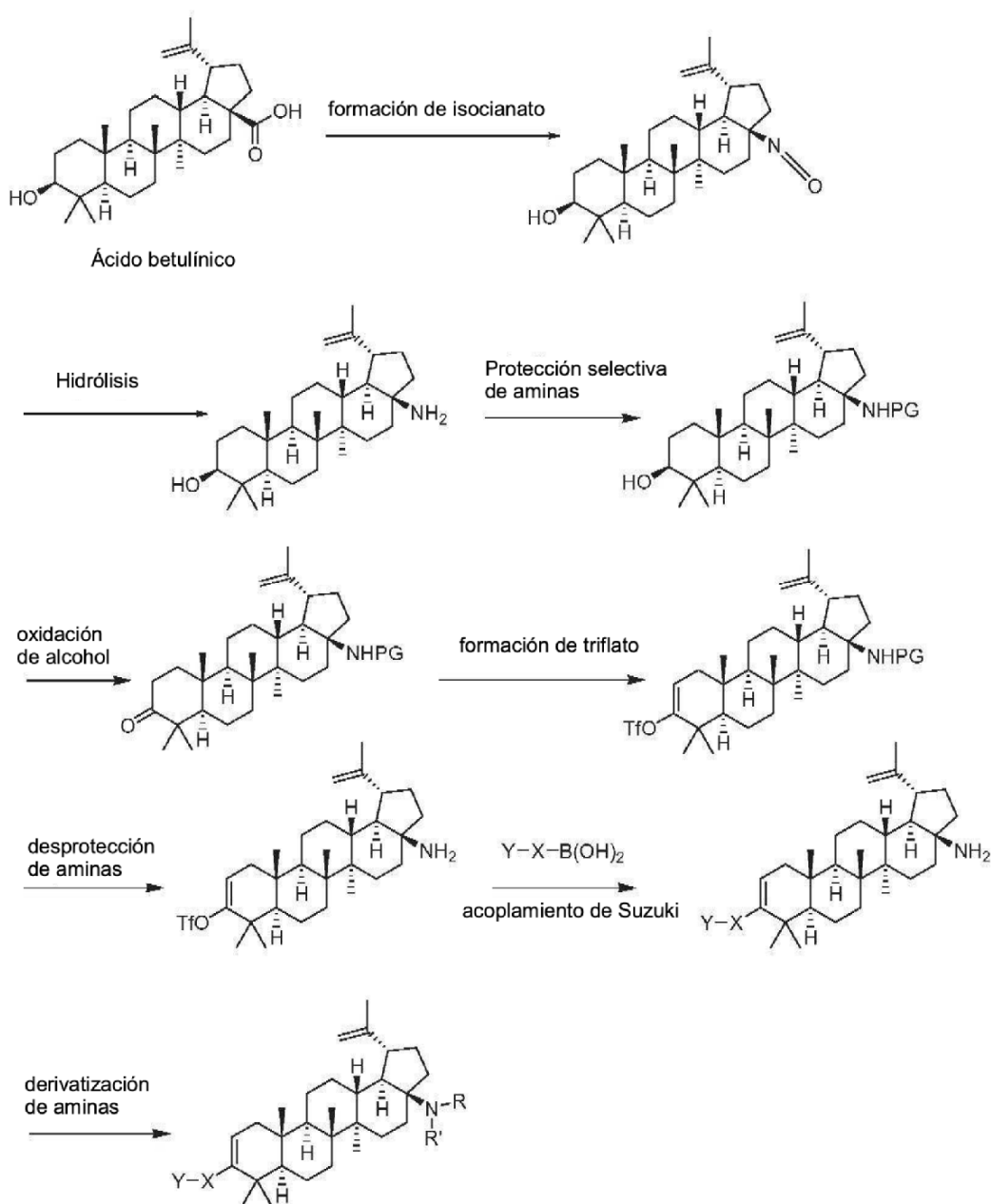


20

Como alternativa, los compuestos de fórmula I pueden prepararse a partir del ácido betulínico como se describe en el Esquema 11. La transposición de Curtius del ácido betulínico puede llevarse a cabo sin protección del grupo hidroxilo C-3 para rendir el isocianato C-17 que tras la hidrólisis ácida proporciona la amina C-17. La amina C-17 se protege después selectivamente con un grupo protector de amina (es decir, F-moc, Boc) para después llevar a cabo

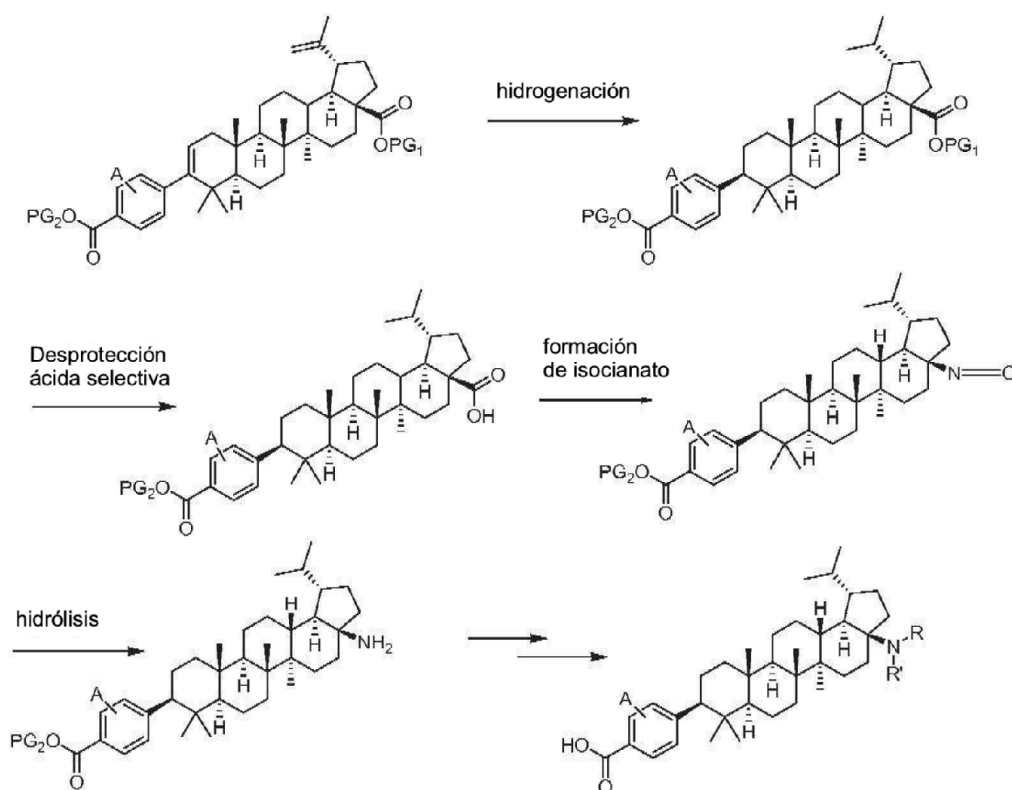
- 5 la oxidación del grupo hidroxilo C-3 a una cetona en condiciones estándar (es decir, PCC, reactivo de Dess-Martin, etc). La conversión de la cetona en su triflato puede llevarse a cabo por procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Después, el grupo protector en el grupo amino se retira para producir la amina C-17 no sustituida. La instalación del resto C-3 se lleva a cabo mediante el acoplamiento de Suzuki del triflato con el ácido borónico correspondiente como se describió anteriormente. Después, el grupo amino C-17 puede derivatizarse como se muestra anteriormente en esquemas previos (alquilación, acilación, etc).

Esquema 11



- 10 Los compuestos de fórmula II pueden prepararse usando los procedimientos químicos descritos anteriormente para los compuestos de fórmula I, con un paso adicional que consiste en la saturación de los dobles enlaces, como se muestra a continuación en el Esquema 12:

Esquema 12



Los compuestos de fórmula III pueden prepararse de la misma manera descrita anteriormente para los compuestos de fórmula I y II usando ácido oleico o ursólico como materiales de partida en lugar de ácido betulínico.

Ejemplos

- 5 Los siguientes ejemplos ilustran síntesis típicas de los compuestos de Fórmulas I, II y III como se describen de manera general anteriormente. Estos ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden limitar la divulgación de ninguna manera. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para un experto habitual en la materia.

Química

Procedimientos típicos y caracterización de ejemplos seleccionados:

- 10 Salvo que se indique de otra forma, los disolventes y reactivos se usaron directamente como se obtuvieron de fuentes comerciales, y las reacciones se realizaron bajo una atmósfera de nitrógeno. La cromatografía ultrarrápida se realizó en Gel de Sílice 60 (tamaño de partícula 0,040-0,063; suministro de EM Science). Los RMN ¹H los espectros se registraron en Bruker DRX-500f a 500 MHz (o Bruker AV 400 MHz, Bruker DPX-300B o Varian Gemini 300 a 300 MHz como se indicó). Los desplazamientos químicos se indicaron en ppm en la escala δ relativa a δ TMS = 0. Las siguientes referencias internas se usaron para los protones residuales en los siguientes disolventes: CDCl₃ (δ _H 7,26), CD₃OD (δ _H 3,30), Acético-d₄ (*Ácido acético d₄*) (δ _H 11,6, 2,07), mezcla DMSO o DMSO-D₆-CDCl₃ (δ _H 2,50 y 8,25) (relación 75 %:25 %), y DMSO-D₆ (δ _H 2,50). Se emplearon acrónimos estándar para describir los patrones de multiplicidad: s (singlete), s a (singlete amplio), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), m (multiplete), b (amplio), ap. (aparente). La constante de acoplamiento (*J*) es en Hercio. Todos los datos de cromatografía líquida (CL) se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS usando un detector SPD-10AV UV-Vis con datos de espectrometría de masas (EM) determinados usando una plataforma Micromass para CL en modo de electropulverización.
- 15
- 20

Procedimientos CL/EM:

Procedimiento 1

- 25 % inicial de B = 0, % final de B = 100 durante un gradiente de 2 minutos, mantener a B al 100 %
Caudal = 4 ml/min
Longitud de onda = 220 nm

ES 2 653 847 T3

Disolvente A = agua al 95 %, metanol al 5 %, acetato amónico 10 mM
Disolvente B = agua al 5 %, metanol al 95 %, acetato amónico 10 mM
Columna = Phenomenex Luna C18, 5 µm, 3,0 x 50 mm

Procedimiento 2

- 5 % inicial de B = 0, % final de B = 100 durante un gradiente de 2 minutos, mantener a B al 100 %
Caudal = 1 ml/min
Longitud de onda = 220 nm
Disolvente A = agua al 90 %, acetonitrilo al 10 %, TFA al 0,1 %
Disolvente B = agua al 10 %, acetonitrilo al 90 %, TFA al 0,1 %
10 Columna = Phenomenex Luna C18, 3 µm, 2,0 x 30 mm

Procedimiento 3

- % inicial de B = 0, % final de B = 100 durante un gradiente de 2 minutos, mantener a B al 100 %
Caudal = 4 ml/min
Longitud de onda = 220 nm
15 Disolvente A = agua al 95 %, metanol al 5 %, acetato amónico 10 mM
Disolvente B = agua al 5 %, metanol al 95 %, acetato amónico 10 mM
Columna = Waters Xbridge C18, 5 µm, 4,6 x 50 mm

Procedimiento 4

- 20 % inicial de B = 0, % final de B = 100 durante un gradiente de 2 minutos, mantener a B al 100 %
Caudal = 0,8 ml/min
Longitud de onda = 220 nm
Disolvente A = agua al 95 %, metanol al 5 %, acetato amónico 10 mM
Disolvente B = agua al 5 %, metanol al 95 %, acetato amónico 10 mM
Columna = Waters Xbridge C18, 3,5 µm, 2,1 x 50 mm

Procedimiento 5

- 25 % inicial de B = 15, % final de B = 100 durante un gradiente de 2 minutos, mantener a B al 100 %
Caudal = 1 ml/min
Longitud de onda = 220 nm
Disolvente A = agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, acetato amónico 10 mM
30 Disolvente B = agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, acetato amónico 10 mM
Columna = Phenomenex Luna C18, 3 µm, 2,0 x 30 mm

Procedimiento 6

- 35 % inicial de B = 0, % final de B = 100 durante un gradiente de 2 minutos, mantener a B al 100 %
Caudal = 1 ml/min
Longitud de onda = 220 nm
Disolvente A = agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, acetato amónico 10 mM
Disolvente B = agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, acetato amónico 10 mM
Columna = Phenomenex Luna C18, 3 µm, 2,0 x 30 mm

Procedimiento 7

- 40 % inicial de B = 25, % final de B = 100 durante un gradiente de 2 minutos, mantener a B al 100 %
Caudal = 1 ml/min
Longitud de onda = 220 nm
Disolvente A = agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, acetato amónico 10 mM
Disolvente B = agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, acetato amónico 10 mM
45 Columna = Phenomenex Luna C18, 3 µm, 2,0 x 30 mm

Procedimiento 8

- 50 % inicial de B = 0, % final de B = 100 durante un gradiente de 4 minutos, mantener a B al 100 %
Caudal = 5 ml/min
Longitud de onda = 220 nm
Disolvente A = agua al 90 %, metanol al 10 %, TFA al 0,1 %
Disolvente B = agua al 10 %, metanol al 90 %, TFA al 0,1 %
Columna = Phenomenex Luna C18, 10 µm 3,0 x 50 mm

ES 2 653 847 T3

Procedimiento 9

- 5 % inicial de B = 20, % final de B = 100 durante un gradiente de 2 minutos, mantener a B al 100 %
Caudal = 1 ml/min
Longitud de onda = 220 nm
Disolvente A = agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, acetato amónico 10 mM
Disolvente B = agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, acetato amónico 10 mM
Columna = Phenomenex Luna C18, 3 µm, 2,0 x 30 mm

Procedimiento 10

- 10 % inicial de B = 0, % final de B = 100 durante un gradiente de 2 minutos, mantener a B al 100 %
Caudal = 1 ml/min
Longitud de onda = 220 nm
Disolvente A = agua al 95 %, metanol al 5 %, acetato amónico 10 mM
Disolvente B = agua al 5 %, metanol al 95 %, acetato amónico 10 mM
Columna = Phenomenex Luna C18, 3 µm, 2,0 x 30 mm

15 Procedimiento 11

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

Procedimiento 12

- 25 % inicial de B = 30, % final de B = 100 durante un gradiente de 1 minuto.
Caudal = 0,8 ml/min. Longitud de onda = 220 nm
Disolvente A = agua al 90 %, metanol al 10 %, TFA al 0,1 %
Disolvente B = agua al 10 %, metanol al 90 %, TFA al 0,1 %
Columna = Xbridge Phenyl 2,1 x 50 mm 2,5 µm

Procedimiento 13

- 30 % inicial de B = 20, % final de B = 100 durante un gradiente de 2 minutos
Caudal = 0,8 ml/min. Longitud de onda = 254 nm
Disolvente A = agua al 90 %, metanol al 10 %, TFA al 0,1 %
Disolvente B = agua al 10 %, metanol al 90 %, TFA al 0,1 %
Columna = Xbridge Phenyl 2,1 x 50 mm 2,5 µm

Procedimiento 14

- 35 % inicial de B = 0, % final de B = 100 durante un gradiente de 4 minutos, mantener a B al 100 %
Caudal = 1 ml/min
Longitud de onda = 220 nm
Disolvente A = agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, acetato amónico 10 mM
40 Disolvente B = agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, acetato amónico 10 mM Columna = Waters BEH C18, 1,7 µm, 2,0 x 50 mm

Procedimiento 15

- 45 % inicial de B = 0, % final de B = 100 durante un gradiente de 4 minutos, mantener a B al 100 %
Caudal = 0,5 ml/min
Longitud de onda = 220 nm
Disolvente A = agua al 95 %, metanol al 5 %, acetato amónico 10 mM
Disolvente B = agua al 5 %, metanol al 95 %, acetato amónico 10 mM
Columna = Waters BEH C18, 1,7 µm, 2,0 x 50 mm

Procedimiento 16

- 50 % inicial de B = 0, % final de B = 100 durante un gradiente de 4 minutos, mantener a B al 100 %
Caudal = 1 ml/min
Longitud de onda = 220 nm
Disolvente A = agua al 90 %, metanol al 10 %, TFA al 0,1 %
Disolvente B = agua al 10 %, metanol al 90 %, TFA al 0,1 %

ES 2 653 847 T3

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

Procedimiento 17

- 5 % inicial de B = 10 %, % final de B = 100 durante un gradiente de 1 minutos, mantener a B al 100 %
Caudal = 0,8 ml/min
Longitud de onda = 220 nm
Disolvente A = agua al 90 %, metanol al 10 %, TFA al 0,1 %
Disolvente B = agua al 10 %, metanol al 90 %, TFA al 0,1 %
Columna = Phenomenex-luna, 2,0 x 30 mm, 3,0 µm

HPLC prep. procedimientos:

10 HPLC prep. Procedimiento 1

- 15 % inicial de B = 35, % final de B = 100 durante un gradiente de 10 minutos, mantener a B al 100 % durante 8 minutos
Caudal = 100 ml/min
Disolvente A = agua al 90 %, acetonitrilo al 10 %, TFA al 0,1 %
Disolvente B = agua al 10 %, acetonitrilo al 90 %, TFA al 0,1 %
Columna = Phenomenex Luna C8(2), 10 µm, 50 x 250 mm (100A)

HPLC prep. Procedimiento 2

- 20 % inicial de B = 15, % final de B = 100 durante un gradiente de 12 minutos, mantener a B al 100 % durante 6 minutos
Caudal = 50 ml/min
Disolvente A = agua al 90 %, acetonitrilo al 10 %, TFA al 0,1 %
Disolvente B = agua al 10 %, acetonitrilo al 90 %, TFA al 0,1 %
Columna = Waters Sunfire C18, 5 µm, 30 x 100 mm

25 HPLC prep. Procedimiento 3

- 30 % inicial de B = 20, % final de B = 100 durante un gradiente de 8 minutos, mantener a B al 100 % durante 10 minutos
Caudal = 50 ml/min
Disolvente A = agua al 90 %, acetonitrilo al 10 %, TFA al 0,1 %
Disolvente B = agua al 10 %, acetonitrilo al 90 %, TFA al 0,1 %
Columna = Waters Sunfire C18, 5 µm, 30 x 100 mm

HPLC prep. Procedimiento 4

- 35 % inicial de B = 20, % final de B = 100 durante un gradiente de 15 minutos, mantener a B al 100 % durante 8 minutos
Caudal = 100 ml/min
Disolvente A = agua al 90 %, acetonitrilo al 10 %, TFA al 0,1 %
Disolvente B = agua al 10 %, acetonitrilo al 90 %, TFA al 0,1 %
Columna = Phenomenex Luna C8(2), 10 µm, 50 x 250 mm (100A)

HPLC prep. Procedimiento 5:

- 40 % inicial de B = 15, % final de B = 100 durante un gradiente de 20 minutos, mantener a B al 100 % durante 4 minutos
Caudal = 50 ml/min
Disolvente A = agua al 90 %, acetonitrilo al 10 %, TFA al 0,1 %
Disolvente B = agua al 10 %, acetonitrilo al 90 %, TFA al 0,1 %
45 Columna = Waters Sunfire C18, 5 µm, 30 x 100 mm

HPLC prep. Procedimiento 6

- 50 % inicial de B = 30, % final de B = 100 durante un gradiente de 20 minutos, mantener a B al 100 % durante 6 minutos
Caudal = 40 ml/min
Disolvente A = agua al 90 %, metanol al 10 %, TFA al 0,1 %
Disolvente B = agua al 10 %, metanol al 90 %, TFA al 0,1 %
Columna = Phenomenex Luna C18(2), 5 µm, 30 x 100 mm

HPLC prep. Procedimiento 7

% inicial de B = 0, % final de B = 100 durante un gradiente de 30 minutos, mantener a B al 100 % durante 8 minutos

Caudal = 50 ml/min

Disolvente A = agua al 90 %, acetonitrilo al 10 %, TFA al 0,1 %

5 Disolvente B = agua al 10 %, acetonitrilo al 90 %, TFA al 0,1 %

Columna = Waters Xbridge Phenyl, 5 µm, 30 x 100 mm

HPLC prep. Procedimiento 8

% inicial de B = 0, % final de B = 100 durante un gradiente de 15 minutos, mantener a B al 100 % durante 10 minutos

10 Caudal = 50 ml/min

Disolvente A = agua al 90 %, acetonitrilo al 10 %, TFA al 0,1 %

Disolvente B = agua al 10 %, acetonitrilo al 90 %, TFA al 0,1 %

Columna = Waters Xbridge Phenyl, 5 µm, 30 x 100 mm

HPLC prep. Procedimiento 9

15 % inicial de B = 30, % final de B = 100 durante un gradiente de 20 minutos, mantener a B al 100 % durante 10 minutos

Caudal = 50 ml/min

Disolvente A = agua al 90 %, acetonitrilo al 10 %, TFA al 0,1 %

20 Disolvente B = agua al 10 %, acetonitrilo al 90 %, TFA al 0,1 %

Columna = Waters Sunfire C18, 5 µm, 30 x 100 mm

HPLC prep. Procedimiento 10

% inicial de B = 0, % final de B = 100 durante un gradiente de 20 minutos, mantener a B al 100 % durante 4 minutos

Caudal = 50 ml/min

25 Disolvente A = agua al 90 %, acetonitrilo al 10 %, TFA al 0,1 %

Disolvente B = agua al 10 %, acetonitrilo al 90 %, TFA al 0,1 %

Columna = Waters Xbridge Phenyl, 5 µm, 30 x 100 mm

HPLC prep. Procedimiento 11

30 % inicial de B = 20, % final de B = 100 durante un gradiente de 10 min, mantener a B al 100 % durante 15 min

Caudal = 50 ml/min

Longitud de onda = 220

Par de disolvente = Agua - Metanol- TFA

Disolvente A = Agua al 90 % - Metanol al 10 % - TFA al 0,1 %

35 Disolvente B = Agua al 10 % - Metanol al 90 % - TFA al 0,1 %

Columna = Waters Sunfire C18, 5 µm, 30 x 150 mm

Procedimientos HPLC analíticos:

Procedimiento HPLC analítico 1

% inicial de B = 10

% final de B = 100

40 Tiempo de gradiente = 15 min

Caudal = 1 ml/min

Longitud de onda = 220 Longitud de onda 2 = 254

Disolvente A = 10mM bicarb. am. (pH=9,5)/agua al 95 %/metanol al 5 %

45 Disolvente B = 10mM bicarb. am. (pH=9,5)/agua al 5 %/metanol al 95 %

Columna = Xbridge Phenyl 3,5 um, 3,0x150mm

Procedimiento HPLC analítico 2

% inicial de B = 10

% final de B = 100

50 Tiempo de gradiente = 15 min

Caudal = 1 ml/min

Longitud de onda = 220 Longitud de onda 2 = 254

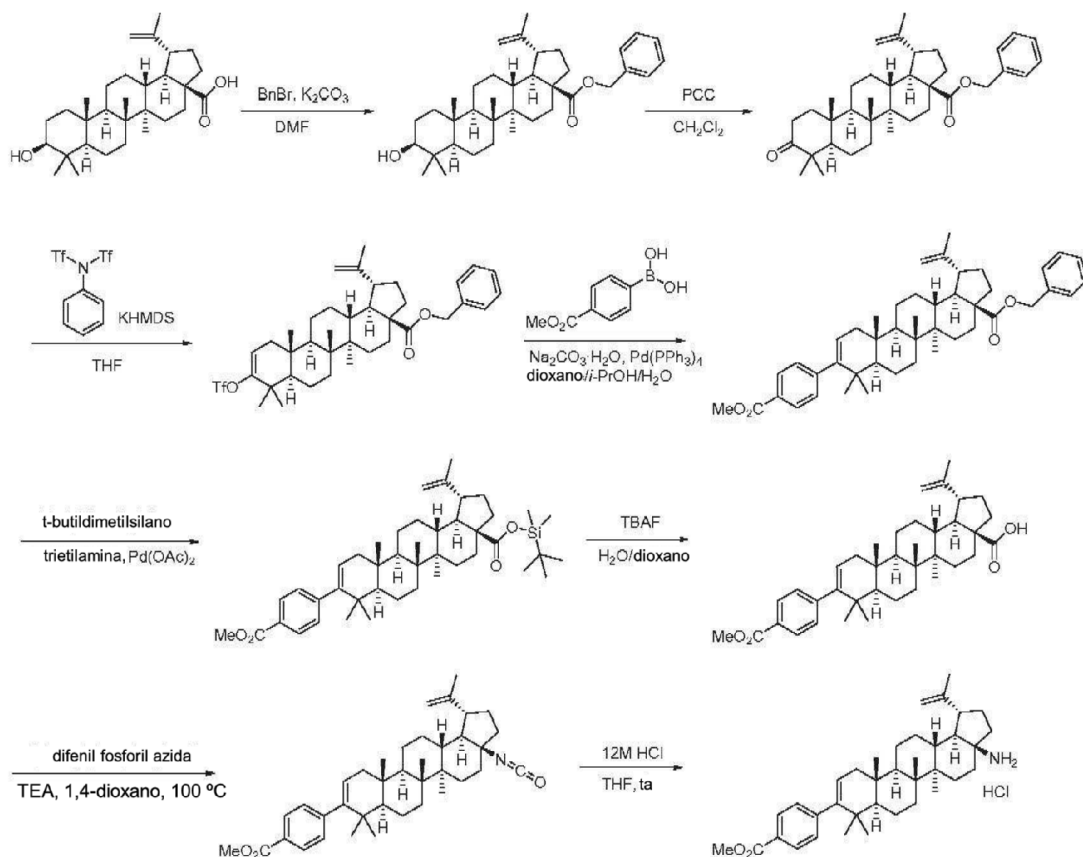
Disolvente A = TFA al 0,1 %/agua al 95 %/acetonitrilo al 5 %

Disolvente B = TFA al 0,1 %/agua al 5 %/acetonitrilo al 95 %

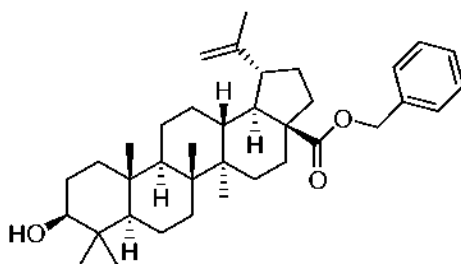
Columna = Xbridge Phenyl 3,5 um, 3,0x150mm

55

Preparación de compuestos:



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

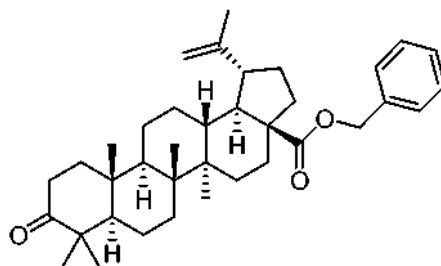


5

10

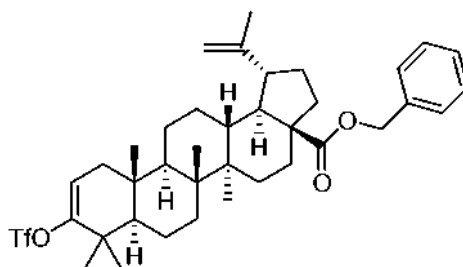
A una suspensión de ácido betulínico (12 g, 26,3 mmol) y carbonato potásico (7,26 g, 52,6 mmol) en DMF (150 ml) se le añadió bromuro de bencilo (3,28 ml, 27,6 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 3,5 h, y después se enfrió a ta. Los sólidos comenzaron a precipitar tras el enfriamiento. La mezcla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

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



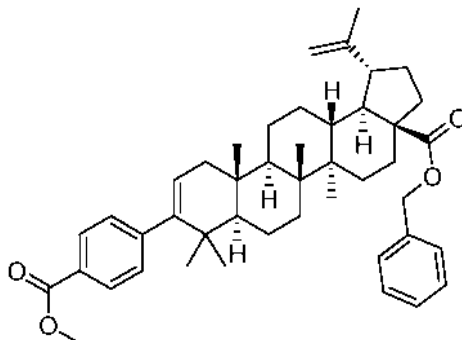
A una solución de 9-hidroxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-bencilo (7,1 g, 12,98 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió PCC (4,20 g, 19,48 mmol). Después de agitar durante cinco minutos,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

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



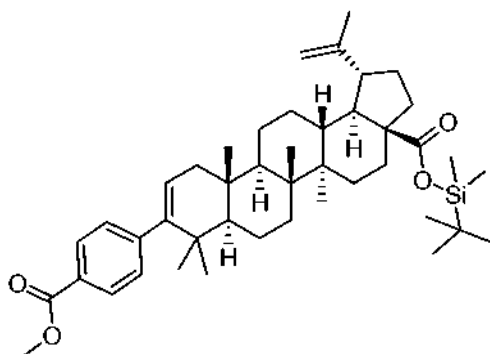
Una solución de 5a,5b,8,8,11a-pentametil-9-oxo-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-bencilo (29,0 g, 53,2 mmol) en THF (200 ml) se enfrió a -78 °C. A la solución se le añadió KHMDS (0,5 M en tolueno) (213 ml, 106 mmol). La solución de color amarillo se agitó a -78 °C durante 25 minutos y se añadieron una solución de 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-(trifluorometil)sulfonil metanosulfonamida (20,92 g, 58,6 mmol) en THF (70 ml) y tolueno (30 ml) mediante una cánula. La solución se agitó a -78°C durante 3 h. Después, se añadió 1,0 g adicional de metanosulfonamida de 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-(trifluorometil)sulfonilo y la mezcla se agitó a -78 °C. Después de agitar durante 1 h, la mezcla se inactivó con agua (300 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄. El agente de secado se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (40,0 g, 59,1 mmol) en forma de un sólido de color amarillo. Producto Fr = 0,57 por TLC de gel de sílice, EtOAc al 5 % en hexanos, visualizado usando colorante Hanessian. RMN ¹H (500 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 7,29-7,41 (m, 5 H), 5,54 (dd, *J* = 6,71, 1,53 Hz, 1H), 5,13-5,18 (m, 1H), 5,05-5,12 (m, 1H), 4,72 (d, *J* = 1,53 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,02 (td, *J* = 10,99, 4,58 Hz, 1H), 2,25-2,31 (m, 1H), 2,22 (td, *J* = 12,21, 3,36 Hz, 1H), 2,14 (dd, *J* = 17,09, 6,71 Hz, 1H), 1,81-1,96 (m, 2 H), 1,67 (s, 3 H), 1,10 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 0,91-1,77 (m, 17 H), 0,88 (s, 3 H), 0,77 (s, 3 H).

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



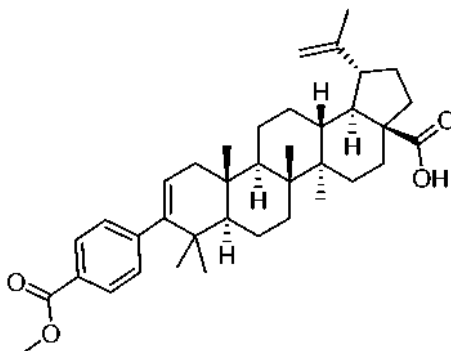
5 A una solución de 5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-9-(trifluorometilsulfonilo)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13bR)-bencilo (6,21 g, 9,18 mmol) en dioxano (25 ml) se le añadieron 2-propanol (25 ml) y agua (15 ml) seguido de monohidrato de carbonato sódico (3,42 g, 27,5 mmol), ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (2,478 g, 13,77 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,318 g, 0,275 mmol). El
10 matraz se unió a un condensador de reflujo, se lavó abundantemente con N₂ y se calentó a reflujo durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a ta y se diluyó con agua (75 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml) y se lavó con salmuera (75 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se adsorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un acetato de etilo al 0-20 % en un gradiente de hexanos. Las fracciones que contenían el
15 producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (4,16 g, 6,28 mmol, rendimiento del 68,4 %) en forma de una espuma de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ pp 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, 1H), 5,19 - 5,07 (m, 2 H), 4,73 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,90 (s, 3 H), 3,04 (td, J=10,91, 4,73 Hz, 1H), 2,20 - 2,32 (m, 2 H), 2,09 (dd, J=17,24, 6,26 Hz, 1H), 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).

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



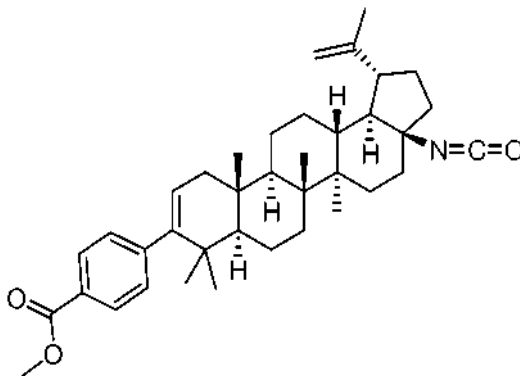
25 A una solución de 9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-bencilo (3,82 g, 5,76 mmol) en dicloroetano (100 ml) se le añadieron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

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



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

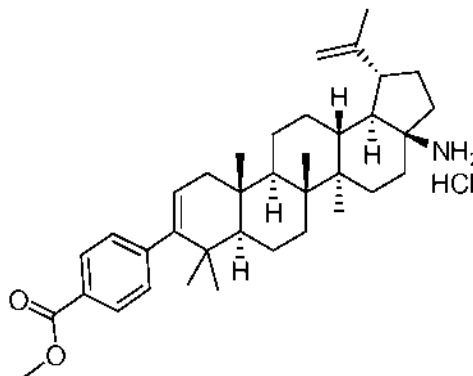
20 Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-isocianato-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo.



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]crisen-3a-carboxílico (10 g, 17,46 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) se le añadió trietilamina (4,38 ml, 31,4 mmol) seguido de difenil fosforil azida (5,82 ml, 26,2 mmol). La suspensión resultante de color blanco se calentó a 100 °C. Después de 5 h, la reacción se dejó enfriar a ta y después se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH 1 N (2 x 70 ml). La capa acuosa combinada se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta una suspensión (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
30 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 al vacío para dar el compuesto del título (8,6 g, 15,09 mmol, rendimiento del 86 %) 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 ¹³C (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.

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.



5

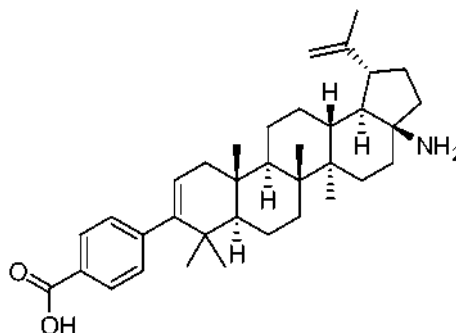
A una solución turbia de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-isocianato-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (5,47 g, 9,60 mmol) en THF (100 ml) se le añadió ácido clorhídrico concentrado (19,83 ml, 240 mmol). La mezcla homogénea resultante se agitó a ta durante 72 h, la mezcla de reacción se concentró a 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, 8,58 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 544,5 (M+H)⁺, 3,26 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz, 1:1 de CDCl₃:MeOD, MeOD lock) δ ppm 7,9 (2 H, d, J=8,5 Hz), 7,3 (1 H, t, J=7,8 Hz), 7,2 (2H, 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), 2,6 (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), 1,7 -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).

15

Ejemplo 1

Preparación de ácido 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)benzoico

20



25

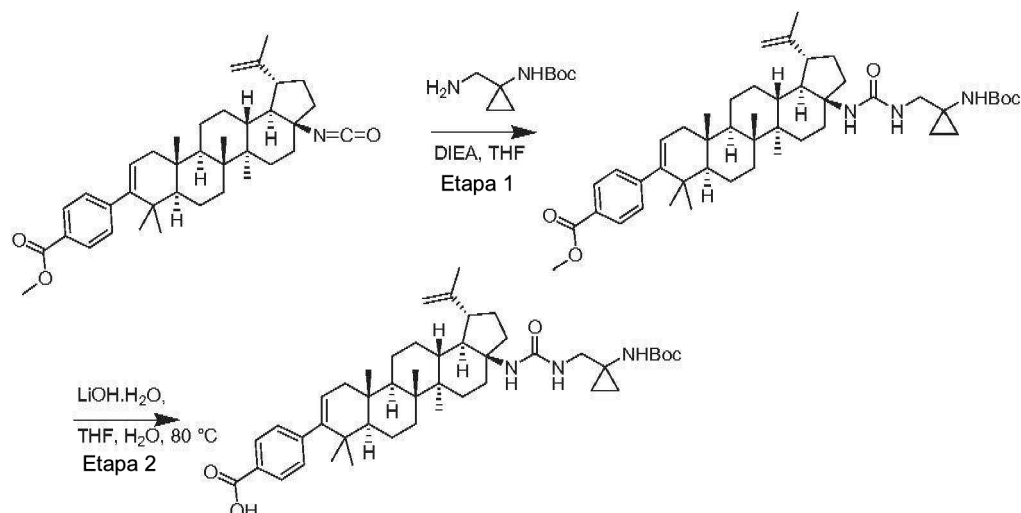
El compuesto del título se formó como un subproducto durante la preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa dio un sólido de color blanquecino (100 mg, rendimiento del 3,5 %) sal mono-TFA. CLEM: m/z 530 (M+H)⁺, tiempo de retención 2,29 min (procedimiento 11). RMN ¹H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃ y MeOD, MeOD lock) δ ppm 0,94 (s a, 3 H) 0,95 (s a, 3 H) 1,02 (s, 3 H) 1,06 (s, 3 H) 1,09 -1,22 (m, 4 H) 1,22 -1,30 (m, 1H) 1,30 -1,47 (m, 3 H) 1,49 -1,57 (m, 4 H) 1,58 -1,72 (m, 6 H) 1,73 (s, 3 H) 1,74 -1,91 (m, 4 H) 1,91 -1,99 (m, 1H) 2,02 - 2,18 (m, 2 H) 2,51 - 2,63 (m, 1H) 4,71 (s, 1H) 4,81 (s, 1H) 5,29 (d, J=4,88 Hz, 1H) 7,20 (d, J=8,24 Hz, 2 H) 7,92 (d, J=8,24 Hz, 2 H).

30

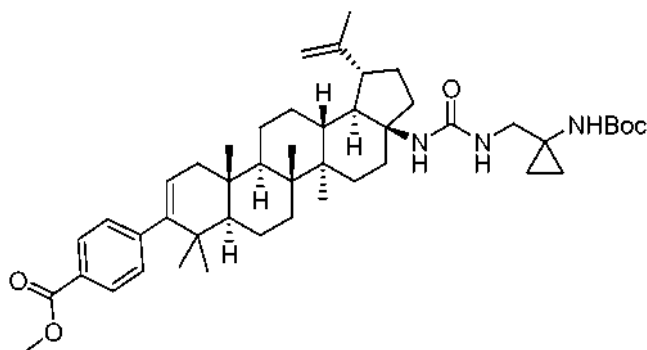
Sección 1. Ureas

Ejemplo 2

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

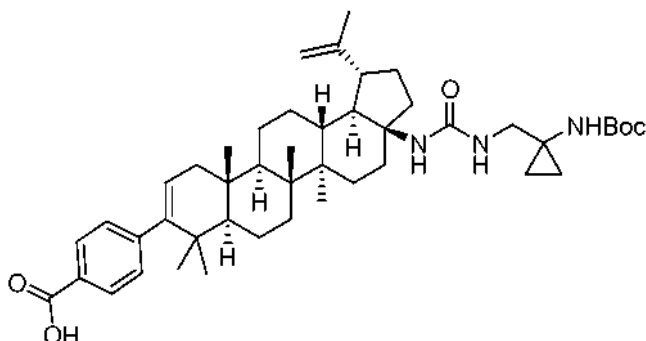


Etapa 1. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((1-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclopropil)metilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo.



A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-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 (600 mg, 1,053 mmol) y *N,N*-diisopropietilamina (0,734 ml, 4,21 mmol) en THF (6 ml) se le añadió 1-(aminometil)ciclopropilcarbamatato de *tert*-butilo (294 mg, 1,579 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta. Después de 16 h, el disolvente se concentró. El material en bruto se disolvió en THF (1 ml) y MeOH (2 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (procedimiento 1) para dar el compuesto del título (499,5 mg, rendimiento del 58 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 756,7 ($M+H$)⁺, 2,75 min (procedimiento 7). RMN ¹H (500 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 8,0 (2 H, d, $J=8,5$ Hz), 7,2 (2 H, d, $J=8,5$ Hz), 5,3 - 5,3 (1 H, m), 5,1 (1 H, s a), 4,8 (1 H, s), 4,7 (1 H, s), 3,9 (3 H, s), 3,5 - 3,5 (1 H, m), 3,4 (1 H, d, $J=14,3$ Hz), 2,8 (1 H, s a), 2,6 (1 H, d, $J=12,8$ Hz), 2,4 (1 H, dd, $J=12,2, 8,2$ Hz), 2,1 (1 H, dd, $J=17,4, 6,4$ Hz), 1,9 - 2,1 (2 H, m), 1,8 (1 H, d, $J=13,4$ Hz), 1,7-1,8 (1 H, m), 1,7 (3 H, s), 1,7 -1,7 (2 H, m), 1,5 -1,7 (3 H, m), 1,5 (9 H, s), 1,4 -1,5 (5 H, m), 1,2 -1,3 (1 H, m), 1,1 -1,2 (2 H, m), 1,1 (3 H, s), 1,0 (3 H, s), 1,0 (3 H, s), 0,9 (6 H, s), 0,8 - 0,9 (3 H, m). RMN ¹³C (*CLOROFORMO-d*) δ ppm 14,1, 15,4, 16,1, 19,0, 19,5, 20,7, 20,8, 24,8, 27,0, 28,1, 29,1, 29,2, 29,4, 31,4, 33,2, 35,1, 36,0, 36,6, 37,2, 40,4, 41,4, 41,6, 46,0, 49,1, 49,6, 51,7, 52,5, 77,3, 80,1, 109,9, 123,7, 127,6, 128,2, 129,8, 146,0, 148,4, 149,2, 167,0.

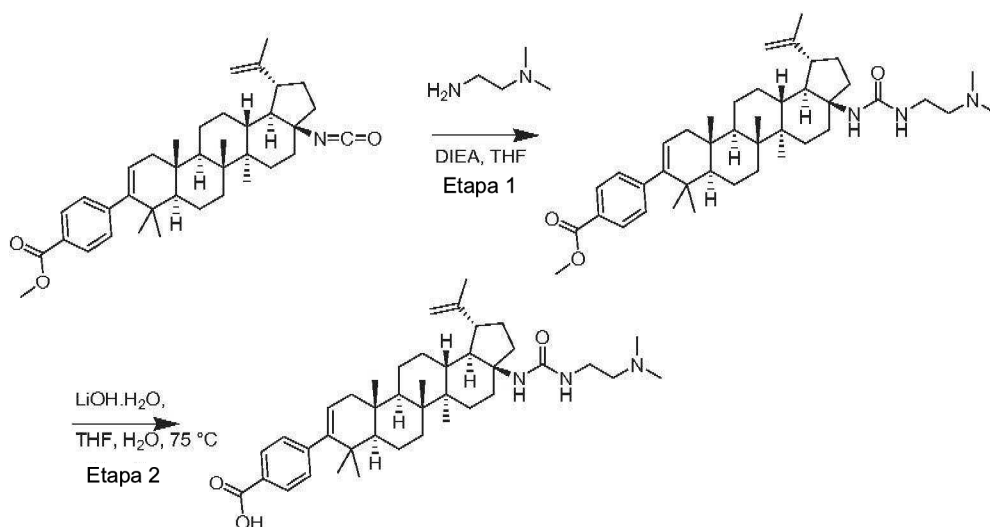
Etapa 2. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((1-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclopropil)metilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



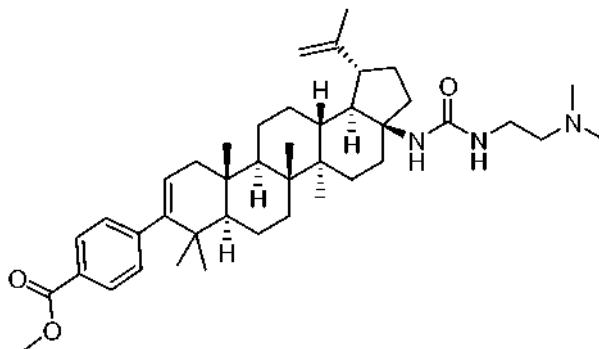
5 A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-3-((1-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclopropil)metil)ureido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-
 10 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12, 13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (91 mg, 0,12 mmol) en THF (5 ml) se le añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (20,2 mg, 0,481 mmol) en agua (1,00 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 h. La reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando HPLC prep. procedimiento 2. Las fracciones de HPLC que
 15 contenían picos de producto se trataron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml), se combinaron y se concentraron. El residuo resultante se trituró con H₂O (8 ml) y se extrajo con una mezcla de THF (30 ml) y EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (58,1 mg, 0,069 mmol, rendimiento del 57,7 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 742,6 (M+H)⁺, 2,13 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,9 (2 H, d, J=7,9 Hz), 7,2 (2 H, d, J=8,2 Hz), 5,3 (1 H, d, J=6,1 Hz), 4,8 (1 H, s), 4,6 (1 H, s), 3,9 - 4,0 (1 H, m), 3,3 (2 H, d, J=9,5 Hz), 2,7 (1 H, s a), 2,6 (1 H, d, J=13,4 Hz), 2,4 (1 H, dd, J=11,7, 8,7 Hz), 2,2 (1 H, dd, J=17,2, 6,3 Hz), 1,9 - 2,0 (3 H, m), 1,7 -1,8 (2 H, m), 1,7 (3 H, s), 1,7 -1,7 (1 H, m), 1,5 -1,6 (3 H, m), 1,5 -1,5 (6 H, m), 1,5 (9 H, s), 1,4 (2 H, d, J=2,1 Hz), 1,2 -1,4 (6 H, m), 1,2 (3 H, s), 1,1-1,1 (2 H, m), 1,0 (6 H, s a), 1,0 (3 H, s), 1,0 (3 H, s), 0,9 - 0,9 (1 H, m). RMN ¹³C (MeOD) δ ppm 11,2, 13,9, 15,5, 16,1, 18,4, 18,6, 20,0, 20,7, 21,6, 23,9, 25,6, 27,5, 27,8, 29,1, 29,1,29,8, 29,9, 30,0, 33,8, 35,7, 36,5, 37,6, 37,7, 40,8, 41,9, 42,1, 49,9, 49,9, 53,3, 63,8, 67,3, 79,2, 109,5, 124,1, 128,7, 130,1, 146,8, 150,4, 157,5, 159,2.

Ejemplo 3

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

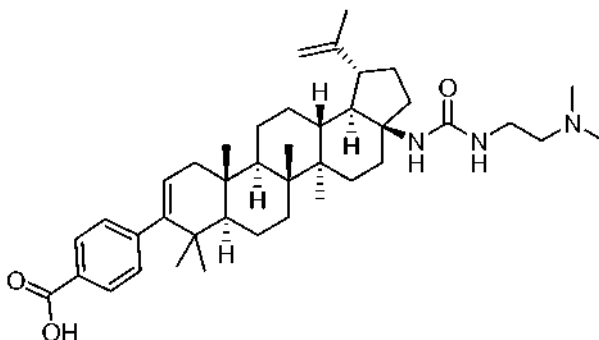


Etapa 1. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(2-(dimetilamino)etil)ureido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo.



5 A una solución 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 (610,0 mg, 1,071 mmol) en THF (10 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,559 ml, 3,21 mmol) y *N,N*-dimetiletilendiamina (0,353 ml, 3,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se trató con HCl 1 N (5 ml). La mezcla se concentró hasta una pasta y después se trituró con EtOAc, se filtró y se lavó con Et₂O. El sólido de color blanco se guardó y el filtrado líquido se concentró y las etapas de trituración y filtración se repitieron dos veces más. El producto sólido de color blanco combinado se secó en un horno de vacío para dar el compuesto del título (650,0 mg, 0,958 mmol, rendimiento del 90 %). CLEM: m/e 658,4 (M+H)⁺, 4,25 min (procedimiento 8). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,9 (2 H, d, *J*=8,5 Hz), 7,2 (2 H, d, *J*=8,2 Hz), 5,3 (1 H, dd, *J*=6,3, 1,7 Hz), 4,8 (1 H, s), 4,6 (1 H, s), 3,9 (3 H, s), 3,7 - 3,8 (1 H, m), 3,5 - 3,6 (1 H, m), 3,2 (2 H, s a), 2,9 (6 H, s a), 2,7 - 2,7 (1 H, m), 2,6 (1 H, d, *J*=13,4 Hz), 2,4 (1 H, dd, *J*=11,6, 8,2 Hz), 2,1 (1 H, dd, *J*=17,2, 6,3 Hz), 2,0 - 2,1 (1 H, m), 1,8 - 1,9 (1 H, m), 1,8 (1 H, d, *J*=12,8 Hz), 1,7 (3 H, s), 1,7 (1 H, d, *J*=6,7 Hz), 1,6 - 1,7 (1 H, m), 1,5 - 1,6 (2 H, m), 1,5 (4 H, d, *J*=2,7 Hz), 1,3 - 1,4 (5 H, m), 1,2 - 1,3 (1 H, m), 1,1 (3 H, s), 1,0 - 1,1 (2 H, m), 1,0 (3 H, s), 1,0 - 1,0 (3 H, m), 0,9 (6 H, s). RMN ¹³C (CLOROFORMO-*d*) δ ppm 14,2, 15,8, 16,3, 18,4, 19,2, 19,5, 20,7, 21,1, 25,0, 27,1, 29,1, 29,5, 29,6, 33,3, 35,3, 35,4, 36,0, 37,2, 37,3, 40,3, 41,4, 41,7, 43,4, 46,7, 49,3, 51,7, 52,6, 53,4, 58,9, 63,9, 77,3, 109,8, 123,9, 127,6, 128,2, 129,8, 145,9, 148,5, 149,4, 157,5, 167,0.

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

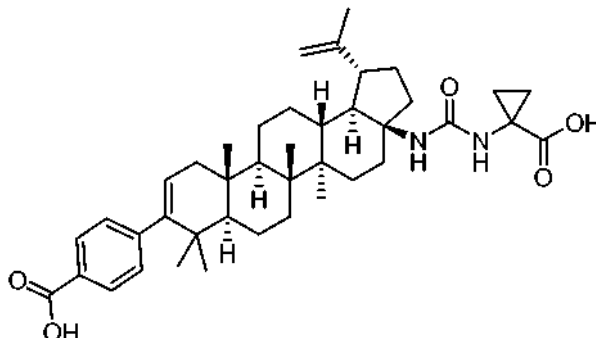


25 A una solución turbia de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(2-(dimetilamino)etil)ureido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (0,255 g, 0,388 mmol) en THF (5 ml) se le añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (0,049 g, 1,16 mmol) en agua (1,00 ml) y se concentró al vacío, se absorbió sobre gel de sílice (3,5 g), se cargó sobre una columna de gel de sílice (cartucho de 12 g) y eluyó con 90:10 de DCM:MeOH para dar el compuesto del título (237 mg, 0,368 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 644,4 (M+H)⁺, 3,95 min (procedimiento 8). RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,9 (2 H, d, *J*=8,2 Hz), 7,2 (2 H, d, *J*=8,2 Hz), 5,9 (1 H, s), 5,3 - 5,3 (1 H, m), 4,8 (1 H, d, *J*=1,8 MHz), 4,6 (1 H, s), 3,7 - 3,8 (1 H, m), 3,4 - 3,6 (2 H, m), 3,4 (1 H, s), 3,2 - 3,3 (2 H, m), 2,9 (6 H, s), 2,7 (1 H, td, *J*=11,1, 5,0 Hz), 2,6 (1 H, dd, *J*=10,2, 3,2 Hz), 2,4 (1 H, dd, *J*=12,1, 8,1 Hz), 2,2 (1 H, dd, *J*=17,4, 6,4 Hz), 1,9 - 2,0 (2 H, m), 1,8 (1 H, d, *J*=13,4 Hz), 1,7 (3 H, s), 1,7 (1 H, s a), 1,7 - 1,7 (1 H, m), 1,6 - 1,6 (2 H, m), 1,5 - 1,6 (4 H, m), 1,4 - 1,4 (5 H, m), 1,3 - 1,4 (3 H, m), 1,2 (3 H, s), 1,1 - 1,1 (1 H, m), 1,0 - 1,1 (6 H, m), 1,0 (3 H, s), 1,0 (3 H, s). RMN ¹³C (MeOD) δ ppm 14,5, 16,3, 16,8, 19,2, 20,6, 21,3, 22,2, 26,3, 28,2, 29,7, 30,4, 30,5, 34,5, 36,2, 36,4, 37,1, 38,2, 38,4, 41,5, 42,6, 42,8, 43,6, 48,1, 49,0, 49,3, 49,3, 50,4, 50,6,

54,0, 55,6, 59,9, 64,9, 110,3, 111,1, 124,8, 129,3, 130,7, 147,5, 150,9, 160,4.

Ejemplo 4

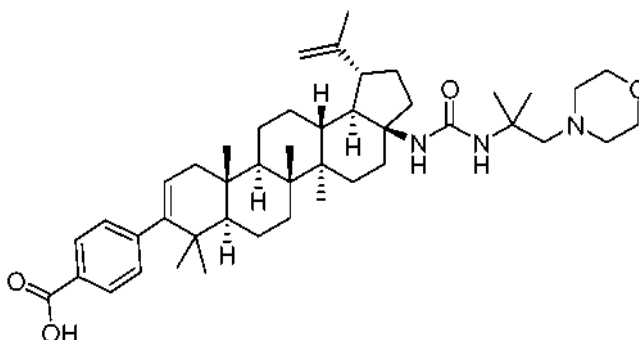
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(1-carboxiciclopropil)ureido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 25 % a partir 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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(2-(dimetilamino)etil)ureido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó clorhidrato del éster etílico del ácido 1-aminociclopropano-1-carboxílico en lugar de *N,N*-dimetiletilendiamina en la Etapa 1. CLEM: m/e 657,3 (M+H)⁺, 4,18 min (procedimiento 8). RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,9 (2 H, d, J=8,2 Hz), 7,2 (2 H, d, J=8,2 Hz), 5,3 - 5,3 (1 H, m), 4,8 (1 H, s a), 4,6 (1 H, s a), 3,7 - 3,8 (1 H, m), 3,6 - 3,6 (1 H, m), 3,5 - 3,6 (1 H, m), 2,5 - 2,7 (2 H, m), 2,4 (1 H, dd, J=12,1, 8,4 Hz), 2,2 (1 H, dd, J=17,1, 6,4 Hz), 2,0 (1 H, d, J=11,9 Hz), 1,9 (2 H, dt, J=6,6, 3,2 Hz), 1,8 - 1,9 (2 H, m), 1,7 - 1,8 (4 H, m), 1,4 - 1,7 (7 H, m), 1,4 (3 H, td, J=13,1, 4,0 Hz), 1,3 (3 H, t, J=11,7 Hz), 1,2 (3 H, s), 1,1 - 1,1 (3 H, m), 1,1 (3 H, d, J=2,4 Hz), 1,0 (3 H, s), 1,0 (2 H, s), 0,9 (1 H, m).

Ejemplo 5

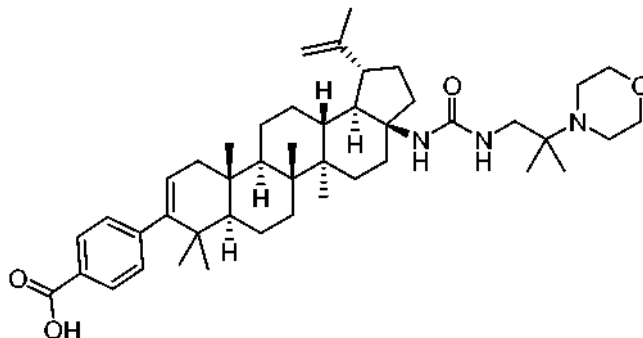
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(3-(2-metil-1-morfolinopropan-2-il)ureido)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 16 % a partir 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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(2-(dimetilamino)etil)ureido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó 2-metil-2-morfolinopropan-1-amina en lugar de *N,N*-dimetiletilendiamina en la Etapa 1. CLEM: m/e 714,3 (M+H)⁺, 3,97 min (procedimiento 8). RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,9 (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), 4,7 (1 H, s a), 2,5 - 2,7 (1 H, m), 2,2 (1 H, dd, J=16,9, 6,0 Hz), 2,1 (1 H, dd, J=13,3, 9,9 Hz), 1,9 - 2,0 (2 H, m), 1,8 - 1,9 (3 H, m), 1,8 (3 H, s a), 1,7 - 1,8 (1 H, m), 1,6 - 1,7 (5 H, m), 1,5 - 1,6 (3 H, m), 1,4 (2 H, d, J=113,4 Hz), 1,3 - 1,4 (1 H, m), 1,2 (3 H, s a), 1,1 (3 H, s a), 1,1 (3 H, s a), 1,0 (3 H, s a), 1,0 (3 H, s a).

Ejemplo 6

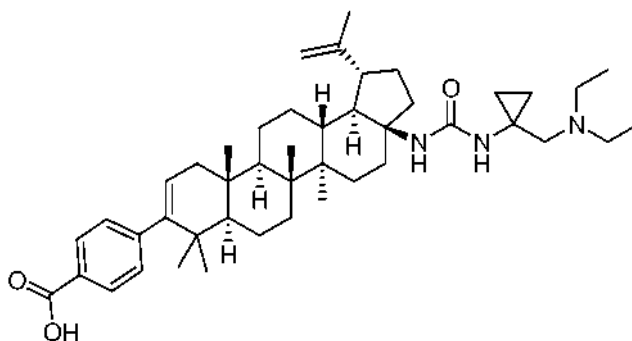
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(3-(2-metil-2-morfolinopropil)ureido)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 20% a partir 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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(2-(dimetilamino)etil)ureido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó 2-metil-2-morfolinopropan-1-amina en lugar de *N,N*-dimetiletilendiamina en la Etapa 1. CLEM: m/e 714,3 (M+H)⁺, 3,95 min (procedimiento 8). RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,9 (2 H, d, *J*=8,2 Hz), 7,2 (2 H, d, *J*=8,2 Hz), 5,3 (1 H, d, *J*=6,1 Hz), 4,8 (1 H, s), 4,7 (1 H, s), 4,1 (2 H, d, *J*=12,2 Hz), 3,7 - 3,9 (2 H, m), 3,5 - 3,6 (2 H, m), 3,4 - 3,5 (2 H, m), 3,2 (2 H, t, *J*=11,9 Hz), 2,6 - 2,7 (2 H, m), 2,4 (1 H, dd, *J*=12,1,8,4 Hz), 2,2 (1 H, dd, *J*=17,1, 6,1 Hz), 2,0 (1 H, t, *J*=10,8 Hz), 1,8 - 1,9 (1 H, m), 1,8 (1 H, s a), 1,7 (3 H, s), 1,7 (1 H, td, *J*=13,3, 3,4 Hz), 1,6 - 1,6 (2 H, m), 1,5 - 1,6 (4 H, m), 1,4 - 1,5 (3 H, m), 1,4 - 1,4 (6 H, m), 1,3 (1 H, d, *J*=9,5 Hz), 1,1 (3 H, s), 1,1 (3 H, s a), 1,1 (3 H, s a), 1,0 (3 H, s), 1,0 (3 H, s).

Ejemplo 7

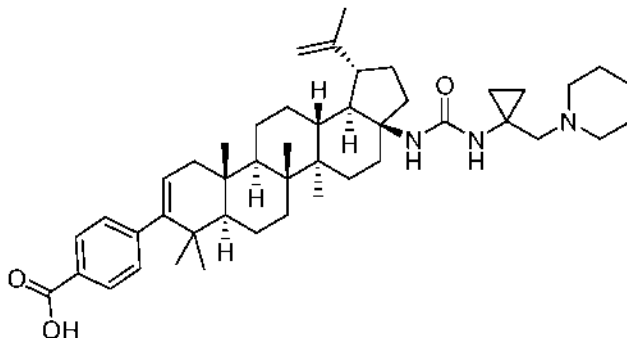
20 Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(1-(diethylamino)metil)ciclopropil)ureido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 25% a partir 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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(2-(dimetilamino)etil)ureido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó 1-(diethylamino)metilciclopropanamina, 2 HCl en lugar de *N,N*-dimetiletilendiamina en la Etapa 1. CLEM: m/e 698,3 (M+H)⁺, 3,97 min (procedimiento 8). RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,9 - 8,0 (2 H, m), 7,2 - 7,3 (2 H, m), 5,3 (1 H, dd, *J*=4,0, 1,8 Hz), 4,8 (1 H, s a), 4,7 (1 H, s a), 3,2 - 3,3 (4 H, m), 2,6 (1 H, d, *J*=12,8 Hz), 2,5 - 2,6 (1 H, m), 2,3 - 2,4 (1 H, m), 2,2 (1 H, dd, *J*=16,0, 5,3 Hz), 1,9 - 2,0 (1 H, m), 1,7 - 1,8 (3 H, m), 1,7 (3 H, s a), 1,6 - 1,7 (4 H, m), 1,5 (4 H, d, *J*=7,3 Hz), 1,4 - 1,5 (2 H, m), 1,4 (8 H, dd, *J*=7,0, 5,2 Hz), 1,3 (2 H, s a), 1,1 - 1,2 (1 H, m), 1,1 (3 H, s a), 1,1 (6 H, s a), 1,0 (3 H, d, *J*=1,5 Hz), 1,0 (3 H, s a), 0,9 (3 H, s a).

Ejemplo 8

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



5

El compuesto del título se preparó a partir 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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(2-(dimetilamino)etil)ureido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó 1-(piperidin-1-ilmetil)ciclopropanamina, 2 HCl en lugar de *N,N*-dimetiletilendiamina en la Etapa 1. CLEM: m/e 710,6 (M+H)⁺, 2,00 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,9 (2 H, d, J=7,9 Hz), 7,2 (2 H, d, J=7,9 Hz), 5,3 (1 H, d, J=4,9 Hz), 4,8 (1 H, s), 4,7 (1 H, s), 3,5 - 3,7 (2 H, m), 3,3 (1 H, s), 3,2 - 3,3 (2 H, m), 3,0 (2 H, ddd, J=12,0, 8,5, 3,7 Hz), 2,6 (1 H, d, J=13,4 Hz), 2,6 (1 H, td, J=10,9, 5,0 Hz), 2,4 (1 H, dd, J=11,9, 8,2 Hz), 2,2 (1 H, dd, J=17,1, 6,4 Hz), 1,9 - 2,1 (3 H, m), 1,7 - 1,9 (5 H, m), 1,7 (3 H, s), 1,7 - 1,7 (1 H, m), 1,5 - 1,7 (8 H, m), 1,3 - 1,5 (6 H, m), 1,2 - 1,2 (1 H, m), 1,1 (1 H, d, J=4,0 Hz), 1,1 (3 H, s), 1,1 (6 H, s a), 1,0 (3 H, s), 1,0 (3 H, s), 0,9 - 0,9 (2 H, m).

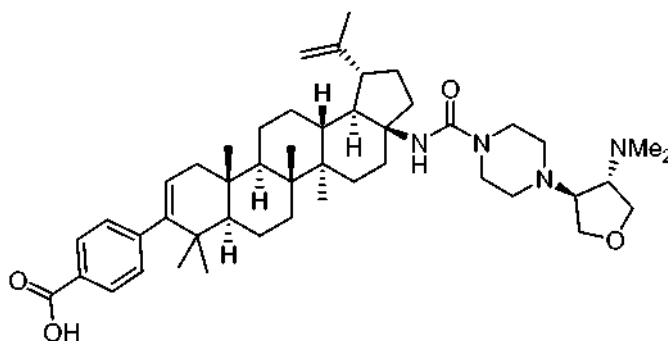
10

15

Ejemplo 9

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

20



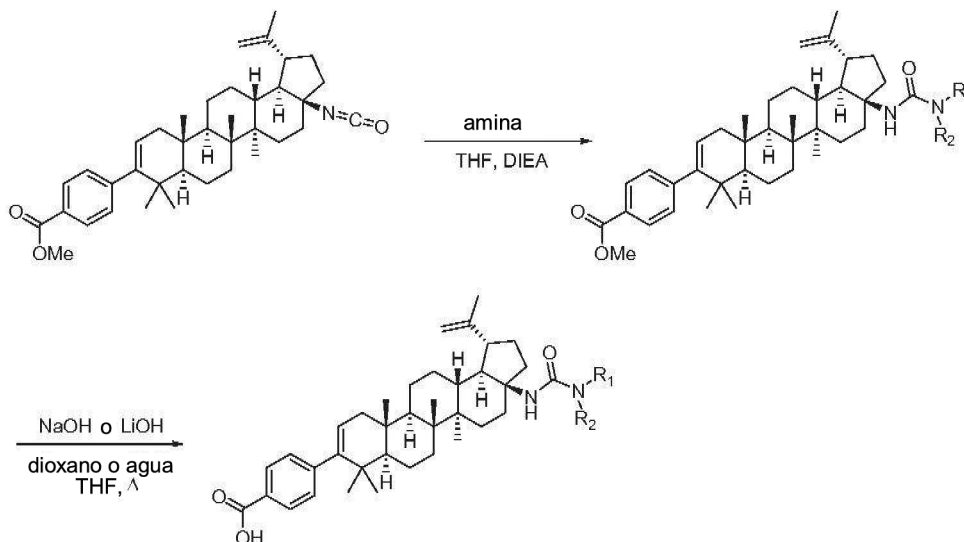
25

30

35

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 20% a partir 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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(2-(dimetilamino)etil)ureido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó (3S,4S)-*N,N*-dimetil-4-(piperazin-1-il)tetrahydrofurano-3-amina en lugar de *N,N*-dimetiletilendiamina en la Etapa 1. CLEM: m/e 755,6 (M+H)⁺, 1,85 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,23 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 5,31 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,64 (s a, 1H), 4,09 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 4,9 Hz, 2 H), 4,02 (td, J = 3,5, 6,8 Hz, 1H), 3,96 (td, J = 5,1, 10,1 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,56 - 3,41 (m, 4 H), 2,96 (s, 6 H), 2,87 - 2,66 (m, 5 H), 2,59 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 2,45 (dd, J = 8,7, 11,7 Hz, 1H), 2,16 (dd, J = 6,4, 17,1 Hz, 1H), 1,97 - 1,90 (m, 1H), 1,90 - 1,82 (m, 1H), 1,82 - 1,74 (m, 2 H), 1,73 (s, 3 H), 1,66 - 1,54 (m, 3 H), 1,51 (d, J = 12,5 Hz, 4 H), 1,45 - 1,26 (m, 6 H), 1,23 - 1,15 (m, 2 H), 1,13 (s, 3 H), 1,10 (d, J = 13,4 Hz, 2 H), 1,06 (s, 3 H), 1,04 (s, 3 H), 0,97 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H).

Procedimiento general para la formación de urea C-17:



Etapa 1: Procedimiento general para la preparación de ésteres metílicos de urea C-17.

- 5 A una solución 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 en THF (aproximadamente 0,1 M) se le añadieron base de Hunig (3-9 equiv.) y la amina (3 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 2-72 h. La mezcla de reacción se concentró y se volvió a disolver en una mezcla de THF y metanol y a menudo, se añadieron un par de gotas de agua. La mezcla se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa.

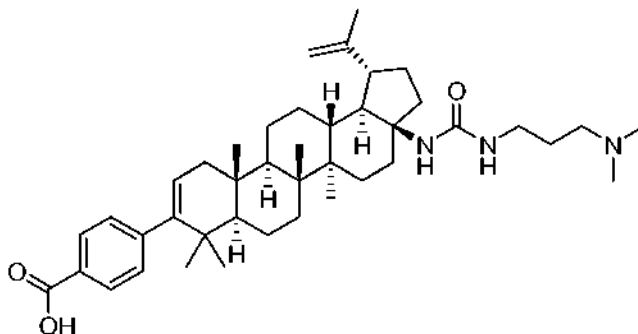
- 10 Etapa 2: Procedimientos generales para la hidrólisis del éster benzoico usando NaOH o LiOH·H₂O.

La urea C-17 formada en la Etapa 1 anterior se disolvió ya sea en 1,4-dioxano o THF para dar aproximadamente una solución 0,1 M. Se añadió NaOH 1 N acuoso (4 equiv.) a la mezcla y se calentó a 50-85 °C. Después de calentarse durante 2-48 h, la mezcla se enfrió a ta. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa.

- 15 Como alternativa, la hidrólisis del éster puede realizarse como sigue a continuación: La urea C-17 formada en la Etapa 1 anterior se disolvió ya sea en 1,4-dioxano o THF para dar aproximadamente una solución 0,1 M. A la solución se le añadió agua (relación 4:1 o 5:1 1,4-dioxano orgánico o THF: agua) seguido de LiOH·H₂O (5-12 equiv.). La mezcla se calentó a 50-85 °C. Después de calentarse durante tan solo 60 segundo hasta 24 h, la mezcla se enfrió a ta. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa.

Ejemplo 10

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

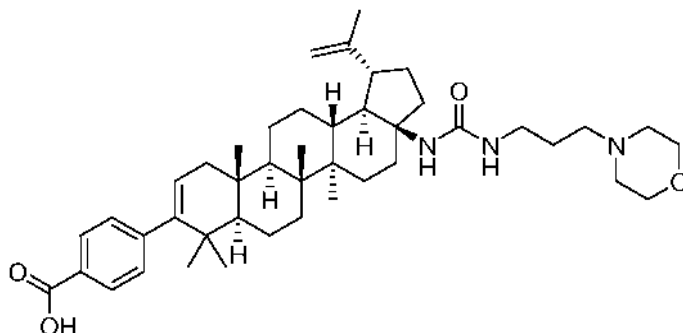


- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales anteriores para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando *N1,N1*-dimetilpropano-1,3-diamina como la amina reactiva. El producto sal mono-TFA se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (60 mg, rendimiento del 32,7 %). CLEM: m/z 658 (M+H⁺), tiempo de retención 1,86 min (procedimiento 2).

RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,97 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 1,07 (s, 6 H), 1,11 -1,13 (m, 1H), 1,15 (s, 3 H), 1,17 -1,22 (m, 1H), 1,28 -1,48 (m, 5 H), 1,48 -1,64 (m, 6 H), 1,64 -1,83 (m, 7 H), 1,83 - 2,01 (m, 4 H), 2,18 (dd, *J*=17,09, 6,41 Hz, 1H), 2,37 (dd, *J*=12,21, 8,24 Hz, 1H), 2,58 - 2,68 (m, 2 H), 2,90 (s, 6 H), 3,13 (td, *J*=7,02, 1,83 Hz, 2 H), 3,25 (td, *J*=6,49, 0,76 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,78 (d, *J* = 1,53 Hz, 1H), 5,33 (dd, *J*=6,10, 1,22 Hz, 1H), 7,25 (m, *J*=8,24 Hz, 2 H), 7,95 (m, *J*=8,24 Hz, 2 H).

Ejemplo 11

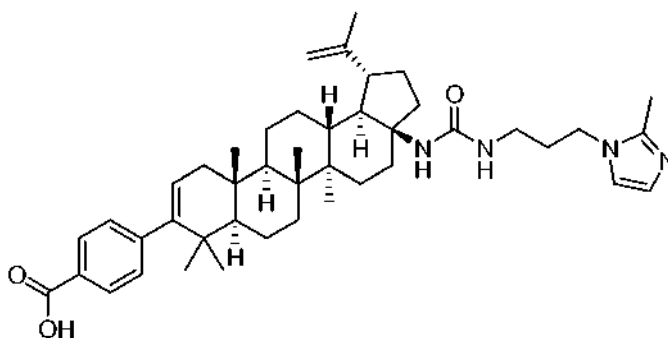
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(3-(3-morfolinopropil)ureido)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando 3-morfolinopropan-1-amina como la amina reactiva. El producto sal mono-TFA se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (85 mg, rendimiento del 43 %). CLEM: *m/z* 700 (M+H⁺), tiempo de retención 1,89 min (procedimiento 2). RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,97 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 1,07 (s, 6 H), 1,11 -1,13 (m, 1H), 1,15 (s, 3 H), 1,17 -1,21 (m, 1H), 1,28 -1,47 (m, 5 H), 1,50 -1,63 (m, 6 H), 1,64 -1,72 (m, 1H), 1,74 (s a, 1H), 1,75 (s, 3 H), 1,76 -1,83 (m, 2 H), 1,87 (td, *J*=12,21, 3,36 Hz, 1H), 1,91 -1,99 (m, 3 H), 2,18 (dd, *J*=17,09, 6,41 Hz, 1H), 2,35 (dd, *J*=12,05, 8,09 Hz, 1H), 2,58 - 2,67 (m, 2 H), 3,11 - 3,20 (m, 4 H), 3,25 - 3,31 (m, 2 H), 3,45 (t, *J*=12,97 Hz, 2 H), 3,81 (t, *J*=12,51 Hz, 2 H), 4,11 (d, *J*=12,82 Hz, 2 H), 4,66 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 5,33 (dd, *J*=6,10, 1,83 Hz, 1H), 7,24 (m, *J*=8,55 Hz, 2 H), 7,95 (m, *J*=8,55 Hz, 2 H).

Ejemplo 12

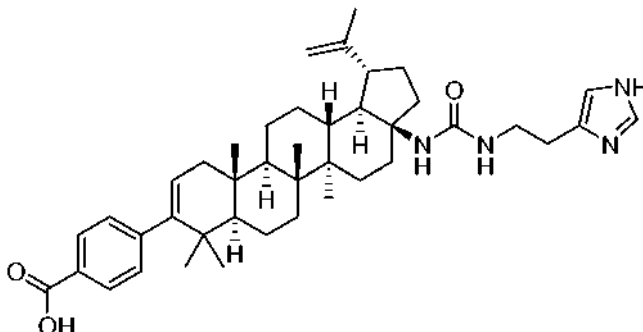
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(3-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)propil)ureido)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando diclorhidrato de 3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina como la amina reactiva. El producto sal mono-TFA se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (40 mg, rendimiento del 21 %). CLEM: *m/z* 709 (M+H⁺), tiempo de retención 1,83 min (procedimiento 2). RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,97 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 1,07 (s, 6 H), 1,12 (d, *J* = 13,43 Hz, 1H), 1,15 (s, 3 H), 1,17 -1,22 (m, 1H), 1,27 -1,46 (m, 5 H), 1,47 -1,64 (m, 6 H), 1,66 -1,82 (m, 7 H), 1,83 -1,98 (m, 2 H), 2,04 (quin, *J*=6,94 Hz, 2 H), 2,18 (dd, *J*=17,09, 6,41 Hz, 1H), 2,38 (dd, *J*=12,36, 8,09 Hz, 1H), 2,58 - 2,65 (m, 2 H), 2,66 (s, 3 H), 3,18 (t, *J* = 6,71 Hz, 2 H), 4,18 (t, *J* = 7,17 Hz, 2 H), 4,66 (s, 1H), 4,78 (d, *J* = 1,83 Hz, 1H), 5,33 (dd, *J*=6,26, 1,68 Hz, 1H), 7,24 (m, *J*=8,55 Hz, 2 H), 7,47 (d, *J* = 1,83 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 2,14 Hz, 1H), 7,95 (m, *J*=8,24 Hz, 2 H).

Ejemplo 13

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



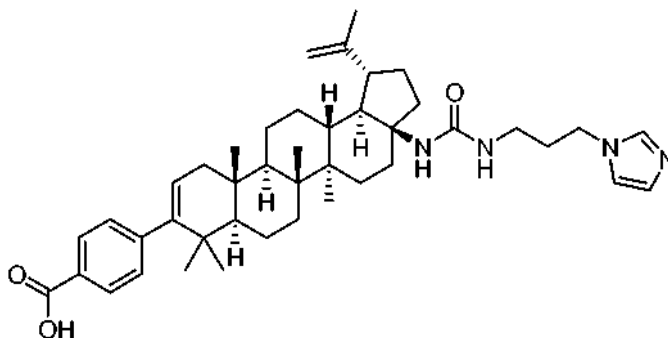
5

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando histamina como la amina reactiva. El producto sal mono-TFA se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (23 mg, rendimiento del 11 %). CLEM: m/z 667 ($M+H^+$), tiempo de retención 1,79 min (procedimiento 2). RMN 1H (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 0,97 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,07 -1,11 (m, 1H), 1,12 (s, 3 H), 1,13 -1,20 (m, 1H), 1,26 -1,45 (m, 5 H), 1,49 -1,68 (m, 7 H), 1,71 (d, $J = 11,60$ Hz, 1H), 1,74 (s, 3 H), 1,75 -1,94 (m, 4 H), 2,17 (dd, $J=17,09, 6,41$ Hz, 1H), 2,31 (dd, $J=12,36, 8,09$ Hz, 1H), 2,54 - 2,64 (m, 2 H), 2,90 (t, $J = 6,71$ Hz, 2 H), 3,45 (t, $J = 6,87$ Hz, 2 H), 4,65 (s, 1H), 4,76 (d, $J = 1,83$ Hz, 1H), 5,33 (dd, $J=6,10, 1,83$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J=8,24$ Hz, 2 H), 7,34 (s, 1H), 7,94 (d, $J=8,24$ Hz, 2 H), 8,84 (d, $J=1,22$ Hz, 1H).

10

Ejemplo 14

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



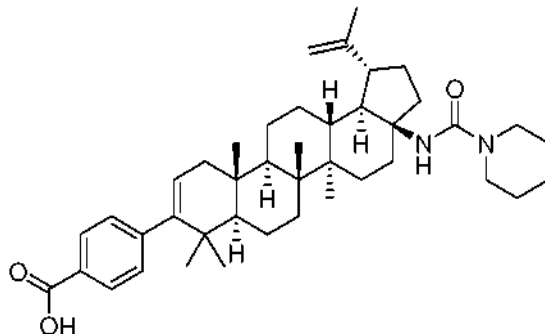
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina como la amina reactiva. El producto sal mono-TFA se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (109 mg, rendimiento del 53 %). CLEM: m/z 681 ($M+H^+$), tiempo de retención 1,82 min (procedimiento 2). RMN 1H (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 0,97 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 1,06 (s, 6 H), 1,09 -1,14 (m, 1H), 1,15 (s, 3 H), 1,17 -1,21 (m, 1H), 1,27 -1,46 (m, 5 H), 1,47 -1,63 (m, 6 H), 1,64 -1,73 (m, 2 H), 1,75 (s, 3 H), 1,76 -1,82 (m, 2 H), 1,83 - 2,00 (m, 2 H), 2,07 (cd, $J=7,07, 6,87$ Hz, 2 H), 2,18 (dd, $J=17,09, 6,41$ Hz, 1H), 2,39 (dd, $J=12,36, 8,09$ Hz, 1H), 2,58 - 2,68 (m, 2 H), 3,11 - 3,23 (m, 2 H), 4,31 (t, $J = 6,87$ Hz, 2 H), 4,66 (s, 1H), 4,78 (d, $J = 1,83$ Hz, 1H), 5,33 (dd, $J=6,10, 1,83$ Hz, 1H), 7,24 (m, $J=8,54$ Hz, 2 H), 7,60 (t, $J=1,53$ Hz, 1H), 7,71 (t, $J=1,68$ Hz, 1H), 7,94 (m, $J=8,54$ Hz, 2 H), 9,00 (s, 1H).

25

30

Ejemplo 15

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



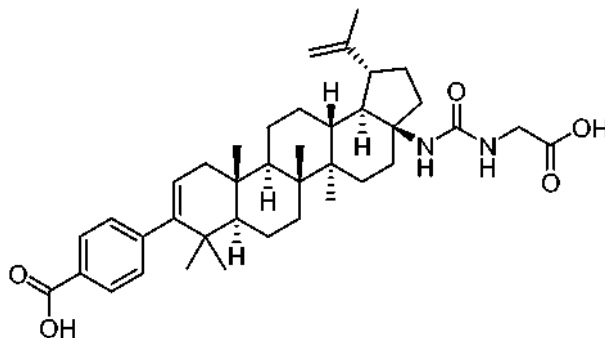
5

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando piperidina como la amina reactiva. El producto se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (10 mg, rendimiento del 6 %). CLEM: m/z 641 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,67 min (procedimiento 2). RMN 1H (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 0,97 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 1,07 (s, 3 H), 1,08 (s, 3 H), 1,12 (dt, $J = 13,81, 3,17$ Hz, 1H), 1,16 (s, 3 H), 1,17 -1,22 (m, 1H), 1,28 -1,47 (m, 5 H), 1,48 -1,65 (m, 11H), 1,65 -1,70 (m, 2 H), 1,71 -1,90 (m, 7 H), 1,91 - 2,02 (m, 1H), 2,14 - 2,21 (m, 1H), 2,49 (dd, $J=12,36, 8,09$ Hz, 1H), 2,59 - 2,71 (m, 2 H), 3,35 - 3,48 (m, 4 H), 4,63 - 4,67 (m, 1H), 4,80 (d, $J = 1,83$ Hz, 1H), 5,33 (dd, $J=6,10, 1,83$ Hz, 1H), 7,25 (m, $J=8,24$ Hz, 2 H), 7,94 (m, $J=8,24$ Hz, 2 H).

10

Ejemplo 16

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



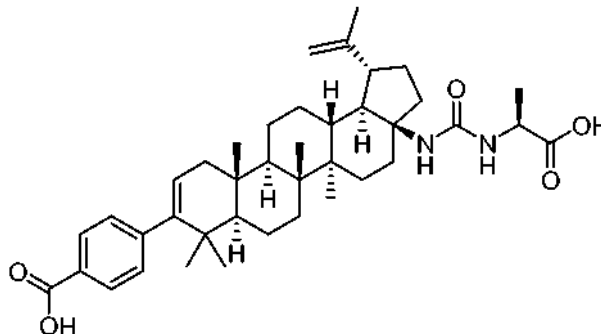
20

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando clorhidrato del éster metílico de glicina como la amina reactiva. El producto se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (59 mg, rendimiento del 45 %). CLEM: m/z 631 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,17 min (procedimiento 2). RMN 1H (500 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y *MeOD*, *MeOD* lock) δ ppm 0,94 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H), 1,02 (s, 6 H), 1,04 -1,11 (m, 2 H), 1,12 (s, 3 H), 1,23 -1,41 (m, 5 H), 1,42 -1,61 (m, 6 H), 1,65 (t, $J=11,60$ Hz, 1H), 1,68 -1,79 (m, 6 H), 1,85 (td, $J=12,21, 3,36$ Hz, 1H), 1,92 - 2,05 (m, 1H), 2,13 (dd, $J=17,09, 6,41$ Hz, 1H), 2,36 (dd, $J=12,36, 8,09$ Hz, 1H), 2,55 - 2,66 (m, 2 H), 3,80 - 3,95 (m, 2 H), 4,58 - 4,64 (m, 1H), 4,74 (d, $J=1,83$ Hz, 2 H), 5,29 (dd, $J=6,26, 1,68$ Hz, 1H), 7,19 - 7,23 (m, 2 H), 7,91 - 7,95 (m, 2 H).

25

Ejemplo 17

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



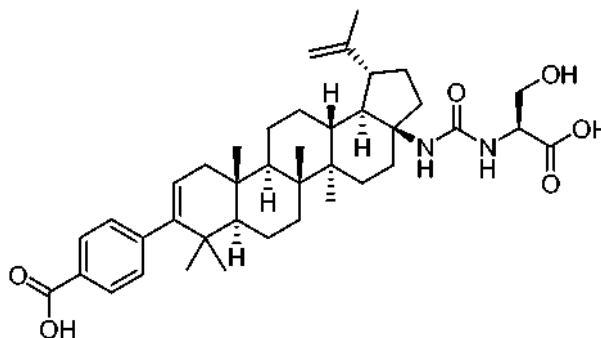
5

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando clorhidrato del éster metílico de L-alanina como la amina reactiva. El producto se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (74 mg, rendimiento del 54 %). CLEM: m/z 645 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,26 min (procedimiento 2). RMN 1H (500 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,93 (s a, 3 H), 0,94 (s a, 3 H), 0,99 (s, 6 H), 1,02 -1,09 (m, 2 H), 1,10 (s, 3 H), 1,19 -1,35 (m, 5 H), 1,37 (d, $J=7,32$ Hz, 3 H), 1,39 -1,57 (m, 6 H), 1,63 (t, $J=11,60$ Hz, 1H), 1,66 -1,76 (m, 6 H), 1,76 -1,85 (m, 1H), 1,88 -1,99 (m, 1H), 2,11 (dd, $J=17,09$, 6,41 Hz, 1 H), 2,35 (dd, $J=12,36$, 8,09 Hz, 1H), 2,50 - 2,61 (m, 2 H), 4,28 (c, $J=7,02$ Hz, 1H), 4,61 (s a, 1H), 4,72 (s a, 1H), 5,26 - 5,31 (m, 1H), 7,20 (d, $J=8,24$ Hz, 2 H), 7,92 (d, $J=8,55$ Hz, 2 H).

10

Ejemplo 18

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



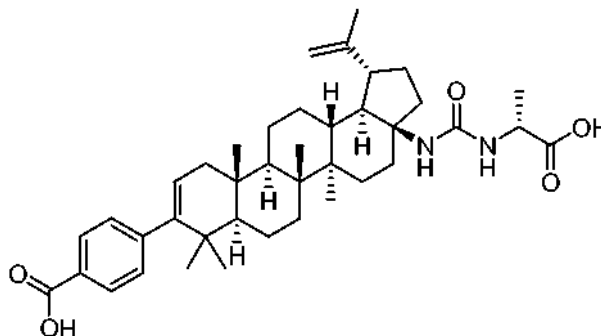
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando clorhidrato del éster metílico de L-serina como la amina reactiva. El producto se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (70 mg, rendimiento del 48 %). CLEM: m/z 661 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,19 min (procedimiento 2). RMN 1H (500 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,93 (s a, 3 H), 0,93 (s, 3 H), 0,99 (s a, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 1,03 -1,09 (m, 2 H), 1,11 (s, 3 H), 1,21 -1,41 (m, 5 H), 1,41 -1,57 (m, 6 H), 1,64 (t, $J=11,60$ Hz, 1H), 1,67 -1,77 (m, 6 H), 1,84 (td, $J=12,21$, 3,36 Hz, 1H), 1,88 -1,99 (m, 1H), 2,11 (dd, $J=17,09$, 6,41 Hz, 1H), 2,35 (dd, $J=12,21$, 8,24 Hz, 1H), 2,54 - 2,63 (m, 2 H), 3,80 (dd, $J=10,99$, 3,66 Hz, 1H), 3,93 (dd, $J=10,99$, 4,27 Hz, 1H), 4,37 (t, $J=3,97$ Hz, 1H), 4,61 (s a, 1H), 4,72 (d, $J=1,53$ Hz, 1H), 5,28 (dd, $J=6,26$, 1,68 Hz, 1H), 7,20 (m, $J=8,54$ Hz, 2 H), 7,92 (m, $J=8,24$ Hz, 2 H).

25

30

Ejemplo 19

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



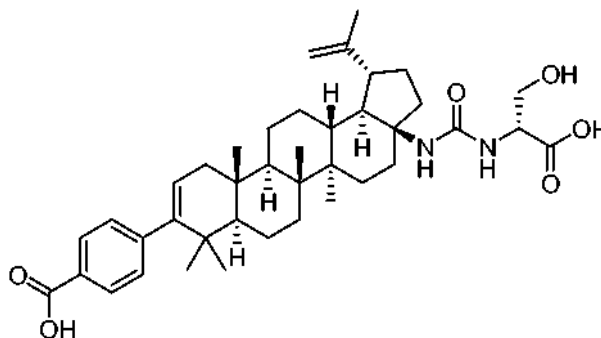
5

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando clorhidrato del éster metílico de D-alanina como la amina reactiva. El producto se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (68 mg, rendimiento del 50 %). CLEM: m/z 645 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,23 min (procedimiento 2). RMN 1H (500 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,93 (s a, 3 H), 0,94 (s a, 3 H), 1,00 (s, 6 H), 1,03 -1,14 (m, 5 H), 1,20 -1,36 (m, 5 H), 1,37 (d, $J=7,02$ Hz, 3 H), 1,40 -1,58 (m, 6 H), 1,58 -1,68 (m, 2 H), 1,68 -1,75 (m, 5 H), 1,75 -1,83 (m, 1H), 1,92 - 2,03 (m, 1H), 2,11 (dd, $J=17,09$, 6,41 Hz, 1H), 2,34 (dd, $J=12,21$, 8,24 Hz, 1H), 2,51 - 2,60 (m, 2 H), 4,27 (c, $J=7,32$ Hz, 1H), 4,60 (s a, 2 H), 4,72 (d, $J = 1,53$ Hz, 1H), 5,28 (dd, $J=6,10$, 1,53 Hz, 1H), 7,20 (m, $J=8,55$ Hz, 2 H), 7,92 (m, $J=8,24$ Hz, 2 H).

10

Ejemplo 20

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



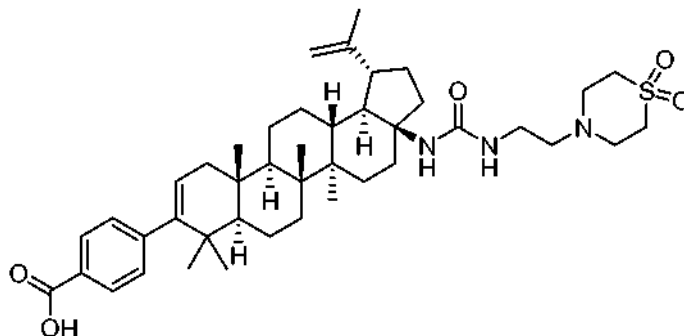
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando clorhidrato del éster metílico de D-serina como la amina reactiva. El producto se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (51 mg, rendimiento del 34 %). CLEM: m/z 661 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,11 min (procedimiento 2). RMN 1H (500 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,92 (s a, 6 H), 0,98 (s a, 6 H), 1,02 -1,14 (m, 5 H), 1,17 -1,38 (m, 5 H), 1,39 -1,58 (m, 6 H), 1,58 -1,75 (m, 7 H), 1,76 -1,86 (m, 1H), 1,90 - 2,04 (m, 1H), 2,04 -2,13 (m, 1H), 2,36 (t, $J=9,77$ Hz, 1H), 2,56 (d, $J=12,51$ Hz, 2 H), 3,81 (d, $J = 10,99$ Hz, 1H), 3,94 (d, $J = 10,99$ Hz, 1H), 4,35 (d, $J = 2,44$ Hz, 1H), 4,60 (s a, 1H), 4,71 (s a, 1H), 5,28 (s a, 1H), 7,19 (m, $J=7,32$ Hz, 2 H), 7,92 (m, $J=7,63$ Hz, 2 H).

20

25

Ejemplo 21

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



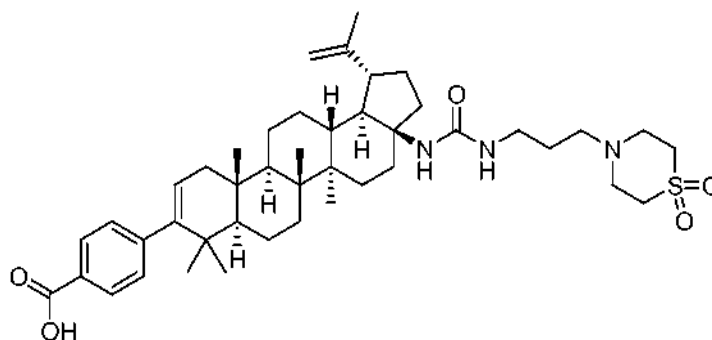
5

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando 1,1-dióxido de 4-(2-aminoetil)tiomorfolina como la amina reactiva. El producto sal mono-TFA se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (121 mg, rendimiento del 74 %). CLEM: m/z 734 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,49 min (procedimiento 11). RMN 1H (500 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,94 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H), 1,02 (s a, 3 H), 1,03 (s a, 3 H), 1,10 (s, 3 H), 1,11 -1,17 (m, 2 H), 1,21 -1,60 (m, 11H), 1,63 -1,82 (m, 8 H), 1,86-2,00 (m, 1H), 2,13 (dd, $J=17,24$, 6,26 Hz, 1H), 2,35 (dd, $J=12,05$, 8,39 Hz, 1H), 2,52 - 2,63 (m, 2 H), 3,20 (s a, 2 H), 3,39 - 3,52 (m, 6 H), 3,69 (s a, 4 H), 4,63 (s, 1H), 4,75 (d, $J = 1,22$ Hz, 1H), 5,29 (d, $J = 4,58$ Hz, 1H), 7,21 (m, $J=8,24$ Hz, 2 H), 7,93 (m, $J=8,24$ Hz, 2 H).

10

Ejemplo 22

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



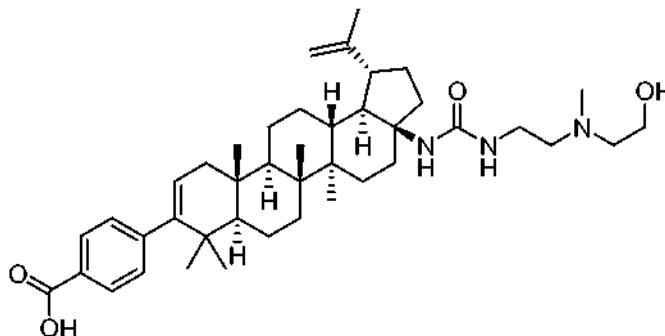
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando 1,1-dióxido de 4-(3-aminopropil)tiomorfolina como la amina reactiva. el producto sal mono-TFA se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (115 mg, rendimiento del 59 %). CLEM: m/z 748 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,44 min (procedimiento 11). RMN 1H (500 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,95 (s, 3 H), 0,96 (s, 3 H), 1,02 (s a, 3 H), 1,03 (s a, 3 H), 1,11 (s, 3 H), 1,12 -1,18 (m, 2 H), 1,24 -1,44 (m, 5 H), 1,44 -1,60 (m, 6 H), 1,63 -1,80 (m, 8 H), 1,85 -1,99 (m, 3 H), 2,14 (dd, $J=17,09$, 6,41 Hz, 1H), 2,32 (dd, $J=12,05$, 8,09 Hz, 1H), 2,52 - 2,63 (m, 2 H), 3,14 (t, $J=7,02$ Hz, 2 H), 3,19 - 3,30 (m, 2 H), 3,50 (d, $J=4,58$ Hz, 4 H), 3,65 (d, $J=5,19$ Hz, 4 H), 4,63 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 5,27 - 5,32 (m, 1H), 7,21 (m, $J=8,24$ Hz, 2 H), 7,93 (m, $J=8,24$ Hz, 2 H).

20

25

Ejemplo 23

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



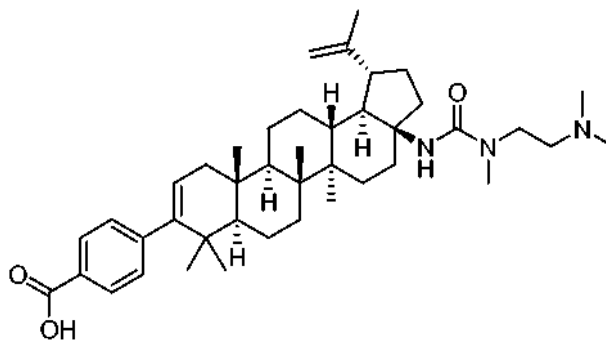
5

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando 2-((2-aminoetil)(metil)amino)etanol como la amina reactiva. El producto sal mono-TFA se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (43 mg, rendimiento del 69 %). CLEM: m/z 674 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,41 min (procedimiento 11). RMN 1H (500 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,93 (s a, 3 H), 0,94 (s a, 3 H), 1,00 (s a, 3 H), 1,00 (s a, 3 H), 1,08 (s, 3 H), 1,08 -1,15 (m, 2 H), 1,22 -1,39 (m, 5 H), 1,40 -1,56 (m, 6 H), 1,59 -1,79 (m, 8 H), 1,85 -1,99 (m, 1H), 2,11 (dd, $J=17,09$, 6,41 Hz, 1H), 2,35 (s a, 1H), 2,48 - 2,61 (m, 2 H), 2,96 (s, 3 H), 3,09 - 3,61 (m, 6 H), 3,87 (t, $J=5,19$ Hz, 2 H), 4,61 (s a, 1H), 4,73 (s a, 1H), 5,24 - 5,31 (m, 1H), 7,20 (d, $J=8,24$ Hz, 2 H), 7,92 (d, $J=8,24$ Hz, 2 H).

10

Ejemplo 24

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



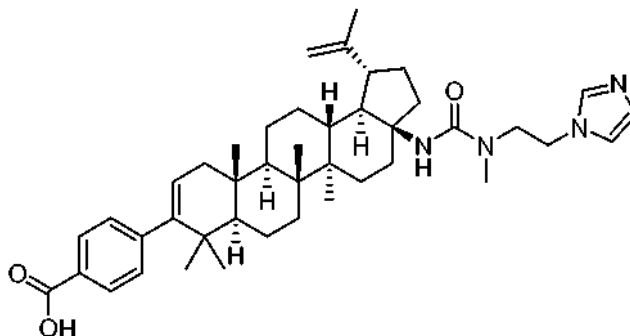
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando $N1,N1,N2$ -trimetiletano-1,2-diamina como la amina reactiva. El producto sal mono-TFA se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (34 mg, rendimiento del 57 %). CLEM: m/z 658 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,41 min (procedimiento 11). RMN 1H (500 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,93 (s a, 3 H), 0,94 (s a, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 1,10 (s, 3 H), 1,10 -1,20 (m, 2 H), 1,20 -1,28 (m, 1H), 1,31 -1,42 (m, 4 H), 1,44 -1,58 (m, 7 H), 1,62 -1,80 (m, 7 H), 1,88 - 2,01 (m, 1H), 2,12 (dd, $J=17,09$, 6,10 Hz, 1H), 2,41 - 2,56 (m, 3 H), 2,92 (s, 6 H), 3,03 (s, 3 H), 3,18 - 3,31 (m, 2 H), 3,51 (ddd, $J=15,11$, 5,95, 5,80 Hz, 1H), 3,73 - 3,83 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,64 (s a, 1H), 4,75 (s, 1H), 5,25 - 5,31 (m, 1H), 7,20 (d, $J=8,24$ Hz, 2 H), 7,92 (d, $J=8,24$ Hz, 2 H).

20

25

Ejemplo 25

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



5

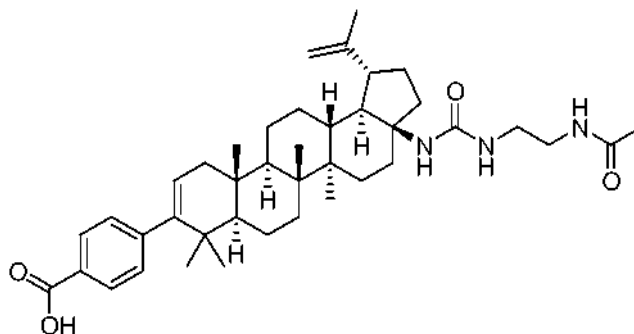
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando 2-(1H-imidazol-1-il)-N-metiletanamina, 2 HCl como la amina reactiva. El producto sal mono-TFA se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (35 mg, rendimiento del 56 %). CLEM: m/z 681 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,39 min (procedimiento 11). RMN 1H (500 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,94 (s a, 3 H), 0,94 (s a, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 1,09 (s, 3 H), 1,09 -1,19 (m, 2 H), 1,23 -1,42 (m, 5 H), 1,43 -1,54 (m, 6 H), 1,54 -1,60 (m, 1H), 1,61 -1,76 (m, 7 H), 1,80 -1,94 (m, 1H), 2,12 (dd, $J=17,24$, 6,26 Hz, 1H), 2,29 (dd, $J=12,67$, 8,09 Hz, 1H), 2,35 - 2,51 (m, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,65 (dt, $J=14,57$, 5,84 Hz, 1H), 3,79 - 3,89 (m, 1H), 4,33 - 4,43 (m, 2 H), 4,64 (s a, 1H), 4,74 (s a, 1H), 5,25 - 5,31 (m, 1H), 7,20 (d, $J=8,55$ Hz, 2 H), 7,41 (t, $J=1,53$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J=1,68$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=8,24$ Hz, 2 H), 8,88 (d, $J=1,22$ Hz, 1H).

10

15

Ejemplo 26

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



20

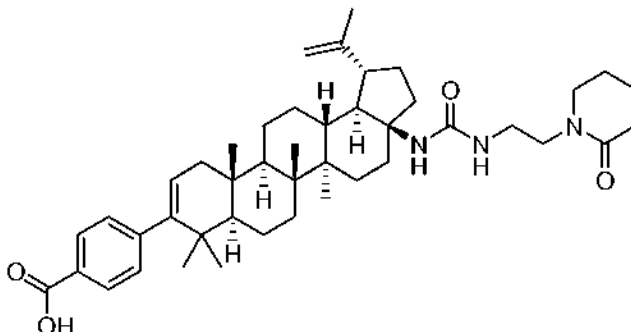
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando *N*-(2-aminoetil)acetamida como la amina reactiva. El producto se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (24 mg, rendimiento del 48 %). CLEM: m/z 658 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,73 min (procedimiento 11). RMN 1H (500 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,93 (s a, 3 H), 0,94 (s a, 3 H), 1,00 (s a, 3 H), 1,00 (s a, 3 H), 1,04 -1,15 (m, 5 H), 1,21 -1,41 (m, 6 H), 1,41 -1,58 (m, 6 H), 1,58 -1,67 (m, 2 H), 1,70 (s, 3 H), 1,70 -1,82 (m, 3 H), 1,86 -1,94 (m, 1H), 1,96 (s, 3 H), 2,11 (dd, $J=17,40$, 6,41 Hz, 1H), 2,34 (dd, $J=12,05$, 8,09 Hz, 1H), 2,49 - 2,61 (m, 2 H), 3,19 - 3,27 (m, 4 H), 4,61 (s a, 1H), 4,72 (s, 1H), 5,25 - 5,31 (m, 1H), 7,20 (d, $J=8,55$ Hz, 2 H), 7,92 (d, $J=8,24$ Hz, 2 H).

25

30

Ejemplo 27

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



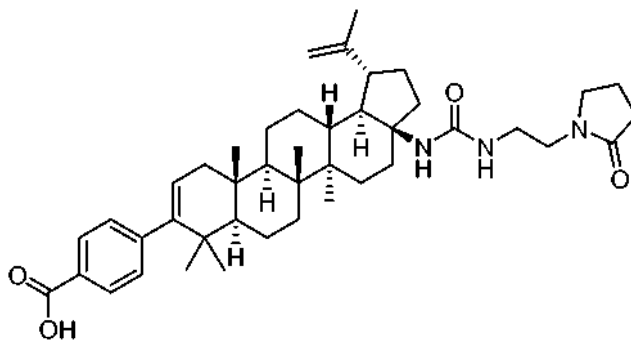
5

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando bromhidrato de 1-(2-aminoetil)piperidin-2-ona como la amina reactiva. El producto se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (37 mg, rendimiento del 68 %). CLEM: m/z 698 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,83 min (procedimiento 11). RMN 1H (500 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,93 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 1,00 (s, 6 H), 1,04 -1,14 (m, 5 H), 1,21 -1,41 (m, 5 H), 1,41 -1,58 (m, 6 H), 1,58 -1,67 (m, 2 H), 1,70 (s, 3 H), 1,70 -1,85 (m, 7 H), 1,86 -1,97 (m, 1H), 2,11 (dd, $J=17,09$, 6,10 Hz, 1H), 2,29 - 2,39 (m, 3 H), 2,50 - 2,61 (m, 2 H), 3,30 - 3,32 (m, 1H), 3,40 (t, $J=5,34$ Hz, 2 H), 3,45 (t, $J=5,95$ Hz, 2 H), 4,61 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 5,25 - 5,31 (m, 1H), 7,20 (d, $J=8,24$ Hz, 2 H), 7,92 (d, $J=8,24$ Hz, 2 H).

10

Ejemplo 28

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



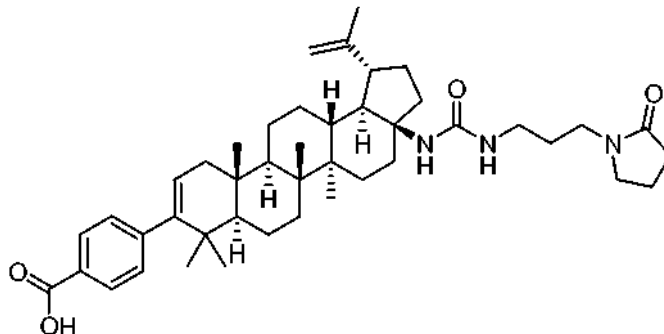
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando sal del ácido oxálico de 1-(2-aminoetil)pirrolidin-2-ona como la amina reactiva. El producto se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (37 mg, rendimiento del 67 %). CLEM: m/z 684 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,78 min (procedimiento 11). RMN 1H (500 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,93 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 1,00 (s, 6 H), 1,04 -1,15 (m, 5 H), 1,21 -1,41 (m, 6 H), 1,41 -1,59 (m, 6 H), 1,59 -1,67 (m, 2 H), 1,67 -1,81 (m, 6 H), 1,86 -1,97 (m, 1H), 2,00 - 2,08 (m, 2 H), 2,11 (dd, $J=17,09$, 6,41 Hz, 1H), 2,33 (dd, $J=12,36$, 8,09 Hz, 1H), 2,38 (t, $J=8,09$ Hz, 2 H), 2,50 - 2,60 (m, 2 H), 3,28 - 3,32 (m, 2 H), 3,53 (t, $J=7,32$ Hz, 2 H), 4,61 (s, 1H), 4,72 (d, $J=1,53$ Hz, 1H), 5,28 (dd, $J=5,95$, 1,68 Hz, 1H), 7,20 (m, $J=8,54$ Hz, 2 H), 7,92 (m, $J=8,24$ Hz, 2 H).

20

25

Ejemplo 29

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



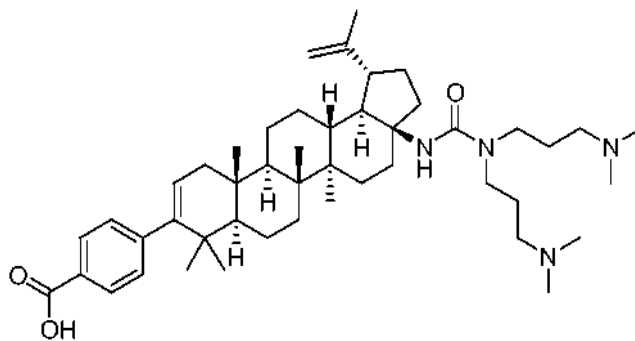
5

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona como la amina reactiva. El producto se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (38 mg, rendimiento del 69 %). CLEM: m/z 698 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,79 min (procedimiento 11). RMN 1H (500 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,93 (s a, 3 H), 0,94 (s a, 3 H), 1,00 (s a, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 1,04 -1,16 (m, 5 H), 1,21 -1,41 (m, 5 H), 1,41 -1,59 (m, 6 H), 1,59 -1,76 (m, 9 H), 1,80 (td, $J=12,21$, 3,05 Hz, 1H), 1,88 - 2,00 (m, 1H), 2,03 - 2,16 (m, 3 H), 2,36 (dd, $J=12,21$, 8,24 Hz, 1H), 2,42 (t, $J=8,09$ Hz, 2 H), 2,51 - 2,64 (m, 2 H), 3,09 (t, $J=6,56$ Hz, 2 H), 3,25 - 3,38 (m, 2 H), 3,47 (t, $J=7,17$ Hz, 2 H), 4,61 (s, 1H), 4,73 (d, $J=1,53$ Hz, 1H), 5,25 - 5,32 (m, 1H), 7,20 (m, $J=8,24$ Hz, 2 H), 7,92 (m, $J=8,24$ Hz, 2 H).

10

Ejemplo 30

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



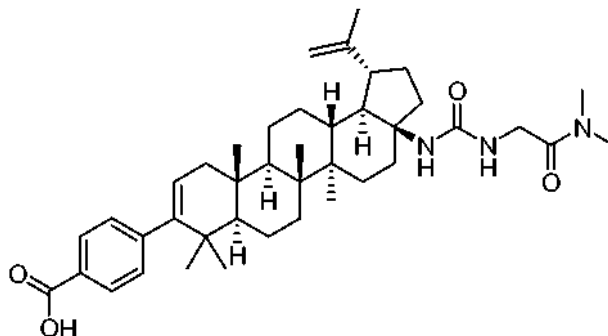
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando *N*1-(3-(dimetilamino)propil)-*N*3,*N*3-dimetilpropano-1,3-diamina como la amina reactiva. El producto sal bis-TFA se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (15 mg, rendimiento del 20 %). CLEM: m/z 743 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,27 min (procedimiento 11). RMN 1H (500 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,94 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,09 (s, 3 H), 1,11 -1,19 (m, 2 H), 1,26 (d, $J=6,71$ Hz, 1H), 1,30 -1,44 (m, 3 H), 1,44 -1,62 (m, 8 H), 1,63 -1,81 (m, 7 H), 1,83 -1,95 (m, 1H), 2,02 (s a, 4 H), 2,13 (dd, $J=17,09$, 6,41 Hz, 1H), 2,41 (dd, $J=12,51$, 8,24 Hz, 1H), 2,51 (td, $J=10,91$, 5,04 Hz, 1H), 2,59 (d, $J=13,43$ Hz, 1H), 2,89 (s, 12 H), 3,13 (t, $J=7,02$ Hz, 4 H), 3,34 - 3,43 (m, 4 H), 4,76 (s, 1H), 5,26 - 5,33 (m, 1H), 7,20 (m, $J=8,55$ Hz, 2 H), 7,92 (m, $J=8,24$ Hz, 2 H).

25

30

Ejemplo 31

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



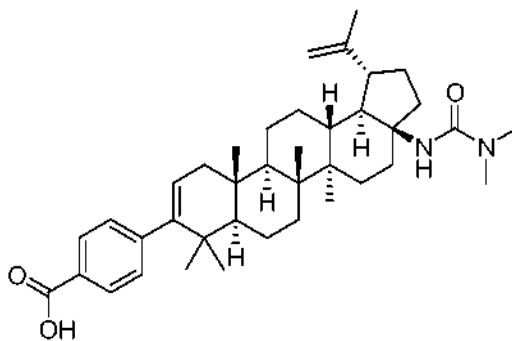
5

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando 2-amino-*N,N*-dimetilacetamida como la amina reactiva. El producto se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (7 mg, rendimiento del 14 %). CLEM: m/z 658 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,77 min (procedimiento 11). RMN 1H (500 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,93 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 1,01 (s, 6 H), 1,05 -1,16 (m, 5 H), 1,21 -1,41 (m, 6 H), 1,41 -1,57 (m, 6 H), 1,60 -1,78 (m, 7 H), 1,84 (td, $J=12,28$, 3,51 Hz, 1H), 1,91 - 2,01 (m, 1H), 2,12 (dd, $J=17,09$, 6,41 Hz, 1H), 2,36 (dd, $J=12,21$, 7,93 Hz, 1H), 2,55 - 2,64 (m, 2 H), 2,98 (s, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 3,89 - 4,07 (m, 2 H), 4,61 (d, $J = 1,22$ Hz, 1H), 4,73 (d, $J = 1,83$ Hz, 1H), 5,29 (dd, $J=6,10$, 1,83 Hz, 1H), 7,20 (d, $J=8,54$ Hz, 2 H), 7,92 (d, $J=8,24$ Hz, 2 H).

10

Ejemplo 32

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3,3-dimetilureido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 formó como un subproducto durante la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)ureido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a, 5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico. La hidrólisis del penúltimo éster metílico mediante el procedimiento general como se describe por la purificación por HPLC preparativa de fase inversa dio un sólido de color blanco (13 mg, rendimiento del 29 %). CLEM: m/z 601 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,90 min (procedimiento 11). RMN 1H (500 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,94 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 1,10 (s, 3 H), 1,11 -1,19 (m, 2 H), 1,24 -1,44 (m, 6 H), 1,45 -1,60 (m, 7 H), 1,61 -1,66 (m, 1H), 1,69 (d, $J=5,49$ Hz, 2 H), 1,71 (s, 3 H), 1,72 -1,78 (m, 2 H), 1,91 - 2,01 (m, 1H), 2,12 (dd, $J=17,09$, 6,41 Hz, 1H), 2,42 - 2,52 (m, 2 H), 2,56 (dt, $J = 13,20$, 3,32 Hz, 1H), 2,95 (s, 6 H), 4,63 (d, $J = 1,53$ Hz, 1H), 4,74 (d, $J = 1,83$ Hz, 1H), 5,29 (dd, $J=6,26$, 1,68 Hz, 1H), 7,20 (m, $J=8,24$ Hz, 2 H), 7,92 (m, $J=8,24$ Hz, 2 H).

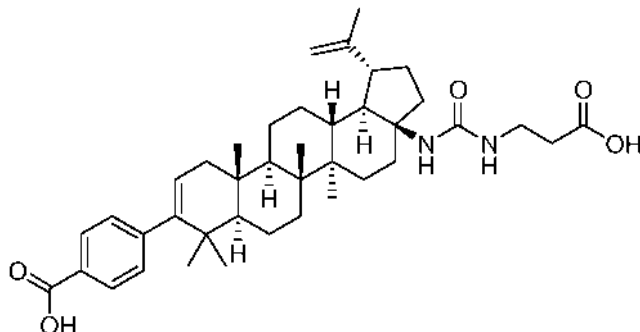
20

25

30

Ejemplo 33

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



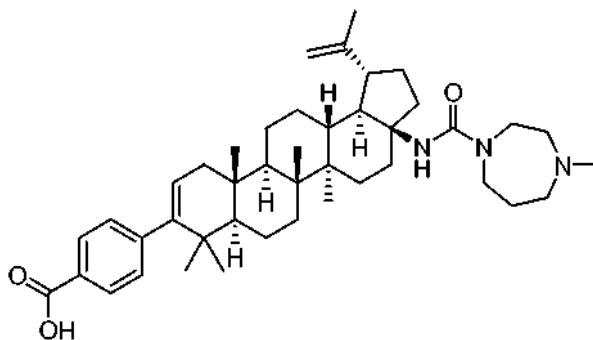
5

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando HCl metil-3-aminopropanoato como la amina reactiva. El producto se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (33 mg, rendimiento del 67 %). CLEM: m/z 645 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,69 min (procedimiento 11). RMN 1H (500 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,93 (s a, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 1,00 (s, 6 H), 1,03 -1,14 (m, 5 H), 1,21 -1,40 (m, 5 H), 1,40 -1,58 (m, 6 H), 1,58 -1,67 (m, 2 H), 1,67 -1,75 (m, 5 H), 1,75 -1,83 (m, 1H), 1,87 -1,98 (m, 1H), 2,11 (dd, $J=17,09$, 6,41 Hz, 1H), 2,34 (dd, $J=12,05$, 8,09 Hz, 1H), 2,49 (t, $J=6,26$ Hz, 2 H), 2,51 - 2,63 (m, 2 H), 3,37 (td, $J=6,33$, 3,81 Hz, 2 H), 4,60 (s, 1H), 4,72 (d, $J=1,83$ Hz, 1H), 5,28 (dd, $J=6,10$, 1,53 Hz, 1H), 7,20 (m, $J=8,54$ Hz, 2 H), 7,92 (m, $J=8,24$ Hz, 2 H).

10

Ejemplo 34

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



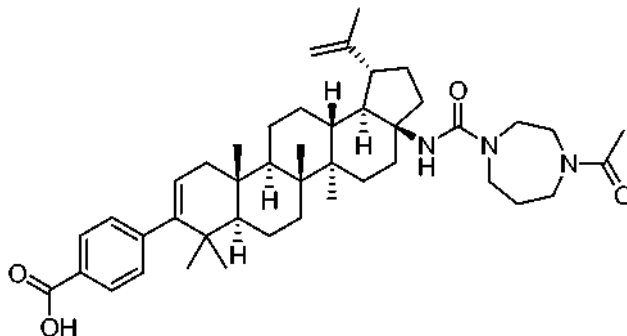
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando 1-metil-1,4-diazepano como la amina reactiva. El producto sal mono-TFA se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (30 mg, rendimiento del 48 %). CLEM: m/z 670 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,41 min (procedimiento 11). RMN 1H (400 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,94 (s, 6 H), 1,00 (s, 3 H), 1,04 (s, 3 H), 1,09 (s, 3 H), 1,10 -1,22 (m, 3 H), 1,22 -1,45 (m, 5 H), 1,45 -1,64 (m, 8 H), 1,64 -1,81 (m, 7 H), 1,87 - 2,01 (m, 1H), 2,12 (dd, $J=17,19$, 6,40 Hz, 1H), 2,33 (s a, 2 H), 2,40 - 2,53 (m, 2 H), 2,58 (d, $J=13,30$ Hz, 1H), 2,92 (s, 3 H), 3,54 (s a, 2 H), 4,64 (s, 1H), 4,75 (d, $J=1,00$ Hz, 1H), 5,26 - 5,33 (m, 1H), 7,20 (m, $J=8,28$ Hz, 2 H), 7,92 (m, $J=8,28$ Hz, 2 H).

20

25

Ejemplo 35

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



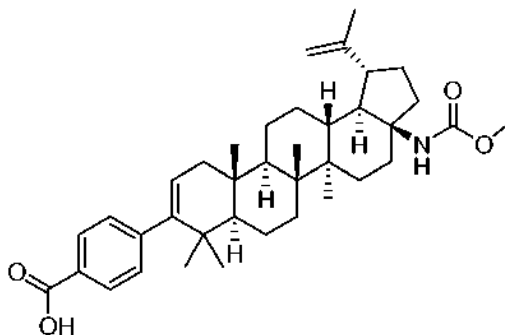
5

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando 1-[1,4-diazepan-il]etanona como la amina reactiva. El producto se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (27 mg, rendimiento del 48 %). CLEM: m/z 698 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,74 min (procedimiento 11). RMN 1H (400 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,94 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 1,09 (s, 3 H), 1,10 -1,19 (m, 2 H), 1,21 -1,66 (m, 14 H), 1,67 -1,78 (m, 6 H), 1,85 - 2,02 (m, 3 H), 2,11 (s, 2 H), 2,12-2,17 (m, 2 H), 2,34-2,50 (m, 2 H), 2,54 - 2,64 (m, 1H), 3,41 - 3,48 (m, 2 H), 3,50 - 3,64 (m, 5 H), 4,63 (s, 1H), 4,75 (d, $J = 9,16$ Hz, 1H), 5,29 (d, $J = 4,58$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=8,24$ Hz, 2 H), 7,92 (d, $J=8,24$ Hz, 2 H).

10

Ejemplo 36

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



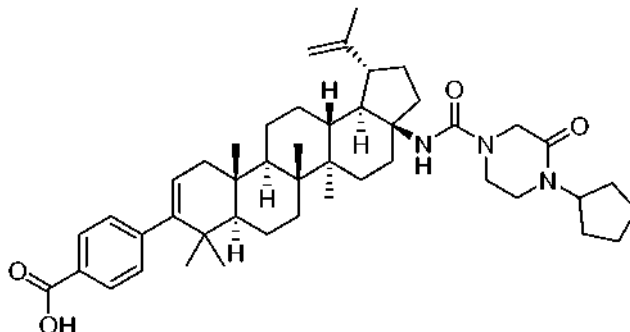
20

El compuesto del título se formó como un subproducto durante la etapa de formación de urea en la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-acetil-1,4-diazepano-1-carboxamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico. La hidrólisis del penúltimo éster metílico mediante el procedimiento general como se describe por la purificación por HPLC preparativa de fase inversa dio un sólido de color blanco (6 mg, rendimiento del 13 %). CLEM: m/z 588 ($M+H^+$), tiempo de retención 3,07 min (procedimiento 11). RMN 1H (500 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,93 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 1,09 (s, 3 H), 1,09 - 1,16 (m, 2 H), 1,23 -1,27 (m, 1H), 1,28 -1,44 (m, 5 H), 1,45 -1,57 (m, 6 H), 1,59 -1,77 (m, 9 H), 1,88 - 2,00 (m, 1H), 2,12 (dd, $J=17,09$, 6,41 Hz, 1H), 2,28 - 2,39 (m, 1H), 2,45 - 2,58 (m, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 4,62 (d, $J = 1,53$ Hz, 1H), 4,74 (d, $J = 1,83$ Hz, 1H), 5,29 (dd, $J=6,26$, 1,68 Hz, 1H), 7,20 (d, $J=8,24$ Hz, 2 H), 7,92 (d, $J=8,24$ Hz, 2 H).

25

Ejemplo 37

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



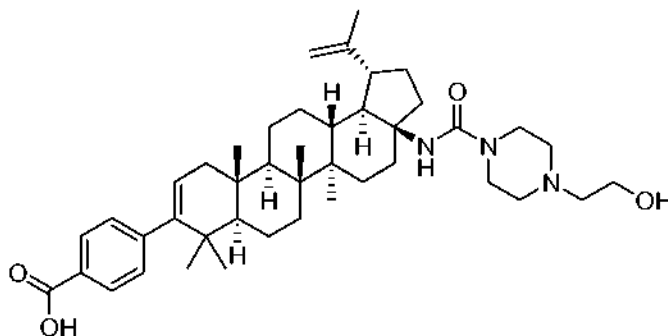
5

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando 1-ciclopentilpiperazin-2-ona, HCl, 0,5 H₂O como la amina reactiva. El producto se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (18 mg, rendimiento del 28 %). CLEM: m/z 724 (M+H⁺), tiempo de retención 2,97 min (procedimiento 11). RMN ¹H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃ y MeOD, MeOD lock) δ ppm 0,93 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 1,09 (s, 3 H), 1,11 -1,19 (m, 2 H), 1,24 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 1,30 -1,42 (m, 4 H), 1,43 -1,60 (m, 10 H), 1,62 -1,67 (m, 2 H), 1,67 -1,80 (m, 9 H), 1,82 -1,90 (m, 2 H), 1,90 - 2,00 (m, 1H), 2,12 (dd, J=17,09, 6,41 Hz, 1H), 2,40 - 2,60 (m, 3 H), 3,35 - 3,41 (m, 2 H), 3,53 - 3,68 (m, 2 H), 3,94 - 4,04 (m, 1H), 4,04 - 4,13 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,90 (quin, J=8,47 Hz, 1H), 5,25 - 5,31 (m, 1H), 5,34 - 5,38 (m, 1H), 7,20 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,92 (d, J=8,24 Hz, 2 H).

15

Ejemplo 38

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



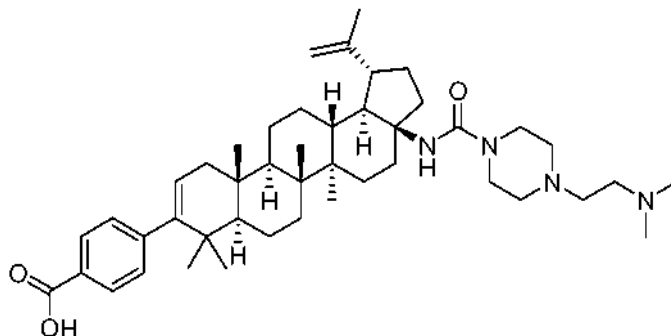
20

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando 2-(piperazin-1-il)etanol como la amina reactiva. El producto sal mono-TFA se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (12 mg, rendimiento del 18 %). CLEM: m/z 686 (M+H⁺), tiempo de retención 2,41 min (procedimiento 11). RMN ¹H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃ y MeOD, MeOD lock) δ ppm 0,94 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 1,04 (s, 3 H), 1,08 (s, 3 H), 1,09 -1,19 (m, 2 H), 1,24 -1,28 (m, 1H), 1,32 -1,43 (m, 4 H), 1,44 -1,59 (m, 7 H), 1,67 -1,80 (m, 7 H), 1,86 -1,98 (m, 1H), 2,12 (dd, J=17,24, 6,26 Hz, 1H), 2,42 (dd, J=12,36, 8,09 Hz, 1H), 2,53 - 2,65 (m, 2 H), 3,23 - 3,29 (m, 3 H), 3,92 (dd, J=5,95, 4,43 Hz, 2 H), 4,75 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 5,29 (dd, J=6,10, 1,83 Hz, 1H), 7,20 (m, J=8,24 Hz, 2 H), 7,92 (m, J=8,54 Hz, 2 H).

30

Ejemplo 39

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



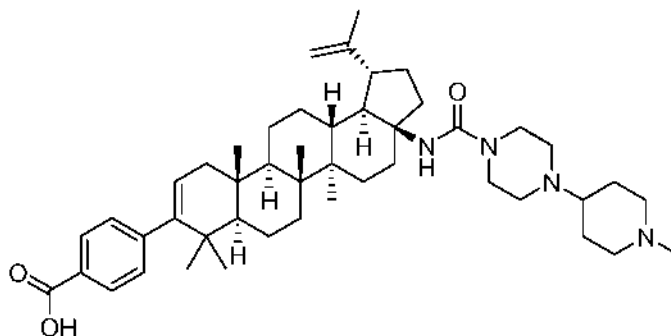
5

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando *N,N*-dimetil-2-(piperazin-1-il)etanamina como la amina reactiva. El producto sal bis-TFA se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (15 mg, rendimiento del 19 %). CLEM: m/z 713 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,44 min (procedimiento 11). RMN 1H (500 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,94 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 1,08 (s, 3 H), 1,09 -1,20 (m, 2 H), 1,24 -1,44 (m, 7 H), 1,44 -1,62 (m, 7 H), 1,64 -1,79 (m, 7 H), 1,88 - 2,00 (m, 1H), 2,12 (dd, $J=17,09$, 6,41 Hz, 1H), 2,44 (dd, $J=12,21$, 8,24 Hz, 1H), 2,51 (dt, $J = 10,15$, 5,15 Hz, 1H), 2,57 (d, $J = 13,12$ Hz, 1H), 2,73 (s a, 4 H), 2,87 - 2,99 (m, 8 H), 3,39 - 3,55 (m, 4 H), 4,75 (s, 1H), 5,29 (d, $J = 4,58$ Hz, 1H), 7,20 (m, $J=8,24$ Hz, 2 H), 7,92 (m, $J=8,24$ Hz, 2 H).

10

Ejemplo 40

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



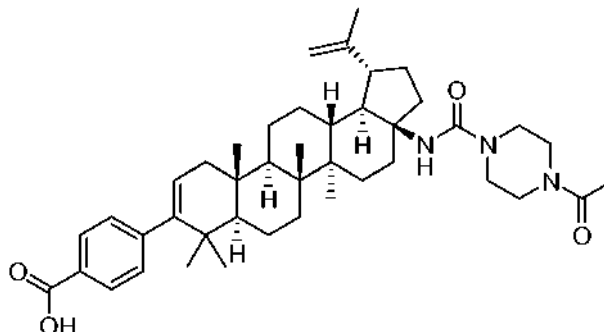
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina como la amina reactiva. El producto sal bis-TFA se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (48 mg, rendimiento del 61 %). CLEM: m/z 739 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,41 min (procedimiento 11). RMN 1H (500 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,93 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 1,08 (s, 3 H), 1,09 -1,19 (m, 2 H), 1,23 -1,28 (m, 1H), 1,29 -1,44 (m, 4 H), 1,44 -1,64 (m, 9 H), 1,65 -1,79 (m, 7 H), 1,87 -1,99 (m, 1H), 1,99 - 2,08 (m, 2 H), 2,12 (dd, $J=17,09$, 6,41 Hz, 1H), 2,40 - 2,60 (m, 3 H), 2,77 - 2,93 (m, 5 H), 3,03 - 3,13 (m, 1H), 3,35 (s a, 4 H), 3,47 (s a, 4 H), 3,99 - 4,15 (m, 2 H), 4,63 (s, 1H), 4,75 (d, $J = 1,22$ Hz, 1H), 5,29 (dd, $J=6,10$, 1,53 Hz, 1H), 7,20 (m, $J=8,54$ Hz, 2 H), 7,92 (m, $J=8,24$ Hz, 2 H).

20

25

Ejemplo 41

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



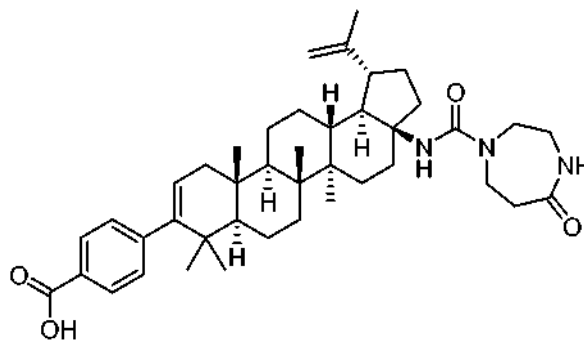
5

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando 1-(piperazin-1-il)etanona como la amina reactiva. El producto se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (6 mg, rendimiento del 11 %). CLEM: m/z 684 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,81 min (procedimiento 11). RMN 1H (500 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,94 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 1,04 (s, 3 H), 1,09 (s, 3 H), 1,10 -1,20 (m, 2 H), 1,24 -1,28 (m, 2 H), 1,29 -1,45 (m, 4 H), 1,45 -1,62 (m, 7 H), 1,64 -1,79 (m, 7 H), 1,89 - 2,00 (m, 1H), 2,08 - 2,16 (m, 4 H), 2,46 (dd, $J=12,36$, 8,09 Hz, 1H), 2,52 (td, $J=10,60$, 5,34 Hz, 1H), 2,58 (ddd, $J=13,35$, 3,36, 3,13 Hz, 1H), 3,35 - 3,48 (m, 3 H), 3,49 - 3,60 (m, 3 H), 3,60 - 3,73 (m, 2 H), 4,75 (d, $J=1,53$ Hz, 1H), 5,29 (dd, $J=6,10$, 1,53 Hz, 1H), 7,20 (m, $J=8,54$ Hz, 2 H), 7,92 (m, $J=8,54$ Hz, 2 H).

10

Ejemplo 42

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



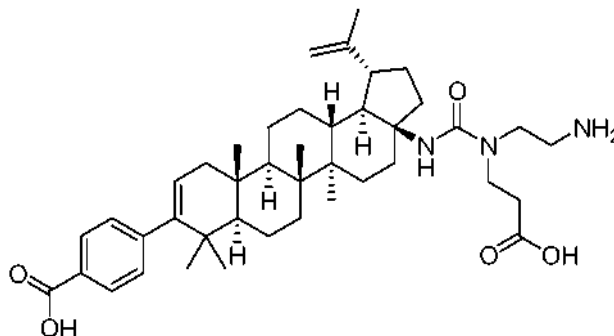
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando 1,4-diazepan-5-ona como la amina reactiva. El producto se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (26 mg, rendimiento del 46 %). CLEM: m/z 670 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,70 min (procedimiento 11). RMN 1H (500 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,94 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 1,04 (s, 3 H), 1,09 (s, 3 H), 1,10 -1,19 (m, 2 H), 1,26 (dd, $J=7,17$, 3,20 Hz, 1H), 1,31 -1,43 (m, 5 H), 1,45 -1,54 (m, 6 H), 1,55 -1,60 (m, 2 H), 1,63 -1,80 (m, 7 H), 1,88 -1,99 (m, 1H), 2,13 (dd, $J=16,94$, 6,26 Hz, 1H), 2,44 - 2,53 (m, 2 H), 2,60 (ddd, $J=13,50$, 2,82, 2,59 Hz, 1H), 2,68 (t, $J=5,19$ Hz, 2 H), 3,49 - 3,68 (m, 4 H), 4,57 (s, 1H), 4,75 (d, $J=1,53$ Hz, 1H), 5,29 (dd, $J=6,10$, 1,53 Hz, 1H), 7,20 (d, $J=8,54$ Hz, 2 H), 7,92 (d, $J=8,54$ Hz, 2 H).

20

25

Ejemplo 43

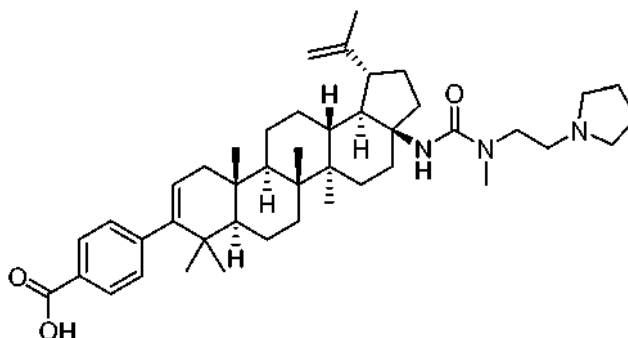
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(2-aminoetil)-3-(2-carboxietil)ureido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



5 El compuesto del título se formó como un subproducto durante la etapa de hidrólisis del éster en la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(5-oxo-1,4-diazepano-1-carboxamido)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa dio un sólido de color blanco (10 mg, rendimiento del 15 %) sal mono-TFA. CLEM: m/z 688 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,40 min (procedimiento 11). RMN 1H (500 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,94 (s, 6 H), 1,01 (s, 3 H), 1,04 (s, 3 H), 1,07 -1,17 (m, 5 H), 1,23 -1,42 (m, 7 H), 1,44 -1,62 (m, 7 H), 1,67 -1,81 (m, 6 H), 1,84 - 2,00 (m, 2 H), 2,13 (dd, $J=17,39$, 6,41 Hz, 1H), 2,38 (dd, $J=11,90$, 7,93 Hz, 1H), 2,51 - 2,58 (m, 1H), 2,59 - 2,66 (m, 1H), 2,66 - 2,73 (m, 1H), 2,77 (td, $J=10,83$, 4,58 Hz, 1H), 2,99 - 3,10 (m, 2 H), 3,36 - 3,46 (m, 3 H), 3,76 (ddd, $J=15,56$, 9,31, 3,81 Hz, 1H), 4,76 (d, $J=1,83$ Hz, 1H), 5,29 (dd, $J=6,10$, 1,53 Hz, 1H), 7,20 (m, $J=8,24$ Hz, 2 H), 7,92 (m, $J=8,24$ Hz, 2 H).

Ejemplo 44

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

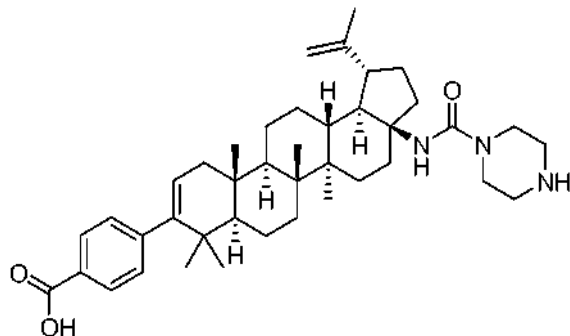


20 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando *N*-metil-2-(pirrolidin-1-il)etanamina como la amina reactiva. El producto se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (34 mg, rendimiento del 54 %) sal mono-TFA. CLEM: m/z 684 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,41 min (procedimiento 11). RMN 1H (500 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,94 (s a, 3 H), 0,94 (s a, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 1,04 (s, 3 H), 1,10 (s, 3 H), 1,10 -1,21 (m, 2 H), 1,26 (dd, $J=10,68$, 2,75 Hz, 1H), 1,32 -1,43 (m, 4 H), 1,45 -1,59 (m, 7 H), 1,62 -1,81 (m, 8 H), 1,87 - 2,00 (m, 1H), 2,08 (s a, 4 H), 2,12 (dd, $J=17,09$, 6,41 Hz, 1H), 2,41 - 2,57 (m, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 3,06 (s a, 2 H), 3,25 - 3,39 (m, 2 H), 3,52 (dt, $J=14,65$, 6,26 Hz, 1H), 3,63 - 3,83 (m, 3 H), 4,64 (s a, 1H), 4,75 (s, 1H), 5,26 - 5,32 (m, 1H), 7,20 (d, $J=7,93$ Hz, 2 H), 7,92 (d, $J=8,24$ Hz, 2 H).

30

Ejemplo 45

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



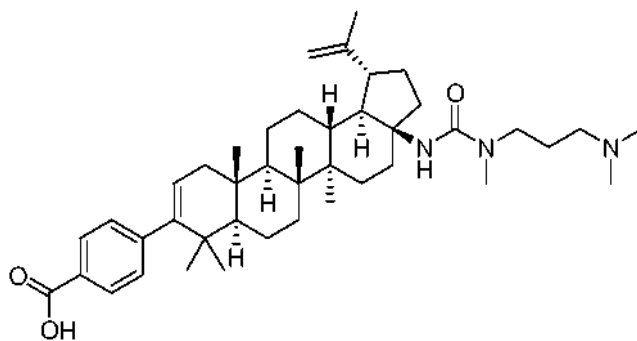
5

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando 1-(piperazin-1-il)etanona como la amina reactiva. El producto se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (5 mg, rendimiento del 8 %) sal mono-TFA. CLEM: m/z 642 (M+H⁺), tiempo de retención 2,42 min (procedimiento 11). RMN ¹H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃ y MeOD, MeOD lock) δ ppm 0,94 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 1,04 (s, 3 H), 1,08 (s, 3 H), 1,09 -1,19 (m, 2 H), 1,26 (dd, J=8,09, 2,29 Hz, 1H), 1,29 -1,44 (m, 4 H), 1,44 -1,51 (m, 4 H), 1,51 -1,62 (m, 3 H), 1,67 -1,80 (m, 7 H), 1,87 -1,97 (m, 1H), 2,12 (dd, J=17,09, 6,41 Hz, 1H), 2,43 (dd, J=12,36, 8,09 Hz, 1H), 2,53 - 2,63 (m, 2 H), 3,13 - 3,27 (m, 4 H), 3,55 - 3,68 (m, 4 H), 4,75 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 5,29 (dd, J=6,10, 1,53 Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,54 Hz, 2 H), 7,92 (d, J=8,24 Hz, 2 H).

10

Ejemplo 46

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



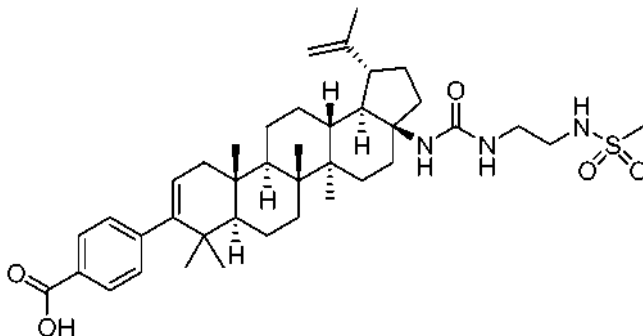
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando N1,N1,N3-trimetilpropano-1,3-diamina como la amina reactiva. El producto se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (21 mg, rendimiento del 31 %) sal mono-TFA. CLEM: m/z 672 (M+H⁺), tiempo de retención 1,86 min (procedimiento 2). RMN ¹H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃ y MeOD, MeOD lock) δ ppm 0,94 (s, 3 H) 0,94 (s, 3 H) 1,01 (s, 3 H) 1,05 (s, 3 H) 1,07 -1,20 (m, 5 H) 1,24 -1,29 (m, 2 H) 1,33 -1,39 (m, 2 H) 1,40 -1,59 (m, 9 H) 1,62 -1,80 (m, 7 H) 1,88 - 2,02 (m, 3 H) 2,13 (dd, J=17,09, 6,41 Hz, 1H) 2,43 (dd, J=12,51, 8,24 Hz, 1H) 2,46 - 2,55 (m, 2 H) 2,87 (s, 6 H) 2,98 - 3,10 (m, 5 H) 3,34 - 3,49 (m, 2 H) 4,76 (d, J=1,22 Hz, 1H) 5,29 (dd, J=6,10, 1,83 Hz, 1H) 7,20 (m, J=8,24 Hz, 2 H) 7,92 (m, J=8,24 Hz, 2 H).

20

25

Ejemplo 47

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



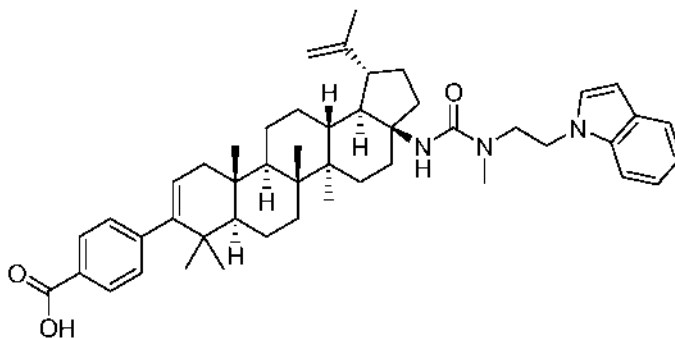
5

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando clorhidrato de N-(2-aminoetil)metanosulfonamida como la amina reactiva. El producto se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (28 mg, rendimiento del 51 %). CLEM: m/z 694 (M+H⁺), tiempo de retención 2,17 min (procedimiento 2). RMN ¹H (400 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃ y MeOD, MeOD lock) δ ppm 0,93 (s a, 3 H) 0,94 (s, 3 H) 1,00 (s, 6 H) 1,04 -1,16 (m, 5 H) 1,23 -1,43 (m, 6 H) 1,45 -1,56 (m, 5 H) 1,59 -1,83 (m, 8 H) 1,87 - 2,00 (m, 1H) 2,11 (dd, J=17,19, 6,40 Hz, 1H) 2,36 (dd, J=12,05, 8,28 Hz, 1H) 2,49 - 2,63 (m, 2 H) 2,95 (s, 3 H) 3,09 - 3,17 (m, 2 H) 3,20 - 3,30 (m, 2 H) 4,61 (s, 1H) 4,72 (d, J=1,76 Hz, 1H) 5,29 (dd, J=6,02, 1,51 Hz, 1H) 7,20 (m, J=8,28 Hz, 2 H) 7,92 (m, J=8,28 Hz, 2 H).

10

Ejemplo 48

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



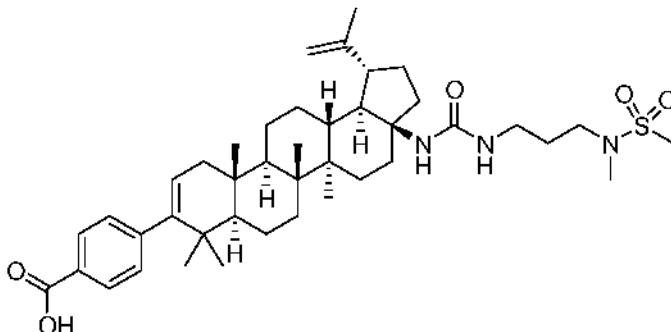
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando 2-(1H-indol-1-il)-N-metiletanamina como la amina reactiva. El producto se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (30 mg, rendimiento del 39 %) sal mono-TFA. CLEM: m/z 730 (M+H⁺), tiempo de retención 2,73 min (procedimiento 2). RMN ¹H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃ y MeOD, MeOD lock) δ ppm 0,94 (s a, 3 H) 0,94 (s a, 3 H) 0,95 (s a, 3 H) 0,97 (s, 3 H) 0,99 (s, 3 H) 1,01 -1,12 (m, 2 H) 1,21 -1,29 (m, 3 H) 1,32 -1,37 (m, 2 H) 1,38 -1,53 (m, 7 H) 1,54 -1,73 (m, 7 H) 1,79 -1,92 (m, 1H) 2,09 (dd, J=17,09, 6,41 Hz, 1H) 2,19 (td, J=10,61, 4,43 Hz, 1H) 2,42 (s, 3 H) 2,48 - 2,57 (m, 2 H) 3,60 (ddd, J=14,50, 5,49, 5,34 Hz, 1H) 3,71 (ddd, J=14,65, 5,65, 5,34 Hz, 1H) 4,28 - 4,39 (m, 2 H) 4,60 (s a, 1H) 4,69 (s, 1H) 5,27 (d, J=6,10 Hz, 1H) 6,51 (d, J=3,05 Hz, 1H) 7,05 - 7,12 (m, 2 H) 7,15 - 7,22 (m, 3 H) 7,38 (d, J=8,24 Hz, 1H) 7,61 (d, J=7,93 Hz, 1H) 7,92 (d, J=8,24 Hz, 2 H).

25

30

Ejemplo 49

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



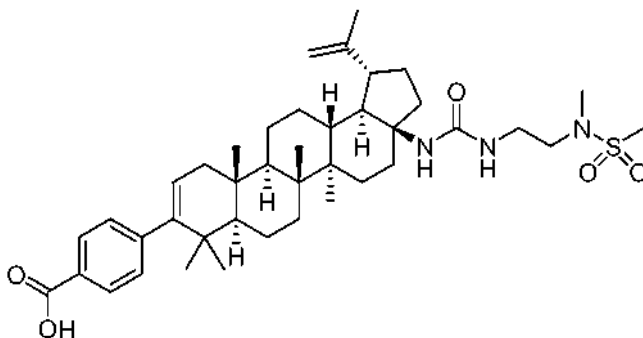
5

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando *N*-(3-aminopropil)-*N*-metilmetanosulfonamida como la amina reactiva. El producto se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (36 mg, rendimiento del 62 %). CLEM: m/z 730 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,25 min (procedimiento 2). RMN 1H (500 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,93 (s, 3 H) 0,94 (s, 3 H) 1,00 (s, 6 H) 1,05 -1,15 (m, 5 H) 1,21 -1,41 (m, 5 H) 1,41 -1,59 (m, 6 H) 1,62 1,81 (m, 10 H) 1,88 1,99 (m, 1H) 2,11 (dd, $J=17,09$, 6,41 Hz, 1H) 2,35 (dd, $J=12,36$, 8,09 Hz, 1H) 2,50 - 2,63 (m, 2 H) 2,85 (s, 3 H) 2,86 (s, 3 H) 3,12 - 3,23 (m, 4 H) 4,61 (s, 1H) 4,72 (d, $J=1,53$ Hz, 1H) 5,25 - 5,32 (m, 1H) 7,20 (m, $J=8,24$ Hz, 2 H) 7,92 (m, $J=8,24$ Hz, 2 H).

10

Ejemplo 50

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



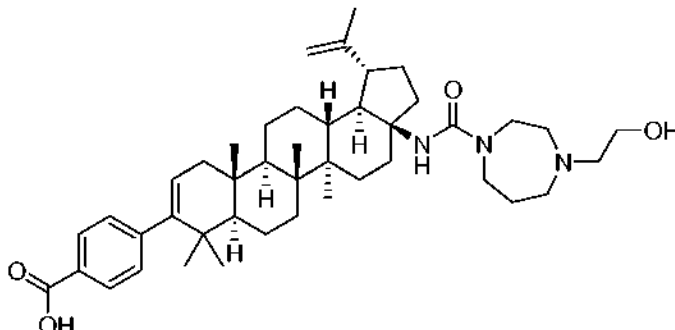
20

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando *N*-(2-aminoetil)-*N*-metilmetanosulfonamida como la amina reactiva. El producto se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (37 mg, rendimiento del 65 %). CLEM: m/z 708 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,25 min (procedimiento 2). RMN 1H (500 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,93 (s, 3 H) 0,94 (s, 3 H) 1,00 (s, 6 H) 1,04 -1,15 (m, 5 H) 1,21 -1,41 (m, 5 H) 1,41 -1,58 (m, 6 H) 1,59 1,75 (m, 7 H) 1,75 1,83 (m, 1H) 1,88 - 2,00 (m, 1H) 2,11 (dd, $J=17,09$, 6,41 Hz, 1H) 2,36 (dd, $J=12,36$, 8,09 Hz, 1H) 2,51 - 2,64 (m, 2 H) 2,86 (s, 3 H) 2,91 (s, 3 H) 3,18 - 3,25 (m, 2 H) 3,31 (t, $J=5,49$ Hz, 2 H) 4,61 (s, 1H) 4,72 (d, $J=1,53$ Hz, 1H) 5,28 (dd, $J=6,26$, 1,68 Hz, 1H) 7,20 (d, $J=8,54$ Hz, 2 H) 7,92 (d, $J=8,24$ Hz, 2 H).

25

Ejemplo 51

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



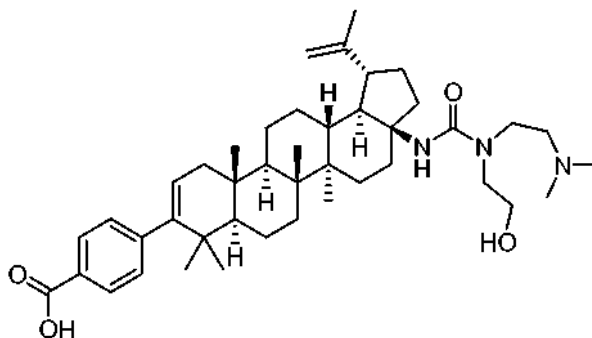
5

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando 2-(1,4-diazepano-1-il)etanol como la amina reactiva. El producto se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (49 mg, rendimiento del 72 %) sal mono-TFA. CLEM: m/z 700 ($M+H^+$), tiempo de retención 1,77 min (procedimiento 2). RMN 1H (400 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,94 (s, 3 H) 0,94 (s, 3 H) 1,00 (s, 3 H) 1,04 (s, 3 H) 1,09 (s, 3 H) 1,10 -1,18 (m, 2 H) 1,18 -1,64 (m, 13 H) 1,64 -1,82 (m, 7 H) 1,85 - 2,01 (m, 1H) 2,12 (dd, $J=17,19$, 6,40 Hz, 1H) 2,29 - 2,41 (m, 2 H) 2,41 - 2,53 (m, 2 H) 2,58 (d, $J=13,30$ Hz, 1H) 3,25 - 3,32 (m, 2 H) 3,35 - 3,63 (m, 6 H) 3,69 - 4,00 (m, 4 H) 4,64 (s a, 1H) 4,75 (s, 1H) 5,29 (d, $J=4,77$ Hz, 1H) 7,19(m, 2H) 7,91 (m, 2 H).

10

Ejemplo 52

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



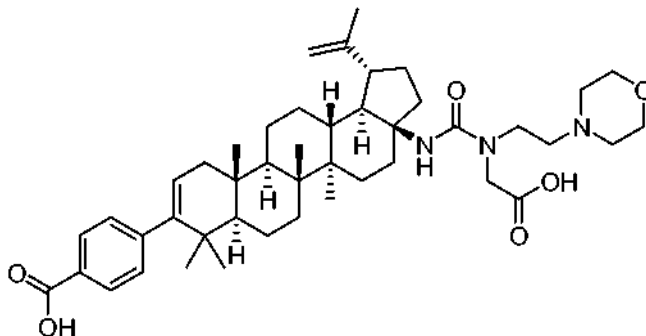
20

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando 2-(2-(dimetilamino)etilamino)etanol como la amina reactiva. El producto se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (35 mg, rendimiento del 51 %) sal mono-TFA. CLEM: m/z 688 ($M+H^+$), tiempo de retención 1,79 min (procedimiento 2). RMN 1H (500 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,93 (s a, 3 H) 0,94 (s a, 3 H) 1,01 (s a, 3 H) 1,02 (s a, 3 H) 1,06 -1,18 (m, 5 H) 1,20 -1,66 (m, 12 H) 1,66 -1,81 (m, 7 H) 1,81 - 2,01 (m, 2 H) 2,12 (dd, $J=17,09$, 6,41 Hz, 1H) 2,37 (dd, $J=12,05$, 8,09 Hz, 1H) 2,46 - 2,61 (m, 2 H) 2,93 (s, 6 H) 3,21 - 3,31 (m, 2 H) 3,48 - 3,61 (m, 3 H) 3,72 - 3,79 (m, 2 H) 4,61 (s a, 1H) 4,74 (s a, 1H) 5,23 - 5,35 (m, 1H) 7,20 (d, $J=8,24$ Hz, 2 H) 7,92 (d, $J=8,24$ Hz, 2 H).

25

Ejemplo 53

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



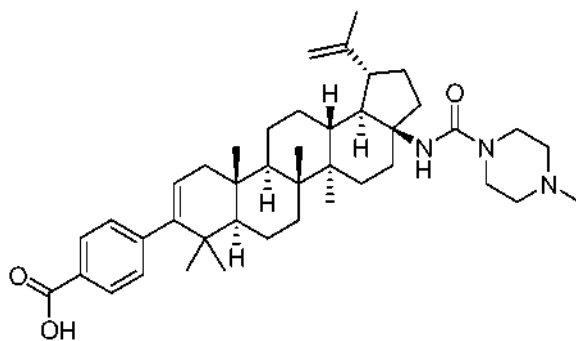
5

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando 2-(2-morfolinoetilamino)acetato de etilo como la amina reactiva. El producto se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (5 mg, rendimiento del 6 %) sal mono-TFA. CLEM: m/z 744 ($M+H^+$), tiempo de retención 1,81 min (procedimiento 2). RMN 1H (500 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,94 (s a, 3 H) 0,94 (s, 3 H) 1,01 (s, 3 H) 1,02 (s, 3 H) 1,10 (d, $J=2,44$ Hz, 1H) 1,11 -1,16 (m, 4 H) 1,19 -1,64 (m, 12 H) 1,64 -1,80 (m, 7 H) 1,87 -1,98 (m, 1H) 2,13 (dd, $J=17,09$, 6,41 Hz, 1H) 2,35 (dd, $J=12,51$, 8,24 Hz, 1H) 2,47 - 2,59 (m, 2 H) 3,23 - 3,30 (m, 2 H) 3,37 (s, 3 H) 3,58 (td, $J=10,38$, 4,88 Hz, 1H) 3,70 - 4,03 (m, 6 H) 4,72 (s, 1H) 4,78 (d, $J=1,53$ Hz, 1H) 5,29 (dd, $J=6,10$, 1,53 Hz, 1H) 7,20 (m, $J=8,24$ Hz, 2 H) 7,92 (m, $J=8,24$ Hz, 2 H).

10

Ejemplo 54

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



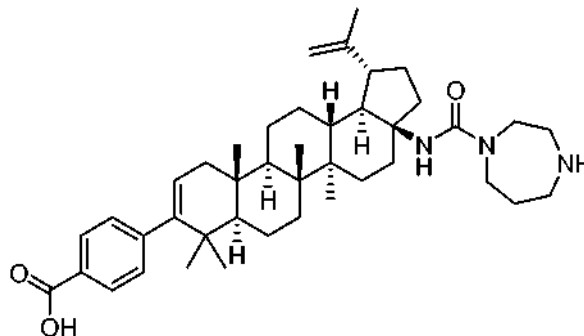
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando 1-metilpiperazina como la amina reactiva. El producto se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (49 mg, rendimiento del 75 %) sal mono-TFA. CLEM: m/z 656 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,44 min (procedimiento 11). RMN 1H (500 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,94 (s a, 3 H) 0,94 (s, 3 H) 1,00 (s, 3 H) 1,03 (s, 3 H) 1,05 -1,19 (m, 5 H) 1,23 -1,28 (m, 1H) 1,31 -1,42 (m, 4 H) 1,44 -1,59 (m, 7 H) 1,64 -1,81 (m, 7 H) 1,86 -1,98 (m, 1H) 2,12 (dd, $J=17,24$, 6,26 Hz, 1H) 2,42 (dd, $J=12,36$, 8,39 Hz, 1H) 2,51 - 2,65 (m, 2 H) 2,90 (s, 3 H) 3,34 (s a, 4 H) 3,96 (s a, 2 H) 4,64 (s a, 1H) 4,75 (d, $J=1,22$ Hz, 1H) 5,29 (dd, $J=6,26$, 1,68 Hz, 1H) 7,20 (m, $J=8,24$ Hz, 2 H) 7,92 (m, $J=8,55$ Hz, 2 H).

20

25

Ejemplo 55

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



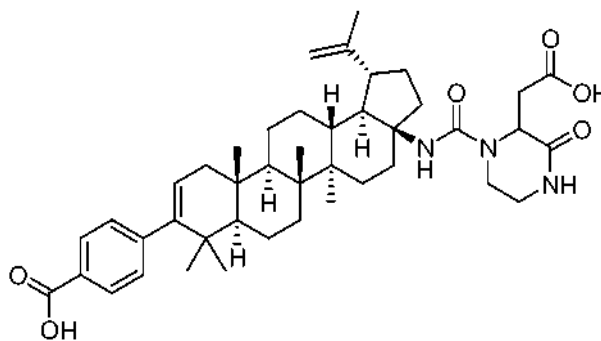
5

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando homopiperazina como la amina reactiva. El producto se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (33 mg, rendimiento del 53 %) sal mono-TFA. CLEM: m/z 656 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,43 min (procedimiento 11). RMN 1H (400 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,94 (s, 6 H) 1,00 (s, 3 H) 1,04 (s, 3 H) 1,09 (s, 3 H) 1,10 -1,22 (m, 2 H) 1,24 -1,30 (m, 1H) 1,34 -1,59 (m, 11H) 1,64 -1,82 (m, 7 H) 1,86 - 2,01 (m, 1H) 2,12 (dd, $J=17,07$, 6,27 Hz, 1H) 2,18 - 2,29 (m, 2 H) 2,42 - 2,53 (m, 2 H) 2,59 (d, $J=13,30$ Hz, 1H) 3,20 - 3,31 (m, 4 H) 3,48 - 3,62 (m, 2 H) 3,76 (t, $J=4,27$ Hz, 2 H) 4,47 (s, 1H) 4,64 (s, 1H) 4,75 (s, 1H) 5,29 (d, $J=4,77$ Hz, 1H) 7,20 (m, $J=8,03$ Hz, 2 H) 7,92 (m, $J=8,03$ Hz, 2 H).

10

Ejemplo 56

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



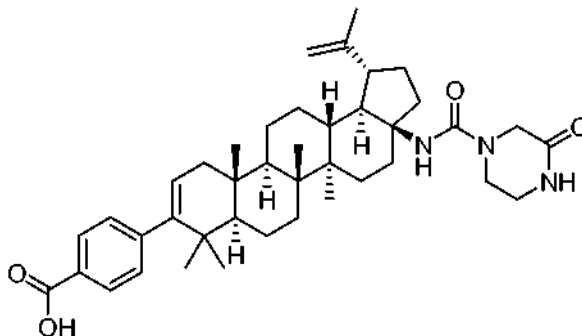
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando 2-(3-oxopiperazin-2-il)acetato de etilo como la amina reactiva. El producto se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (38 mg, rendimiento del 64 %). CLEM: m/z 714 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,66 min (procedimiento 11). Este material es una mezcla diastereomérica en una relación de aproximadamente 1:1. RMN 1H (400 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,91 - 0,97 (m, 6 H) 0,97 -1,04 (m, 6 H) 1,05 -1,17 (m, 5 H) 1,19 -1,64 (m, 13 H) 1,65 -1,80 (m, 7 H) 1,80 - 2,08 (m, 3 H) 2,12 (dt, $J=17,07$, 6,02 Hz, 1H) 2,23 (dd, $J=12,30$, 8,28 Hz, 0,5 H) 2,34 - 2,44 (m, 0,5 H) 2,58 (d, $J=13,30$ Hz, 0,5 H) 2,65 - 2,76 (m, 1H) 2,80 - 2,96 (m, 2 H) 2,97 - 3,13 (m, 2 H) 3,14 - 3,24 (m, 1H) 3,50 - 3,64 (m, 1,5 H) 3,94 - 4,03 (m, 0,5 H) 4,07 (dd, $J=13,80$, 2,76 Hz, 0,5 H) 4,70 - 4,80 (m, 2 H) 5,25 - 5,32 (m, 1H) 7,19 (d, $J=8,03$ Hz, 2 H) 7,92 (d, 2 H).

25

30

Ejemplo 57

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



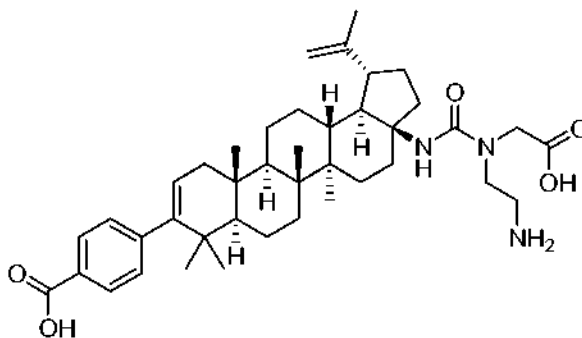
5

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando piperazin-2-ona como la amina reactiva. El producto se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (7 mg, rendimiento del 12 %). CLEM: m/z 656 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,71 min (procedimiento 11). RMN 1H (500 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,94 (s, 3 H) 0,94 (s, 3 H) 1,00 (s, 3 H) 1,03 (s, 3 H) 1,10 (s, 3 H) 1,10 -1,20 (m, 2 H) 1,25 (d, $J=10,07$ Hz, 1H) 1,29 -1,44 (m, 4 H) 1,44-1,63 (m, 7 H) 1,65 -1,80 (m, 7 H) 1,89 - 2,00 (m, 1H) 2,13 (dd, $J=17,09$, 6,41 Hz, 1H) 2,46 (dd, $J=12,51$, 8,24 Hz, 1H) 2,49 - 2,61 (m, 2 H) 3,36 - 3,45 (m, 2 H) 3,54 - 3,67 (m, 2 H) 3,91 - 4,02 (m, 1H) 4,02 - 4,13 (m, 1H) 4,64 (d, $J=1,22$ Hz, 1H) 4,76 (d, $J=1,22$ Hz, 1H) 5,29 (dd, $J=6,26$, 1,68 Hz, 1H) 7,20 (d, $J=8,24$ Hz, 2 H) 7,92 (d, $J=8,55$ Hz, 2 H).

10

Ejemplo 58

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



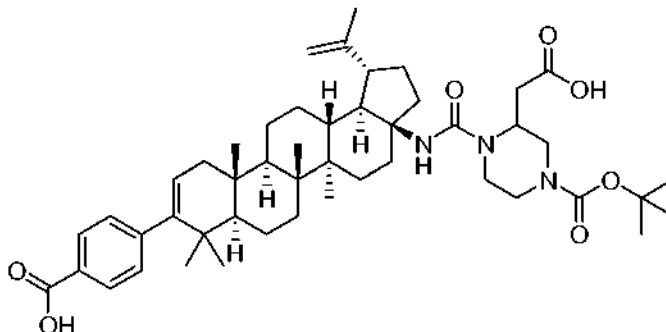
El compuesto del título se formó como un subproducto durante la etapa de hidrólisis del éster en la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(3-oxopiperazin-1-carboxamido)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa dio un sólido de color blanco (22 mg, rendimiento del 33 %) sal mono-TFA. CLEM: m/z 674 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,41 min (procedimiento 11). RMN 1H (400 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,94 (s, 3 H) 0,94 (s, 3 H) 1,01 (s, 3 H) 1,02 (s, 3 H) 1,07 -1,18 (m, 5 H) 1,20 -1,59 (m, 12 H) 1,60 -1,79 (m, 8 H) 1,86 - 2,01 (m, 1H) 2,12 (dd, $J=17,07$, 6,27 Hz, 1H) 2,37 - 2,51 (m, 2 H) 2,51 - 2,60 (m, 1H) 3,05 - 3,18 (m, 2 H) 3,47 (ddd, $J=15,37$, 5,46, 5,27 Hz, 1H) 3,70 - 3,82 (m, 1H) 3,93 - 4,06 (m, 2 H) 4,62 (s, 1H) 4,75 (d, $J=1,51$ Hz, 1H) 5,29 (dd, $J=6,02$, 1,51 Hz, 1H) 7,20 (m, $J=8,28$ Hz, 2 H) 7,92 (m, $J=8,28$ Hz, 2 H).

25

30

Ejemplo 59

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



5

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando 3-(2-metoxi-2-oxoetil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como la amina reactiva. El producto se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (39 mg, rendimiento del 63 %). CLEM: m/z 800 (M+H⁺), tiempo de retención 2,94 min (procedimiento 11). Este material es una mezcla diastereomérica en una relación de aproximadamente 2:1. RMN ¹H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃ y MeOD, MeOD lock) δ ppm RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,89 - 0,97 (m, 6 H) 0,97 - 1,05 (m, 6 H) 1,05 - 1,18 (m, 5 H) 1,25 (d, J=3,36 Hz, 1H) 1,29 - 1,44 (m, 5 H) 1,48 (d, J=5,80 Hz, 13 H) 1,51 - 1,62 (m, 3 H) 1,65 - 1,80 (m, 7 H) 1,81 - 2,00 (m, 2 H) 2,12 (ddd, J=17,09, 6,10, 3,66 Hz, 1H) 2,27 - 2,42 (m, 1H) 2,57 (dd, J=17,24, 4,12 Hz, 1H) 2,63 (dd, J=12,82, 9,77 Hz, 2 H) 2,75 (s a, 0,5 H) 2,88 (d, J=7,02 Hz, 1,5 H) 2,95 - 3,04 (m, 1H) 3,09 (s a, 0,5 H) 3,80 (d, J=11,60 Hz, 0,5 H) 3,91 (d, J=12,21 Hz, 0,5 H) 4,03 (d, J=10,38 Hz, 1H) 5,29 (dd, J=4,27, 2,14 Hz, 1H) 7,20 (dd, J=8,24, 2,44 Hz, 2 H) 7,92 (d, J=7,32 Hz, 2 H).

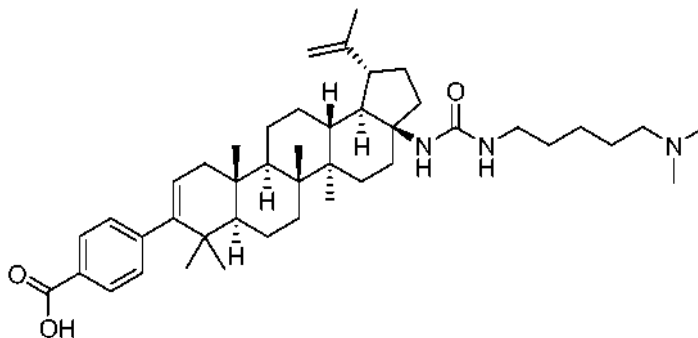
10

15

Ejemplo 60

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

20



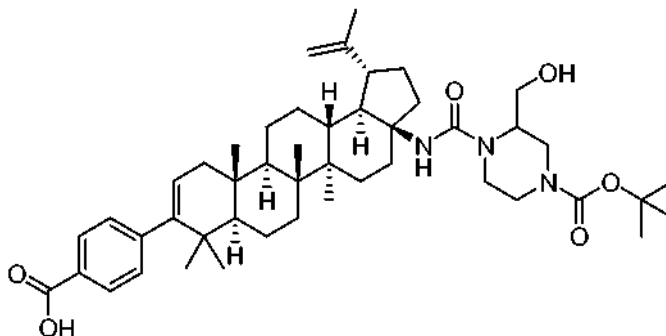
25

30

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando N1,N1-dimetilpentano-1,5-diamina como la amina reactiva. El producto sal mono-TFA se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (21 mg, rendimiento del 57 %). CLEM: m/z 686 (M+H⁺), tiempo de retención 2,44 min (procedimiento 11). RMN ¹H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃ y MeOD, MeOD lock) δ ppm 0,93 (s a, 3 H) 0,94 (s, 3 H) 1,00 (s a, 3 H) 1,01 (s a, 3 H) 1,04 - 1,16 (m, 5 H) 1,23 - 1,26 (m, 1H) 1,28 - 1,44 (m, 7 H) 1,44 - 1,59 (m, 7 H) 1,59 - 1,67 (m, 2 H) 1,67 - 1,84 (m, 8 H) 1,86 - 1,98 (m, 1H) 2,12 (dd, J=17,40, 6,41 Hz, 1H) 2,34 (dd, J=12,21, 8,24 Hz, 1H) 2,50 - 2,63 (m, 2 H) 2,86 (s, 6 H) 3,03 - 3,17 (m, 4 H) 4,61 (s, 1H) 4,72 (d, J=1,53 Hz, 1H) 5,24 - 5,32 (m, 1H) 7,20 (m, J=8,24 Hz, 2 H) 7,92 (m, J=8,24 Hz, 2 H).

Ejemplo 61

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



5

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando 3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como la amina reactiva. El producto se aisló como una mezcla de dos diastereómeros después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (68 mg, rendimiento del 60 %). CLEM: m/z 772 (M+H⁺), tiempo de retención 2,91 y 2,99 min (procedimiento 11). Este material es una mezcla diastereomérica en una relación de aproximadamente 5:4. RMN ¹H (400 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃ y MeOD, MeOD lock) δ ppm 0,89 - 0,98 (m, 6 H) 0,98 - 1,04 (m, 6 H) 1,05 - 1,18 (m, 5 H) 1,20 - 1,44 (m, 6 H) 1,47 (d, J=2,26 Hz, 9 H) 1,48 - 1,61 (m, 6 H) 1,62 - 1,77 (m, 7 H) 1,80 - 2,01 (m, 2 H) 2,12 (dd, J=16,81, 6,02 Hz, 1H) 2,32 - 2,42 (m, 1H) 2,46 - 2,56 (m, 1H) 2,60 (dd, J=13,30, 2,51 Hz, 1H) 2,98 - 3,15 (m, 2 H) 3,21 (ddd, J=18,63, 13,87, 4,64 Hz, 1H) 3,61 - 3,69 (m, 1H) 3,71 - 3,91 (m, 4 H) 3,94 - 4,06 (m, 1H) 4,61 (d, J=8,78 Hz, 1H) 4,74 (dd, J=10,79, 1,25 Hz, 1H) 5,24 - 5,33 (m, 1H) 7,20 (dd, J=8,41, 1,88 Hz, 2 H) 7,86 - 7,92 (m, 1H) 7,93 (s, 1H).

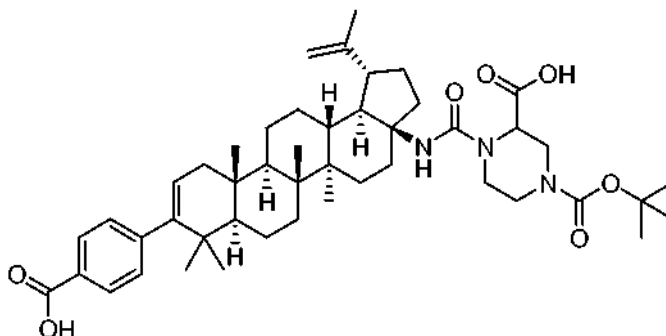
10

15

Ejemplo 62

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

20



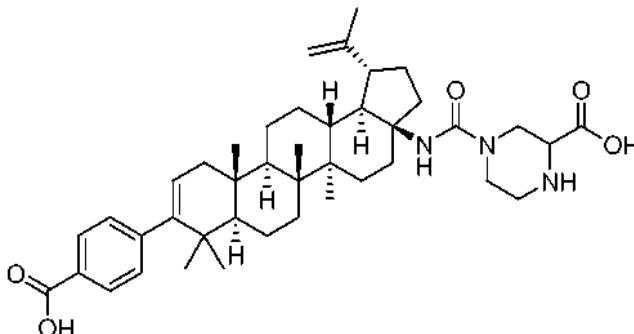
25

30

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando 3-metil piperazin-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo como la amina reactiva. El producto se aisló como una mezcla de dos diastereómeros después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (76 mg, rendimiento del 62 %). CLEM: m/z 786 (M+H⁺), tiempo de retención 2,84 min (procedimiento 11). Este material es una mezcla diastereomérica en una relación de aproximadamente 1:1. RMN ¹H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃ y MeOD, MeOD lock) δ ppm 0,93 (s a, 3 H) 0,94 (s a, 3 H) 1,01 (s, 3 H) 1,02 (s, 3 H) 1,04 - 1,18 (m, 5 H) 1,19 - 1,43 (m, 6 H) 1,46 (d, J=2,75 Hz, 9 H) 1,47 - 1,61 (m, 6 H) 1,61 - 1,80 (m, 8 H) 1,91 - 2,05 (m, 1H) 2,12 (dd, J=17,09, 6,41 Hz, 1H) 2,43 (dd, J=12,21, 8,24 Hz, 1H) 2,46 - 2,53 (m, 1H) 2,53 - 2,62 (m, 1H) 2,98 (s a, 1H) 3,17 (d, J=9,77 Hz, 1H) 3,35 - 3,44 (m, 1H) 3,50 (d, J=9,77 Hz, 1H) 4,09 (s a, 1H) 4,60 (d, J=13,73 Hz, 1H) 4,63 (s a, 1H) 4,68 (s a, 1H) 4,75 (s a, 1H) 5,29 (d, J=4,58 Hz, 1H) 7,20 (d, J=8,24 Hz, 2 H) 7,92 (d, J=8,24 Hz, 2 H).

Ejemplo 63

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



5

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando metil piperazin-2-carboxilato como la amina reactiva. El producto se aisló as una mezcla de dos diastereómeros después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (75 mg, rendimiento del 41 %) sal mono-TFA. CLEM: m/z 686 (M+H⁺), tiempo de retención 2,46 min (procedimiento 11). Este material es una mezcla diastereomérica en una relación de aproximadamente 1:1. RMN ¹H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃ y MeOD, MeOD lock) δ ppm 0,93 (s a, 3 H) 0,93 (s a, 3 H) 0,99 (s, 3 H) 1,02 (s, 3 H) 1,05 -1,18 (m, 5 H) 1,25 (d, J=7,63 Hz, 1H) 1,28 -1,42 (m, 4 H) 1,42 -1,52 (m, 5 H) 1,52 -1,64 (m, 2 H) 1,65 -1,84 (m, 7 H) 1,87 -1,99 (m, 1H) 2,11 (dd, J=17,09, 6,41 Hz, 1H) 2,41 (td, J=11,90, 8,85 Hz, 1H) 2,55 (dd, J=13,43, 2,75 Hz, 1H) 2,63 (tt, J=10,72, 5,46 Hz, 1H) 3,07 - 3,18 (m, 0,5 H) 3,19 - 3,27 (m, 0,5 H) 3,34 - 3,51 (m, 2 H) 3,57 - 3,71 (m, 1H) 3,71 - 3,83 (m, 1H) 3,98 - 4,05 (m, 0,5 H) 4,07 - 4,16 (m, 1H) 4,16 - 4,25 (m, 0,5 H) 4,63 (s, 1H) 4,76 (s a, 1H) 5,28 (d, J=4,88 Hz, 1H) 7,19 (m, J=8,24 Hz, 2 H) 7,92 (m, J=8,24 Hz, 2 H).

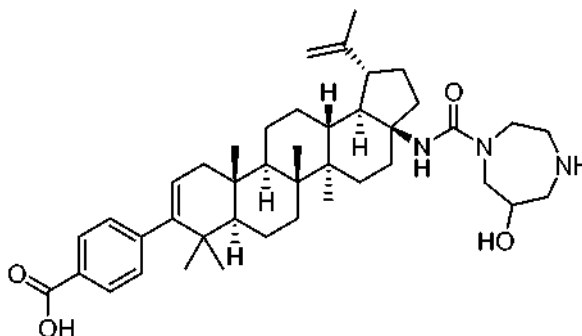
10

15

Ejemplo 64

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

20



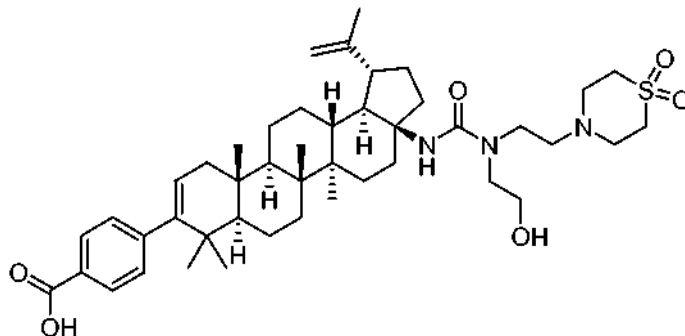
25

30

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando dibromhidrato de 1,4-diazepan-6-ol como la amina reactiva. El producto se aisló as una mezcla de dos diastereómeros después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (30 mg, rendimiento del 35 %) sal mono-TFA. CLEM: m/z 672 (M+H⁺), tiempo de retención 2,42 min (procedimiento 11). Este material es una mezcla diastereomérica en una relación de aproximadamente 1:1. RMN ¹H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃ y MeOD, MeOD lock) δ ppm 0,89 - 0,96 (m, 6 H) 0,97 -1,05 (m, 6 H) 1,05 -1,17 (m, 5 H) 1,22 -1,42 (m, 6 H) 1,42 -1,60 (m, 7 H) 1,64 -1,80 (m, 7 H) 1,82 - 2,02 (m, 2 H) 2,12 (dd, J=17,09, 6,10 Hz, 1H) 2,49 - 2,65 (m, 2 H) 3,12 - 3,32 (m, 4 H) 3,36 - 3,44 (m, 1H) 3,45 - 3,53 (m, 1H) 3,78 (d, J=15,56 Hz, 0,5 H) 3,95 (d, J=15,56 Hz, 0,5 H) 4,25 - 4,44 (m, 2 H) 4,62 (d, J=8,85 Hz, 1H) 4,71 (s a, 0,5 H) 4,75 (s a, 0,5 H) 5,29 (d, J=6,10 Hz, 1H) 5,69 (s, 0,5 H) 5,74 (s, 0,5 H) 7,20 (dd, J=8,24, 1,53 Hz, 2 H) 7,92 (d, J=7,93 Hz, 2 H).

Ejemplo 65

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



5

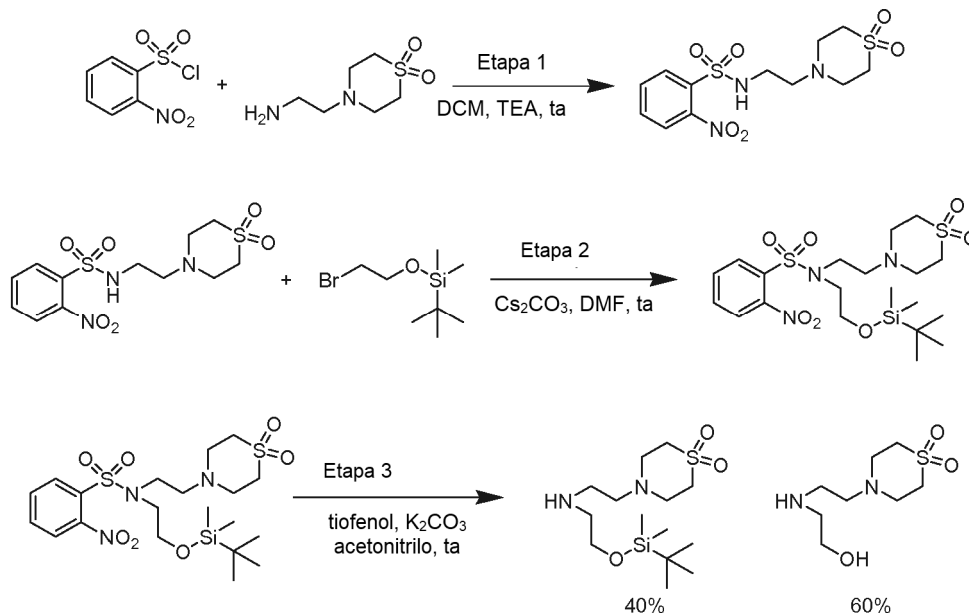
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descrito para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando la mezcla de 2-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)-*N*-(2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)etanamina y 2-((2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)amino)etanol adquirida en la Etapa 3 a continuación como la amina reactiva. La etapa de formación de urea dio el material desililado directamente como el producto principal de la reacción, por lo que no fue necesaria una etapa de desililación. Después de la hidrólisis del éster, el producto sal mono-TFA se aisló mediante purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (96 mg, rendimiento del 57 %). CLEM: m/z 778 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,43 min (procedimiento 11). RMN 1H (400 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,94 (s a, 3 H) 0,94 (s, 3 H) 1,01 (s a, 3 H) 1,02 (s, 3 H) 1,06 -1,16 (m, 5 H) 1,20 -1,45 (m, 6 H) 1,45 -1,64 (m, 6 H) 1,64 -1,79 (m, 6 H) 1,81 - 2,00 (m, 2 H) 2,12 (dd, $J=17,07$, 6,27 Hz, 1H) 2,38 (dd, $J=11,80$, 8,03 Hz, 1H) 2,48 - 2,63 (m, 2 H) 3,16 (s a, 2 H) 3,30 (s a, 1H) 3,37 (s a, 4 H) 3,43 - 3,58 (m, 3 H) 3,60 (s a, 4 H) 3,76 (s a, 2 H) 4,61 (d, $J=1,51$ Hz, 1H) 4,73 (d, $J=1,25$ Hz, 1H) 5,29 (d, $J=4,77$ Hz, 1H) 7,20 (m, $J=8,28$ Hz, 2 H) 7,92 (m, $J=8,28$ Hz, 2 H).

10

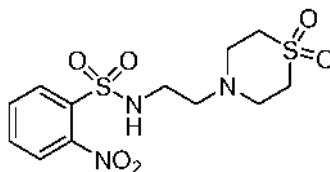
15

20

Síntesis de la amina usada en la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)(2-hidroxi)etil)carbamoyl)amino)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico:

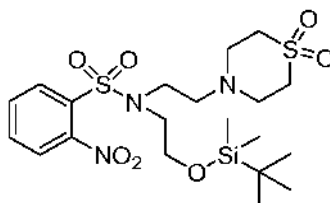


Etapa 1. Preparación de *N*-(2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)-2-nitrobenzenosulfonamida.



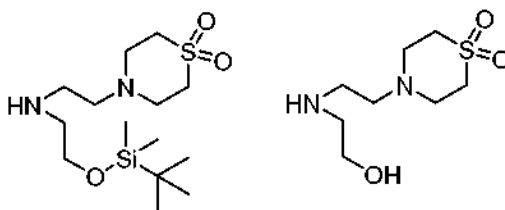
Una mezcla de 1,1-dióxido de 4-(2-aminoetil)tiomorfolina (2,00 g, 11,2 mmol) y trietilamina (1,42 g, 14,0 mmol) en DCM (100 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató lentamente con cloruro de 2-nitrobenzeno-1-sulfonilo (2,49 g, 11,2 mmol). La mezcla se retiró del baño de hielo y se agitó a ta durante 18 h. La mezcla resultante se lavó con agua (2 x 50 ml) y los lavados acuosos combinados se extrajeron con DCM (50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentró al vacío hasta un sólido de color amarillo. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente lineal de DCM al 100 % a 100:1 de DCM:MeOH) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (3,47 g, rendimiento del 85 %). CLEM: m/z 364 (M+H⁺), tiempo de retención 0,98 min (procedimiento 11). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,71 (t, *J*=5,49 Hz, 2 H) 2,96 (s a, 4 H) 3,05 (s a, 4 H) 3,20 (c, *J*=5,49 Hz, 2 H) 5,93 (s a, 1H) 7,73 - 7,84 (m, 2 H) 7,84 - 7,93 (m, 1H) 8,11 - 8,23 (m, 1H).

Etapa 2. Preparación de *N*-(2-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)etil)-*N*-(2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)-2-nitrobenzenosulfonamida.



Se combinó *N*-(2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)-2-nitrobenzenosulfonamida (0,400 g, 1,10 mmol) con carbonato de cesio (0,538 g, 1,65 mmol) en DMF (5 ml). La suspensión se agitó a ta durante 30 min, después se añadió (2-bromoetoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (0,527 g, 2,20 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 18 h. La dilución con acetato de etilo (60 ml) y agua (40 ml) seguido de la agitación dio una separación de fases. La fase orgánica se aisló, se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío hasta un residuo. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de DCM al 100 % hasta 100:1 DCM:MeOH) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,560 g, rendimiento del 98 %). CLEM: m/z 522 (M+H⁺), tiempo de retención 2,22 min (procedimiento 11). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,01 (s, 6 H) 0,86 (s, 9 H) 2,75 (t, *J*=5,95 Hz, 2 H) 3,05 (s, 8 H) 3,44 (t, *J*=5,49 Hz, 2 H) 3,57 (t, *J*=6,41 Hz, 2 H) 3,70 (t, *J*=5,49 Hz, 2 H) 7,63 - 7,78 (m, 3 H) 8,02 - 8,11 (m, 1H).

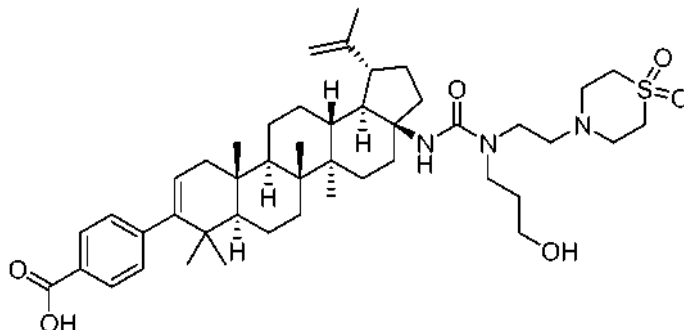
Etapa 3. Preparación de una mezcla de 2-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)-*N*-(2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)etanamina y 2-((2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)amino)etanol



Se combinaron *N*-(2-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)etil)-*N*-(2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)-2-nitrobenzenosulfonamida (0,550 g, 1,05 mmol) y tiofenol (0,348 g, 3,16 mmol) en acetonitrilo seco (10 ml). Se añadió carbonato potásico (0,583 g, 4,22 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró para retirar los sólidos no deseados. El filtrado en bruto se concentró al vacío, Se volvió a disolver en metanol y se cargó en un cartucho de resina de intercambio catiónico fuerte para capturar el producto deseado. Los materiales no deseados eluyeron del cartucho con metanol, y después se liberó el material deseado de la resina por elución con amoniaco 2 M en metanol. La concentración al vacío dio un aceite de color amarillo (0,300 g, rendimiento del 85 %). La RMN ¹H reveló que el material recogido era una mezcla aproximadamente 2:3 del producto deseado y el material deseado desililado. No se realizó purificación adicional y la mezcla se llevó a la siguiente etapa.

Ejemplo 66

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



5

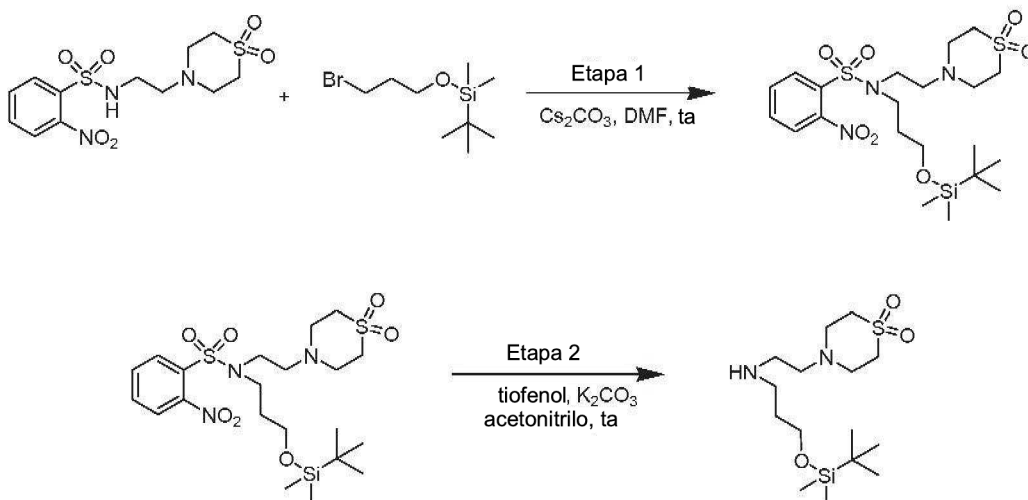
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando 3-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)-*N*-(2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)-1-propanamina como la amina reactiva (preparada como se describe a continuación). La etapa de formación de urea dio el material desililado directamente como el producto principal de la reacción, por lo que no fue necesaria una etapa de desililiación. Después de la hidrólisis del éster, el producto sal mono-TFA se aisló mediante purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (86 mg, rendimiento del 53 %). CLEM: m/z 792 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,45 min (procedimiento 11). RMN 1H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDC_3 y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,93 (s a, 3 H) 0,94 (s a, 3 H) 1,00 (s, 3 H) 1,02 (s, 3 H) 1,07 -1,17 (m, 5 H) 1,25 (d, $J=7,02$ Hz, 1H) 1,28 -1,45 (m, 5 H) 1,45 -1,65 (m, 7 H) 1,65 -1,75 (m, 6 H) 1,75 -1,85 (m, 2 H) 1,85 -1,99 (m, 2 H) 2,12 (dd, $J=17,09, 6,41$ Hz, 1H) 2,41 (dd, $J=12,05, 8,09$ Hz, 1H) 2,58 (d, $J=13,43$ Hz, 1H) 2,66 (td, $J=10,91, 4,73$ Hz, 1H) 3,09 (s a, 2 H) 3,39 - 3,52 (m, 2 H) 3,54 (s a, 4 H) 3,55 - 3,63 (m, 2 H) 3,67 (ddd, $J=10,76, 5,26, 5,04$ Hz, 1H) 4,62 (s, 1H) 4,75 (s, 1H) 5,29 (d, $J=4,58$ Hz, 1H) 7,20 (m, $J=8,24$ Hz, 2 H) 7,92 (m, $J=8,24$ Hz, 2 H).

10

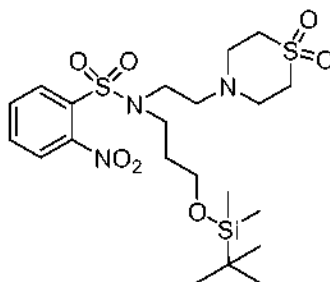
15

20

Síntesis de amina usada en la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)(3-hidroxiopropil)carbamoil)amino)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico:



Etapa 1. Preparación de *N*-(3-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)propil)-*N*-(2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)-2-nitrobenzenosulfonamida.

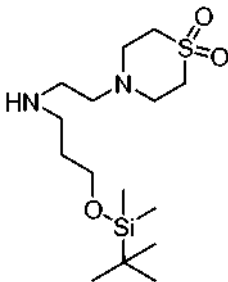


5 Se combinó *N*-(2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)-2-nitrobenzenosulfonamida (0,400 g, 1,10 mmol) con carbonato de cesio (0,538 g, 1,65 mmol) en DMF (5 ml). La suspensión se agitó a ta durante 30 min, después se añadió (3-bromopropoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (0,558 g, 2,20 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 18 h. La CLEM indicó la conversión incompleta, así que se añadieron (3-bromopropoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (0,558 g, 2,20 mmol) y carbonato de cesio (0,538 g, 1,65 mmol) adicionales y la mezcla se calentó a 70 °C durante 1 h. La dilución con acetato de etilo (60 ml) y agua (40 ml) seguido de agitación dio una separación de fases. La fase orgánica se aisló, se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío hasta un residuo. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de DCM al 100 % a 100:1 DCM:MeOH) dio el compuesto del título en forma de un material pegajoso de color amarillo, parcialmente cristalino (0,548 g, rendimiento del 93 %). CLEM: *m/z* 536 (*M*+*H*⁺), tiempo de retención 2,26 min (procedimiento 11). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,02 (s, 6 H) 0,87 (s, 9 H) 1,63 - 1,75 (m, 2 H) 2,72 (t, *J*=6,40 Hz, 2 H) 3,07 (s, 8 H) 3,32 - 3,40 (m, 2 H) 3,47 (t, *J*=6,40 Hz, 2 H) 3,56 (t, *J*=5,90 Hz, 2 H) 7,63 - 7,76 (m, 3 H) 8,08 (dd, *J*=7,53, 1,76 Hz, 1 H).

10

15

Etapa 2. Preparación de 3-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)-*N*-(2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)-1-propanamina.

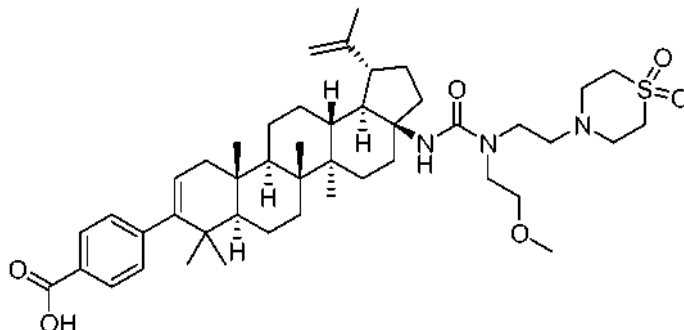


20 Se combinaron *N*-(3-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)propil)-*N*-(2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)-2-nitrobenzenosulfonamida (0,540 g, 1,01 mmol) y tiofenol (0,333 g, 3,02 mmol) en acetonitrilo seco (10 ml). Se añadió carbonato potásico (0,557 g, 4,03 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró para retirar los sólidos no deseados. El filtrado en bruto se concentró al vacío, se volvió a disolver en metanol y se cargó en un cartucho de resina de intercambio catiónico fuerte para capturar el producto deseado. Los materiales no deseados eluyeron del cartucho con metanol, y después se liberó el material deseado de la resina por elución con amoniaco 2 M en metanol. La concentración al vacío dio el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,294 g, rendimiento del 83 %). No se realizó purificación adicional y la mezcla se llevó a la siguiente etapa. CLEM: *m/z* 351 (*M*+*H*⁺), RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,06 (s, 6 H) 0,90 (s, 9 H) 1,75 (quin, *J*=6,46 Hz, 2 H) 2,69 - 2,72 (m, 2 H) 2,72 - 2,80 (m, 4 H) 3,00 - 3,11 (m, 8 H) 3,70 (t, *J*=6,02 Hz, 2 H).

25

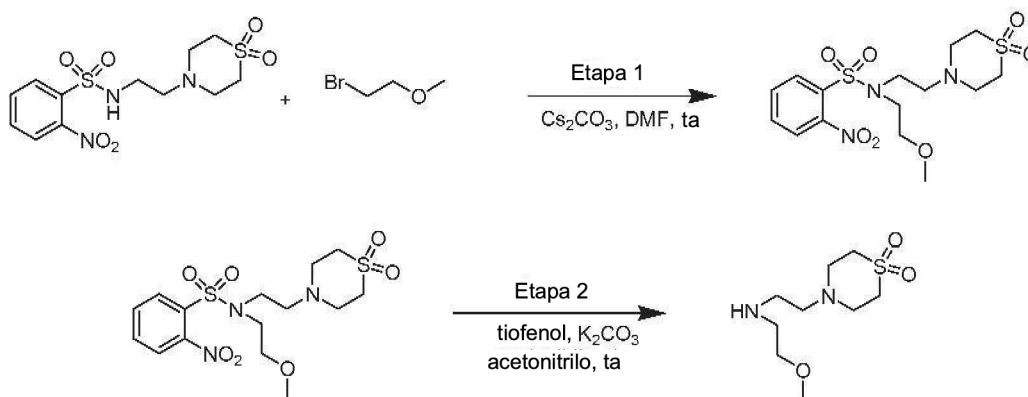
Ejemplo 67

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

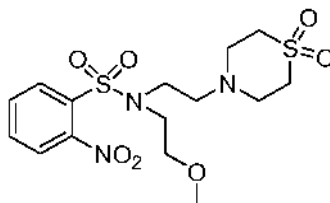


5 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando 2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)-N-(2-metoxietil)etanamina (preparada como se describe a continuación) como la amina reactiva. Después de la hidrólisis del éster, el producto sal mono-TFA se aisló mediante purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (89 mg, rendimiento del 57 %). CLEM: m/z 792 (M+H⁺), tiempo de retención 2,48 min (procedimiento 11). RMN ¹H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃ y MeOD, MeOD lock) δ ppm 0,94 (s, 3 H) 0,95 (s, 3 H) 1,01 (s, 3 H) 1,02 (s, 3 H) 1,06 -1,17 (m, 5 H) 1,24 -1,29 (m, 1H) 1,30 -1,42 (m, 4 H) 1,44 -1,55 (m, 6 H) 1,55 -1,65 (m, 2 H) 1,65 -1,77 (m, 6 H) 1,82 (td, J=12,13, 3,20 Hz, 1H) 1,86 -1,98 (m, 1H) 2,13 (dd, J=17,09, 6,41 Hz, 1H) 2,38 (dd, J=12,36, 8,09 Hz, 1H) 2,47 (td, J=10,99, 5,19 Hz, 1H) 2,51 - 2,61 (m, 1H) 3,03 - 3,19 (m, 2 H) 3,34 - 3,44 (m, 5 H) 3,51 (s, 3 H) 3,52 - 3,69 (m, 8 H) 4,64 (s, 1H) 4,73 (s, 1H) 5,29 (d, J=4,58 Hz, 1H) 7,20 (m, J=8,24 Hz, 2 H) 7,92 (m, J=8,24 Hz, 2 H).

Síntesis de la amina usada en la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)(2-metoxietil)carbamoil)amino)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico:



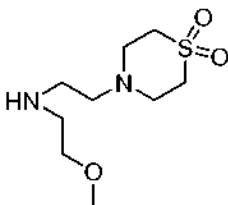
20 Etapa 1. Preparación de N-(2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)-N-(2-metoxietil)-2-nitrobenzenosulfonamida.



25 Se combinó N-(2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)-2-nitrobenzenosulfonamida (0,400 g, 1,10 mmol) con carbonato de cesio (0,538 g, 1,65 mmol) en DMF (5 ml). La suspensión se agitó a ta durante 30 min, después se añadió 1-promo-2-metoxietano (0,306 g, 2,20 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 72 h. La CLEM indicó la conversión incompleta, así que se añadieron 1-bromo-2-metoxietano (0,306 g, 2,20 mmol) y carbonato de cesio (0,538 g, 1,65 mmol) adicionales y la mezcla se calentó a 70 °C durante 1 h. La dilución con acetato de etilo (60 ml) y agua (40 ml) seguido de la agitación dio una separación de fases. La fase orgánica se aisló, se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío hasta un residuo. La

purificación por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de DCM al 100 % a 60:1 DCM:MeOH) dio el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,486 g, rendimiento del 105 %). CLEM: m/z 422 ($M+H^+$), tiempo de retención 1,35 min (procedimiento 11). RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 2,72 (t, $J=6,41$ Hz, 2 H) 3,01 (s, 8 H) 3,21 (s, 3 H) 3,39 - 3,52 (m, 6 H) 7,62 - 7,66 (m, 1H) 7,66 - 7,74 (m, $J=7,48, 7,32, 7,32, 7,32, 1,68$ Hz, 2 H) 8,01 (dd, $J=7,78, 1,68$ Hz, 1 H).

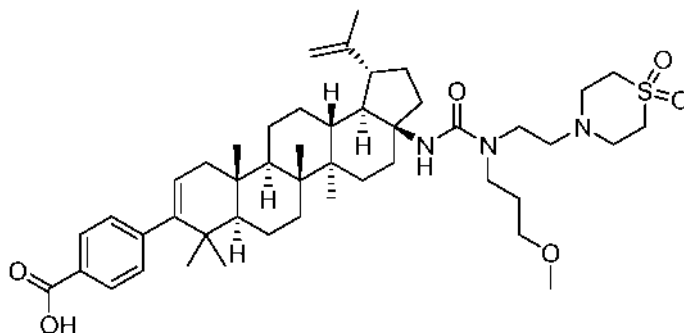
Etapa 2. Preparación de 2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)-*N*-(2-metoxietil)etanamina.



Se combinaron *N*-(2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)-*N*-(2-metoxietil)-2-nitrobenzenosulfonamida (0,470 g, 1,12 mmol) y tiofenol (0,369 g, 3,35 mmol) en acetonitrilo seco (10 ml). Se añadió carbonato potásico (0,616 g, 4,46 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró para retirar los sólidos no deseados. El filtrado en bruto se concentró al vacío. Se volvió a disolver en metanol y se cargó en un cartucho de resina de intercambio catiónico fuerte para capturar el producto deseado. Los materiales no deseados eluyeron del cartucho con metanol, y después se liberó el material deseado de la resina por elución con amoniaco 2 M en metanol. La concentración al vacío dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,222 g, rendimiento del 84 %). No se realizó purificación adicional y la mezcla se llevó a la siguiente etapa. CLEM: m/z 237 ($M+H^+$), RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 2,15 (s a, 1H) 2,66 - 2,71 (m, 2 H) 2,71 - 2,77 (m, 2 H) 2,82 (t, $J=5,04$ Hz, 2 H) 2,97 - 3,05 (m, 4 H) 3,05 - 3,10 (m, 4 H) 3,37 (s, 3 H) 3,51 (t, $J=5,04$ Hz, 2 H).

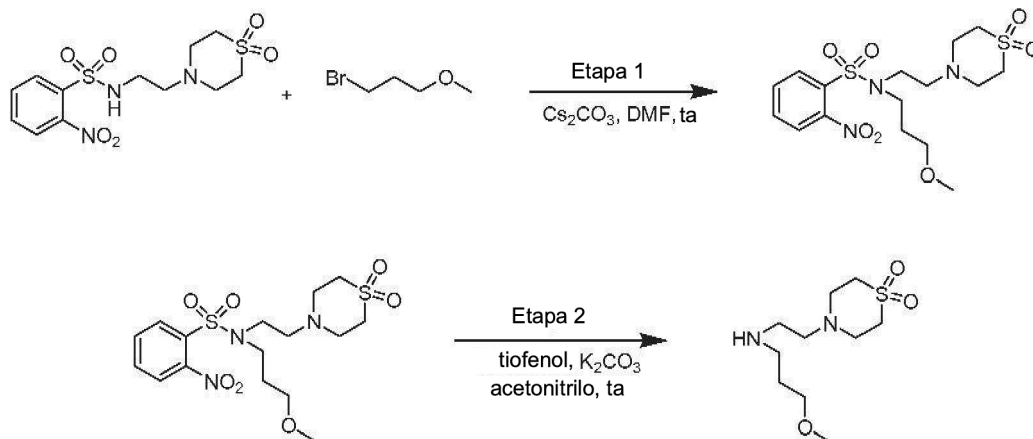
Ejemplo 68

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

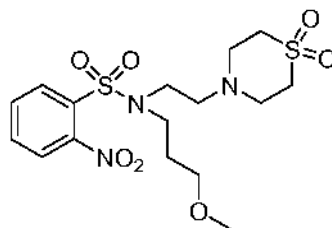


El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos para la formación de urea C-17 y la posterior hidrólisis del éster usando *N*-(2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)-3-metoxi-1-propanamina (preparada como se describe a continuación) como la amina reactiva. Después de la hidrólisis del éster, el producto sal mono-TFA se aisló mediante purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color blanco (132 mg, rendimiento del 82 %). CLEM: m/z 806 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,52 min (procedimiento 11). RMN 1H (400 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,94 (s a, 3 H) 0,95 (s, 3 H) 1,01 (s, 3 H) 1,03 (s, 3 H) 1,10 (s, 3 H) 1,11 -1,21 (m, 2 H) 1,21 -1,42 (m, 5 H) 1,43 -1,65 (m, 8 H) 1,65-1,77 (m, 6 H) 1,77-1,98 (m, 5 H) 2,12 (dd, $J=17,07, 6,27$ Hz, 1H) 2,40 (dd, $J=12,17, 8,16$ Hz, 1H) 2,55 - 2,67 (m, 2 H) 3,01 (t, $J=6,15$ Hz, 2 H) 3,29 (d, $J=5,02$ Hz, 4 H) 3,34 - 3,42 (m, 1H) 3,42 - 3,59 (m, 11H) 4,74 (d, $J=1,51$ Hz, 1H) 5,24 - 5,34 (m, 1H) 7,20 (m, $J=8,28$ Hz, 2 H) 7,92 (m, $J=8,28$ Hz, 2 H).

Síntesis de la amina usada en la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)(3-metoxipropil)carbamoil)amino)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico:

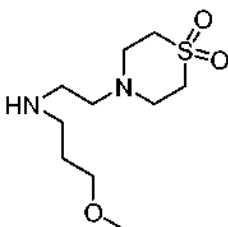


5 Etapa 1. Preparación de *N*-(2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)-*N*-(3-metoxipropil)-2-nitrobenzenosulfonamida.



Se combinó *N*-(2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)-2-nitrobenzenosulfonamida (0,400 g, 1,10 mmol) con carbonato de cesio (0,538 g, 1,65 mmol) en DMF (5 ml). La suspensión se agitó a ta durante 30 min, después se añadió 1-bromo-3-metoxipropano (0,337 g, 2,20 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 72 h. La CLEM indicó la conversión incompleta, así que se añadieron 1-bromo-3-metoxipropano (0,337 g, 2,20 mmol) y carbonato de cesio (0,538 g, 1,65 mmol) adicionales y la mezcla se calentó a 70 °C durante 1 hora. La dilución con acetato de etilo (60 ml) y agua (40 ml) seguido de la agitación dio una separación de fases. La fase orgánica se aisló, se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío hasta un residuo. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de DCM al 100 % a 60:1 DCM:MeOH) dio el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,522 g, rendimiento del 109 %). CLEM: m/z 436 ($\text{M}+\text{H}^+$), tiempo de retención 1,50 min (procedimiento 11). RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,68 - 1,77 (m, 2 H) 2,67 (t, $J=6,26$ Hz, 2 H) 3,02 (s a, 8 H) 3,16 (s, 3 H) 3,27 (t, $J=5,80$ Hz, 2 H) 3,31 - 3,37 (m, 2 H) 3,41 (t, $J=6,26$ Hz, 2 H) 7,61 - 7,65 (m, 1H) 7,66 - 7,74 (m, 2 H) 7,99 - 8,03 (m, 1H).

Etapa 2. Preparación de *N*-(2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)-3-metoxi-1-propanamina.

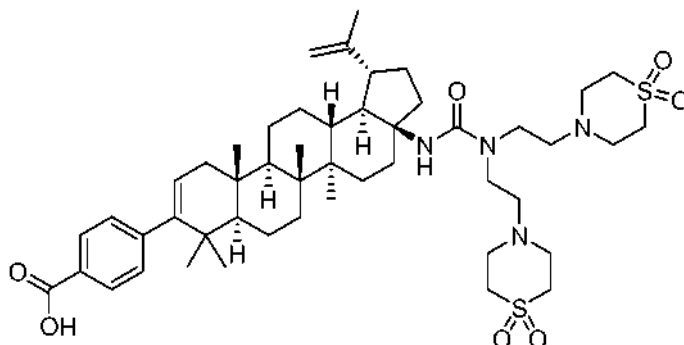


Se combinaron *N*-(2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)-*N*-(3-metoxipropil)-2-nitrobenzenosulfonamida (0,510 g, 1,17 mmol) y thienol (0,387 g, 3,51 mmol) en acetonitrilo seco (10 ml). Se añadió carbonato potásico (0,647 g, 4,68 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró para retirar los sólidos no deseados. El filtrado en bruto se concentró al vacío, Se volvió a disolver en metanol y se cargó en un cartucho de resina de intercambio catiónico fuerte para capturar el producto deseado. Los materiales no deseados eluyeron del cartucho con metanol, y después se liberó el material deseado de la resina por elución con amoniaco 2 M en metanol. La concentración al vacío dio un aceite de color amarillo (0,255 g, rendimiento del 87 %). No se realizó purificación adicional y la mezcla se llevó a la siguiente etapa. CLEM: m/z 251 ($\text{M}+\text{H}^+$), RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,77 (quin, $J=6,53$ Hz, 2 H) 2,13 (s a, 2 H) 2,62 - 2,68 (m, 2 H) 2,68 - 2,75 (m, 4 H) 2,93 -

3,11 (m, 8 H) 3,32 (s, 3 H) 3,44 (t, $J=6,15$ Hz, 2 H).

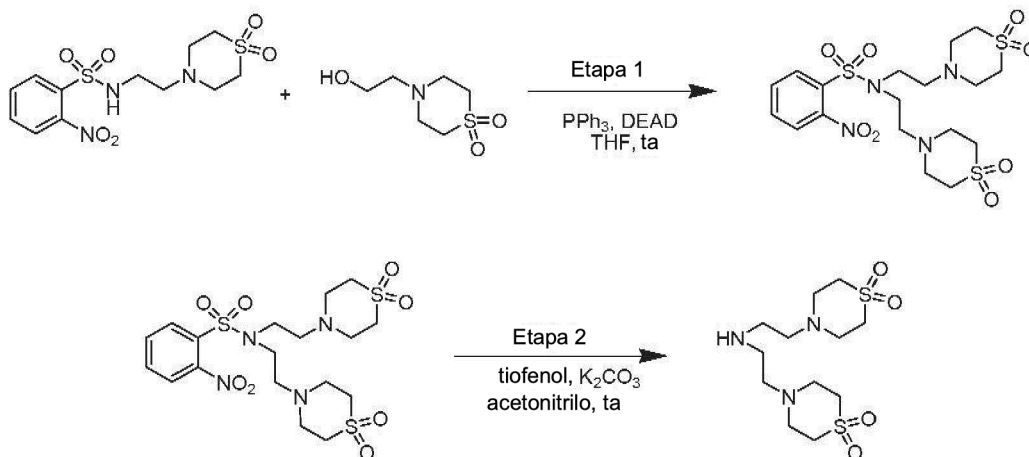
Ejemplo 69

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



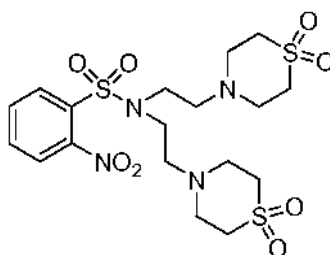
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos para la formación de urea C-17
y la posterior hidrólisis del éster usando 2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)-N-(2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)etanamina
(preparada como se describe a continuación) como la amina reactiva. Después de la hidrólisis del éster, el producto
10 sal bis-TFA se aisló por purificación por HPLC preparativa de fase inversa en forma de un sólido de color
ligeramente amarillo (109 mg, rendimiento del 64 %). CLEM: m/z 895 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,42 min
(procedimiento 11). RMN 1H (500 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y $MeOD$, $MeOD$ lock) δ ppm 0,94 (s a, 3 H) 0,95 (s a, 3
H) 1,01 (s, 3 H) 1,04 (s, 3 H) 1,12 (s, 3 H) 1,13 -1,22 (m, 2 H) 1,23 -1,32 (m, 2 H) 1,33 -1,43 (m, 2 H) 1,43 -1,63 (m, 8
15 H) 1,64 -1,81 (m, 7 H) 1,84 -1,96 (m, 1H) 2,13 (dd, $J=17,24$, 6,26 Hz, 1H) 2,38 (td, $J=10,61$, 5,04 Hz, 1H) 2,47 (dd,
 $J=12,51$, 8,24 Hz, 1H) 2,50 - 2,59 (m, 1H) 3,01 (s a, 4 H) 3,26 (s a, 8 H) 3,35 - 3,50 (m, 10 H) 3,50 - 3,62 (m, 2 H)
4,67 (s, 1H) 4,80 (s, 1H) 5,29 (dd, $J=6,10$, 1,53 Hz, 1H) 7,20 (d, $J=8,24$ Hz, 2 H) 7,92 (d, $J=8,55$ Hz, 2 H).

Síntesis de la amina usada en la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((bis(2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)carbamoyl)amino)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico:



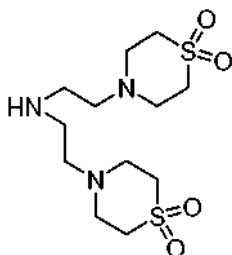
20

Etapa 1. Preparación de *N,N*-bis(2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)-2-nitrobenzenosulfonamida.



Se combinó *N*-(2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)-2-nitrobenzenosulfonamida (0,500 g, 1,38 mmol) con 1,1-dióxido de 4-(2-hidroxietil)tiomorfolina (0,296 g, 1,65 mmol) en THF (10 ml). A esta mezcla se le añadió trifetilfosfina (0,541 g, 2,06 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (0,359 g, 2,06 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 72 h. La mezcla se concentró al vacío, después se volvió a disolver en acetonitrilo. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa dio el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,863 g, rendimiento del 83 %) sal bis-TFA. CLEM: m/z 525 ($M+H^+$), tiempo de retención 1,25 min (procedimiento 11). RMN 1H (500 MHz, MeOD) δ ppm 2,85 (t, $J=6,71$ Hz, 4 H) 3,14 (d, $J=5,49$ Hz, 8 H) 3,18 (d, $J=5,80$ Hz, 8 H) 3,51 (t, $J=6,71$ Hz, 4 H) 7,71 - 7,75 (m, 1H) 7,75 - 7,84 (m, 2 H) 8,05 (d, $J=7,63$ Hz, 1H).

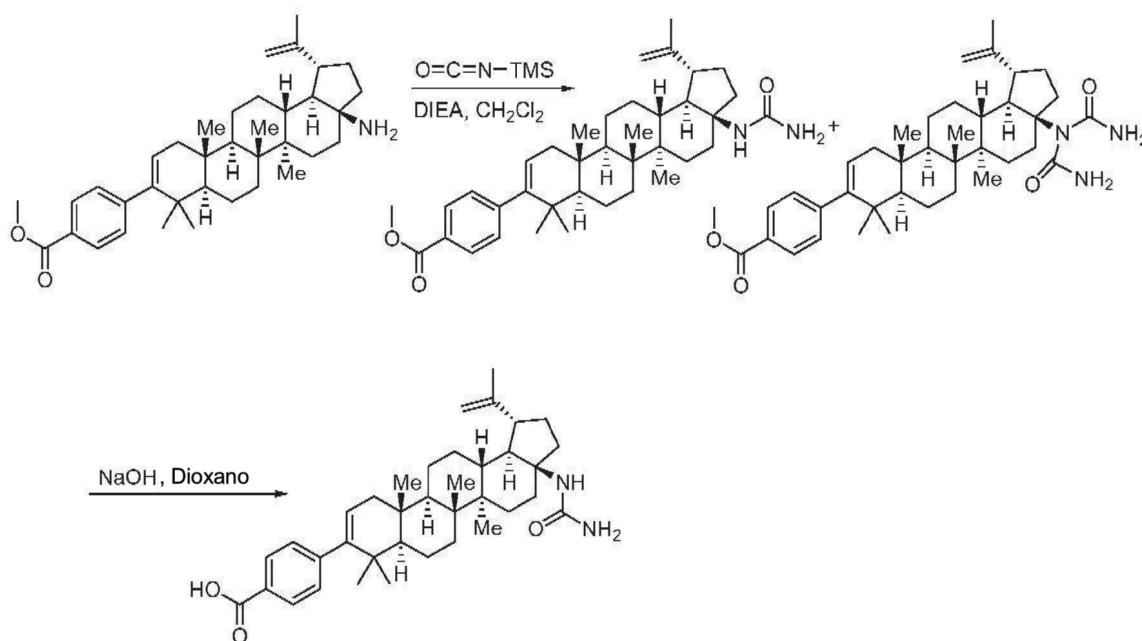
Etapas 2. Preparación de 2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)-*N*-(2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)etanamina.



Se combinaron *N,N*-bis(2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)-2-nitrobenzenosulfonamida (0,85 g, 1,13 mmol) y tiofenol (0,373 g, 3,39 mmol) en acetonitrilo seco (10 ml). Se añadió carbonato potásico (0,936 g, 6,78 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró para retirar los sólidos no deseados. El filtrado en bruto se concentró al vacío, se volvió a disolver en metanol y se cargó en un cartucho de resina de intercambio catiónico fuerte para capturar el producto deseado. Los materiales no deseados eluyeron del cartucho con metanol, y después se liberó el material deseado de la resina por elución con amoniaco 2 M en metanol. La concentración al vacío dio un aceite pegajoso de color amarillo (0,381 g, rendimiento del 100 %). No se realizó purificación adicional y la mezcla se llevó a la siguiente etapa.

Ejemplo 69-1

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



ejemplo 69-1

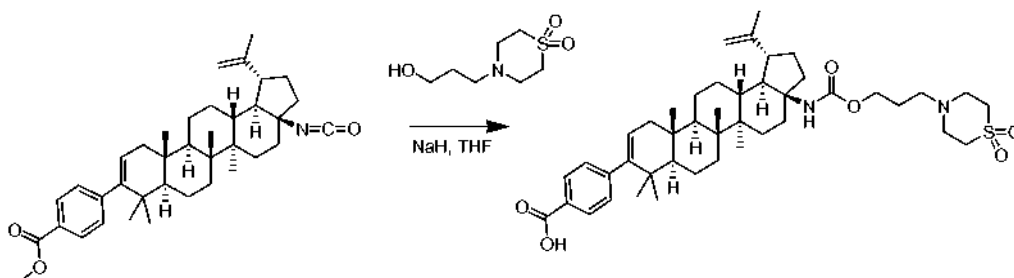
Etapa 1. A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (50 mg, 0,092 mmol) en DCM (1 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (0,016 ml, 0,092 mmol) e isocianatotrimetilsilano (15,89 mg, 0,138 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 48 horas. La CLEM mostró el producto deseado a M+1=587,48 (2,87 min, procedimiento 13) y un producto secundario M+1=630,48 (2,97 min, procedimiento 13). Los volátiles se retiraron al vacío. Los productos en bruto se obtuvieron en forma de un aceite de color amarillo y se usaron en la siguiente etapa como están.

Etapa 2. Se preparó ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-ureido-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)-2-oxoetilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, etapa 2. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (15 mg, 28 %). **Ejemplo 69-1:** CLEM: m/e 573,45 (M+H)⁺, 2,67 min (procedimiento 13). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,94 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=6,1, 1,6 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,67 - 4,63 (m, 1H), 2,69 - 2,59 (m, 2H), 2,40 (dd, J=12,2, 8,2 Hz, 1H), 2,17 (dd, J=17,2, 6,4 Hz, 1H), 2,04 -1,84 (m, 2H), 1,74 (s, 3H), 1,82 -1,67 (m, 3H), 1,63 -1,48 (m, 6H), 1,46 -1,26 (m, 6H), 1,16 (s, 3H), 1,22 -1,08 (m, 2H), 1,06 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

Sección 2. Carbamatos

Ejemplo 70

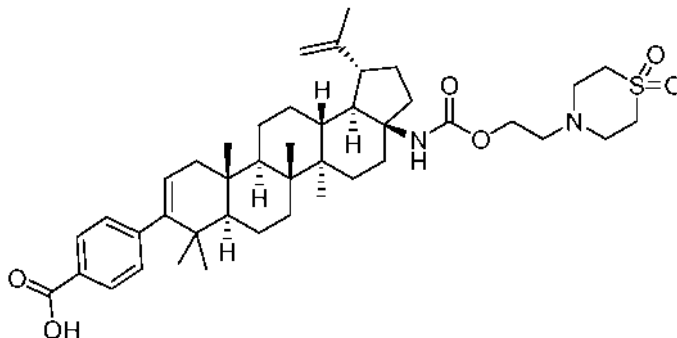
Preparación de ácido benzoico, 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[[3-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)propoxi]carbonil]amino]-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metiletenil)-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il].



A una solución turbia de 1,1-dióxido de 4-(3-hidroxiopropil)tiomorfolina (407 mg, 2,106 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió hidruro sódico (84 mg, 2,106 mmol). La suspensión resultante de color blanco se agitó a ta. Después de 40 min, la pasta resultante se diluyó con tetrahidrofurano (5 ml) y se trató con 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 (200 mg, 0,351 mmol) en una porción. La suspensión resultante de color blanco se agitó a ta durante una noche. Después de 16 h, la reacción se vertió en HCl 0,1 N (20 ml) y se extrajo con 2 x 50 ml de EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un producto espumoso de color blanco. El material en bruto se disolvió en 2 ml de THF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando HPLC procedimiento 1 para dar la sal mono-TFA del compuesto del título (123,1 mg, 0,143 mmol, rendimiento del 40,6 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 749,5 (M+H)⁺, 2,10 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz, 1:1 de MeOD:CDCl₃) δ = 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 5,29 (dd, J = 1,8, 6,1 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,09 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,42 (s a, 3 H), 2,98 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,57 (dt, J = 5,3, 10,9 Hz, 1H), 2,51 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,35 - 2,28 (m, 1H), 2,12 (dd, J = 6,4, 17,1 Hz, 1H), 2,02 -1,88 (m, 3 H), 1,82 -1,65 (m, 7 H), 1,65 -1,45 (m, 6 H), 1,45 -1,19 (m, 6 H), 1,15 -1,10 (m, 2 H), 1,09 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H). RMN ¹³C (1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 15,2, 16,5, 17,2, 19,9, 20,7, 21,8, 22,3, 26,2, 26,5, 28,2, 29,9, 30,2, 30,5, 34,5, 37,2, 38,4, 38,6, 41,6, 42,7, 43,0, 48,2, 50,1,50,5, 50,6, 51,9, 53,9, 54,6, 62,4, 64,9, 78,8, 111,0, 124,9, 129,3, 129,7, 131,0, 147,4, 149,8, 150,4, 156,3, 170,1.

Ejemplo 71

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

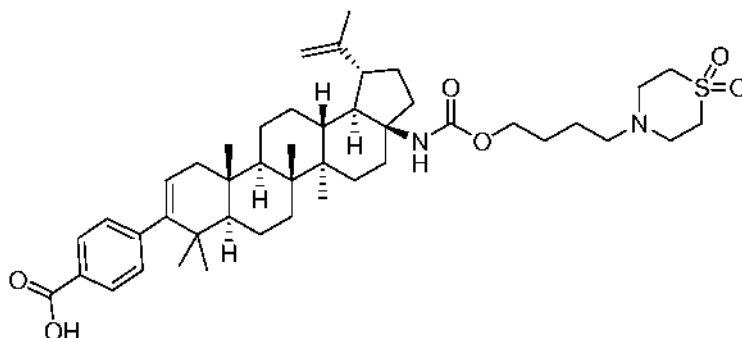


5

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 24 % 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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido benzoico, 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[[3-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)propoxi]carbonil]amino]-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metiletenil)-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il], excepto que se usó 1,1-dióxido de 4-(2-hidroxietyl)tiomorfolina en lugar de 1,1-dióxido de 4-(3-hidroxiopropil)tiomorfolina. CLEM: m/e 735,3 (M+H)⁺, 2,63 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ = 7,95 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 5,33 (dd, J = 1,7, 6,3 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,38 - 4,28 (m, 1H), 4,27 - 4,19 (m, 1H), 3,56 - 3,43 (m, 3 H), 3,31 (s a, 2 H), 3,17 (s a, 2 H), 2,71 (dt, J = 5,3, 11,1 Hz, 1H), 2,57 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,33 (dd, J = 8,4, 12,1 Hz, 1H), 2,18 (dd, J = 6,4, 17,1 Hz, 1H), 2,00 -1,89 (m, 2 H), 1,84 -1,76 (m, 2 H), 1,75 (s, 3 H), 1,73 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 1,71 -1,64 (m, 1H), 1,62 -1,56 (m, 2 H), 1,56 -1,48 (m, 4 H), 1,47 -1,35 (m, 4 H), 1,31 (dt, J = 4,0, 9,3 Hz, 2 H), 1,15 (s, 3 H), 1,12 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 1,07 (s, 6 H), 0,99 (s, 3 H), 0,97 (s, 3 H).

Ejemplo 72

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

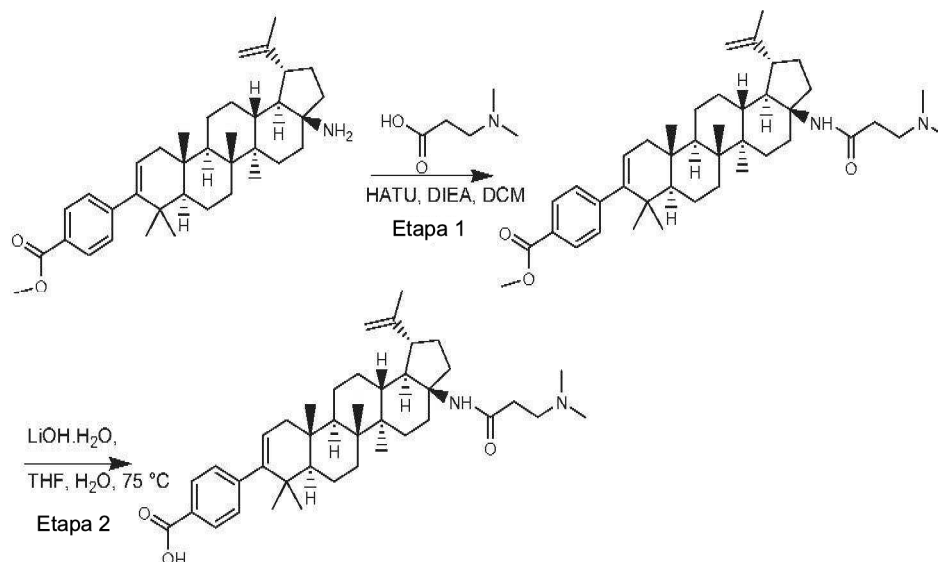


El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 55 % de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-isocianato-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido benzoico, 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[[3-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)propoxi]carbonil]amino]-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metiletenil)-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il], excepto que se usó 1,1-dióxido de 4-(4-hidroxietyl)tiomorfolina en lugar de 1,1-dióxido de 4-(3-hidroxiopropil)tiomorfolina. CLEM: m/e 763,5 (M+H)⁺, 2,14 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ = 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,24 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 5,32 (dd, J = 1,5, 6,1 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,14 - 4,04 (m, 2 H), 3,87 - 3,79 (m, 4 H), 3,62 - 3,51 (m, 4 H), 2,69 (dt, J = 5,0, 11,1 Hz, 1H), 2,56 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,32 (dd, J = 8,9, 11,3 Hz, 1H), 2,18 (dd, J = 6,3, 17,2 Hz, 1H), 2,00 -1,91 (m, 2 H), 1,91 -1,82 (m, 2 H), 1,82 -1,75 (m, 3 H), 1,74 (s, 4 H), 1,70 -1,56 (m, 3 H), 1,51 (d, J = 11,0 Hz, 4 H), 1,46 -1,34 (m, 4 H), 1,33 -1,26 (m, 2 H), 1,14 (s, 3 H), 1,13 -1,09 (m, 2 H), 1,08 -1,06 (m, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 0,97 (s, 3 H).

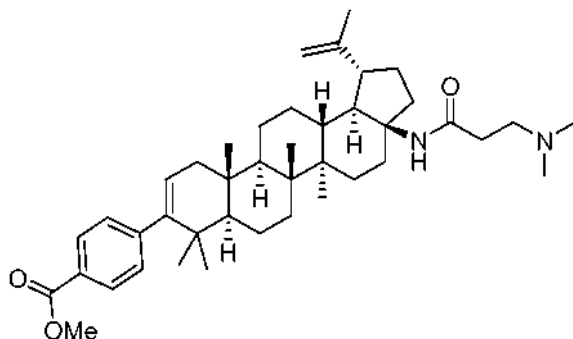
Sección 3. Amidas

Ejemplo 73

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

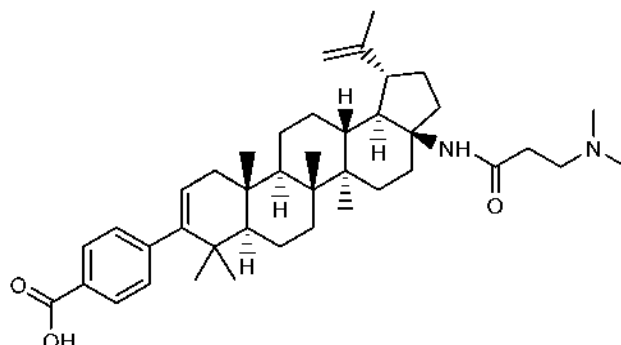


Etapa 1. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo.



A una solución turbia de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-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 (0,240 g, 0,441 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,461 ml, 2,65 mmol), hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (0,369 g, 0,971 mmol) y clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico (0,136 g, 0,883 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta. Después de 16 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con HCl 1 N (5 ml), NaHCO₃ al 5 %, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta un producto oleoso viscoso. El material en bruto se disolvió en THF (1 ml) y MeOH (1,5 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando HPLC procedimiento 4 para dar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 (93,8 mg, 0,116 mmol, rendimiento del 26,4 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 643,3 (M+H)⁺, 4,17 min (procedimiento 8). RMN ¹H (500 MHz, 1:1 de MeOD:CDCl₃) δ = 7,97 - 7,85 (m, 2 H), 7,29 - 7,23 (m, 2 H), 7,21 (s a, 1H), 5,32 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,80 (s a, 1H), 4,67 (s a, 1H), 3,97 - 3,88 (m, 3 H), 3,43 - 3,37 (m, 2 H), 2,92 (s a, 6 H), 2,84 - 2,77 (m, 2 H), 2,77 - 2,68 (m, 2 H), 2,46 - 2,38 (m, 1H), 2,22 - 2,13 (m, 1H), 2,05 - 1,88 (m, 2 H), 1,83 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,75 (s a, 5 H), 1,66 - 1,49 (m, 7 H), 1,48 - 1,34 (m, 4 H), 1,32 (s a, 1H), 1,16 (s a, 4 H), 1,07 (s a, 6 H), 0,98 (s a, 3 H), 0,96 (s a, 3 H). RMN ¹³C (1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 13,8, 15,4, 16,0, 18,4, 19,9, 20,6, 21,4, 25,6, 27,5, 28,7, 29,0, 29,5, 29,7, 33,8, 34,8, 36,4, 37,5, 37,5, 40,8, 41,8, 42,1, 47,0, 49,5, 49,8, 51,5, 53,3, 54,5, 65,8, 102,7, 109,7, 124,3, 128,2, 128,5, 130,3, 146,7, 149,2, 150,1, 167,6, 170,3.

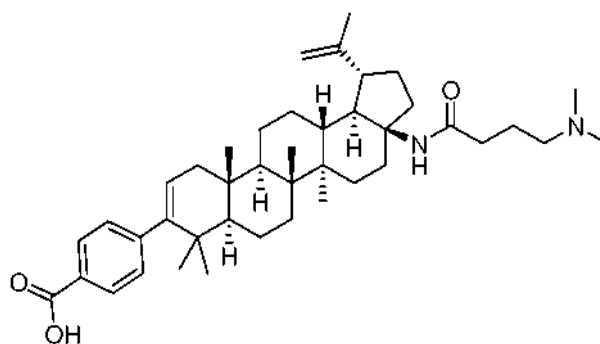
Etapa 2. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



- 5 A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 (87,9 mg, 0,116 mmol) en THF (5 ml) se le añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (19,49 mg, 0,464 mmol) en agua (1,00 ml). La reacción se agitó a 75 °C. Después
- 10 de 8 h, la reacción se concentró a sequedad. El material en bruto se disolvió en THF (1 ml) y MeOH (1,5 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando HPLC procedimiento 1 para dar el compuesto del título (59,5 mg, 0,078 mmol, rendimiento del 67,6 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 629,4 (M+H)⁺, 4,17 min (procedimiento 8). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ = 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,24 (d, J = 8,2 Hz, 3 H), 5,33 (dd, J = 1,5, 6,1 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,40 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 2,92 (s, 6 H), 2,88 - 2,69 (m, 4 H), 2,42 (dd, J = 8,4, 12,4 Hz, 1H), 2,18 (dd, J = 6,4, 17,1 Hz, 1H), 2,05 -1,89 (m, 2 H), 1,83 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 1,79 -1,76 (m, 1H), 1,75 (s, 3 H), 1,74 -1,71 (m, 1H), 1,66 -1,56 (m, 3 H), 1,56 -1,49 (m, 4 H), 1,47 -1,28 (m, 5 H), 1,22 -1,17 (m, 1H), 1,16 (s, 3 H), 1,15 -1,10 (m, 1H), 1,07 (s, 6 H), 0,99 (s, 3 H), 0,97 (s, 3 H). RMN ¹³C (MeOD) δ ppm 14,5, 16,1, 16,8, 19,1,20,6, 21,3, 22,1, 26,2, 28,2, 29,4, 29,7, 30,4, 34,5, 35,5, 37,1, 38,1, 38,2, 41,5, 42,5, 42,8, 43,2, 47,6, 49,3, 50,1, 50,5, 54,0, 55,1, 66,4, 110,4, 124,9, 129,5, 130,9, 147,4, 149,6, 150,8, 169,6, 171,0.

Ejemplo 74

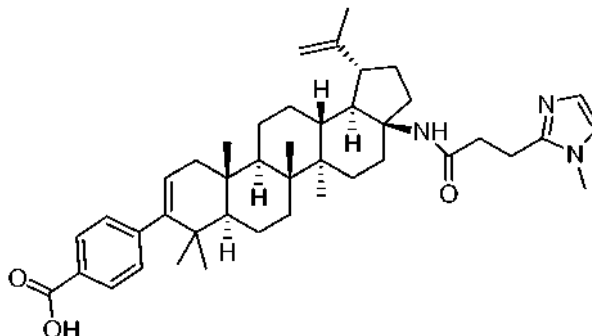
- 20 Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-(dimetilamino)butanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



- 25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 26 % 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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó clorhidrato del ácido 4-(dimetilamino)butírico en lugar de clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico en la Etapa 1. CLEM: m/e 643,4 (M+H)⁺, 4,19 min (procedimiento 8). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ = 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 5,33 (dd, J = 1,7, 6,3 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,21 - 3,14 (m, 2 H), 2,93 (s, 6 H), 2,82 - 2,67 (m, 2 H), 2,49 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 2,41 (dd, J = 8,2, 12,2 Hz, 1H), 2,18 (dd, J = 6,4, 17,1 Hz, 1H), 2,06 -1,96 (m, 3 H), 1,96 -1,86 (m, 1H), 1,85 -1,79 (m, 1H), 1,77 (s a, 1H), 1,75 (s, 3 H), 1,73 -1,69 (m, 1H), 1,64 -1,56 (m, 3 H), 1,55 -1,48 (m, 4 H), 1,47 -1,38 (m, 3 H), 1,35 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,33 -1,27 (m, 1H), 1,21 -1,17 (m, 1H), 1,15 (s, 3 H), 1,12 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 1,07 (s, 6 H), 0,99 (s, 3 H), 0,97 (s, 3 H).

Ejemplo 75

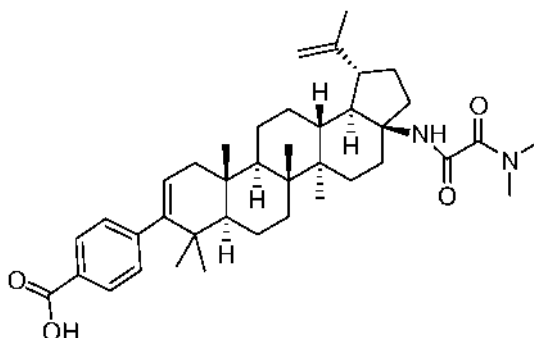
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanamido)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 29 % de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,3bR)-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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó ácido 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoico en lugar de clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico en la Etapa 1. CLEM: m/e 666,4 (M+H)⁺, 4,15 min (procedimiento 8). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ = 7,95 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,53 - 7,46 (m, 2 H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 5,33 (dd, J = 1,8, 6,1 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,91 (s, 3 H), 3,30 - 3,18 (m, 2 H), 2,84 - 2,79 (m, 2 H), 2,73 (dt, J = 5,2, 11,1 Hz, 1H), 2,64 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,35 (dd, J = 8,2, 12,2 Hz, 1H), 2,18 (dd, J = 6,4, 17,4 Hz, 1H), 1,96 (dt, J = 3,2, 12,1 Hz, 1H), 1,91 - 1,78 (m, 2 H), 1,77 (s, 1H), 1,74 (s, 3 H), 1,71 - 1,66 (m, 1H), 1,60 (s, 2 H), 1,46 - 1,26 (m, 7 H), 1,22 - 1,13 (m, 1H), 1,11 (s, 3 H), 1,07 (s, 3 H), 1,05 (s, 4 H), 0,99 (s, 3 H), 0,97 (s, 3 H).

Ejemplo 76

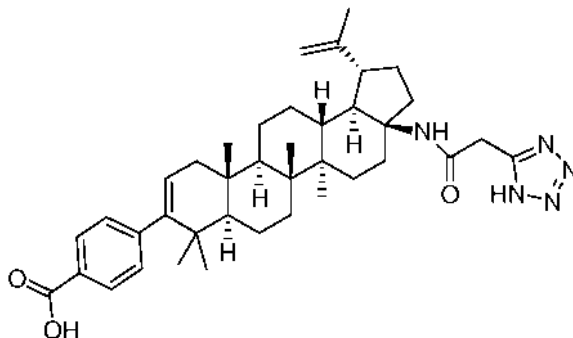
20 Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)-2-oxoacetamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 13 % de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,3bR)-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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó ácido N,N-dimetiloxámico en lugar de clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico en la Etapa 1. CLEM: m/e 627,6 (M-H)⁻, 1,91 min (procedimiento 5). RMN ¹H (500 MHz, 2:1 de MeOD:CDCl₃) δ = 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,55 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 5,30 (dd, J = 1,7, 6,3 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,22 (s, 3 H), 3,01 (s, 3 H), 2,71 - 2,59 (m, 2 H), 2,46 (dd, J = 8,2, 11,9 Hz, 1H), 2,14 (dd, J = 6,3, 17,2 Hz, 1H), 2,02 - 1,93 (m, 1H), 1,89 (dt, J = 3,4, 12,2 Hz, 1H), 1,79 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,75 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 1,71 (s a, 1H), 1,66 (dt, J = 3,5, 13,5 Hz, 1H), 1,61 - 1,54 (m, 2 H), 1,54 - 1,48 (m, 4 H), 1,46 (s a, 1H), 1,45 - 1,40 (m, 3 H), 1,40 - 1,34 (m, 1H), 1,28 (s a, 2 H), 1,20 - 1,14 (m, 2 H), 1,13 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 0,96 (s, 3 H), 0,95 (s, 3H).

Ejemplo 77

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



5

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 8 % de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,3bR)-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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó (1H-tetrazol-5-il)-acético en lugar de clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico en la Etapa 1. CLEM: m/e 640,5 (M+H)⁺, 1,58 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,48 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 5,33 (dd, J = 1,5, 6,1 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,12 - 4,00 (m, 2 H), 2,79 (dt, J = 5,0, 11,2 Hz, 1H), 2,72 - 2,62 (m, 1H), 2,45 - 2,35 (m, 1H), 2,19 (dd, J = 6,4, 17,1 Hz, 1H), 2,07 - 1,92 (m, 2 H), 1,84 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,77 (s a, 1H), 1,76 (s, 3 H), 1,73 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 1,66 - 1,56 (m, 3 H), 1,56 - 1,49 (m, 4 H), 1,48 - 1,27 (m, 6 H), 1,23 - 1,15 (m, 1H), 1,12 (s, 3 H), 1,08 (s, 3 H), 1,07 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 0,97 (s, 3 H).

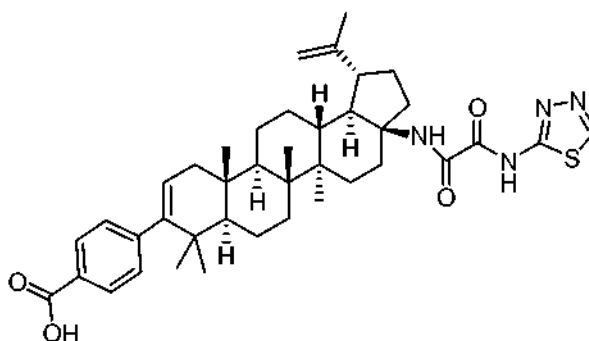
10

15

Ejemplo 78

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

20



25

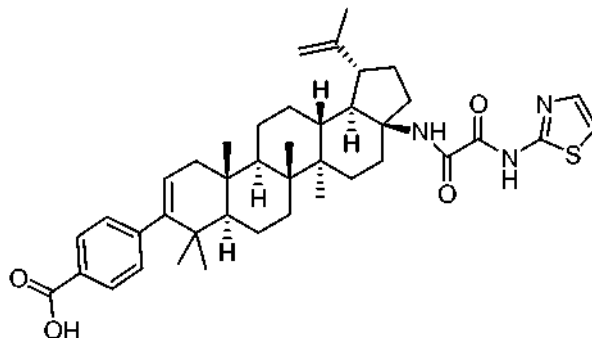
30

35

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 21 % de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,3bR)-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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó ácido 2-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-oxoacético en lugar de clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico en la Etapa 1. CLEM: m/e 683,6 (M-H)⁻, 1,77 min (procedimiento 9). RMN ¹H (500 MHz, 2:1 MeOD:CDCl₃) δ = 9,13 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,45 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 5,37 - 5,24 (m, 1H), 4,81 - 4,78 (m, 1H), 4,67 (s, 1H), 2,67 - 2,56 (m, 2 H), 2,55 - 2,47 (m, 1H), 2,15 (dd, J = 6,4, 17,1 Hz, 1H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,82 (dd, J = 10,5, 16,3 Hz, 3 H), 1,74 (s, 3 H), 1,71 (s a, 1H), 1,59 - 1,44 (m, 9 H), 1,44 - 1,39 (m, 1H), 1,30 - 1,24 (m, 1H), 1,22 - 1,14 (m, 2 H), 1,10 (s, 3 H), 1,07 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H).

Ejemplo 79

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



5

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 23 % de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,3bR)-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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó ácido 2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)acético se usó en lugar de clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico en la Etapa 1. CLEM: m/e 684,5 (M+H)⁺, 2,04 min (procedimiento 9). RMN ¹H (50 MHz, 1:1 de MeOD:CDCl₃) δ = 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,54 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,22 - 7,19 (m, 3 H), 5,30 (dd, J = 1,8, 6,1 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 2,65 - 2,55 (m, 2 H), 2,53 - 2,46 (m, 1H), 2,14 (dd, J = 6,4, 17,1 Hz, 1H), 1,98 - 1,89 (m, 1H), 1,88 - 1,76 (m, 3 H), 1,73 (s, 3 H), 1,70 (s, 1H), 1,61 - 1,36 (m, 11H), 1,29 - 1,22 (m, 1H), 1,21 - 1,14 (m, 2 H), 1,09 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 0,95 - 0,94 (m, 3 H), 0,93 (s, 3 H).

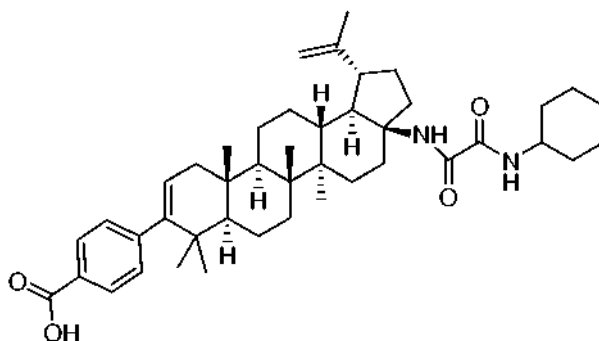
10

15

Ejemplo 80

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

20



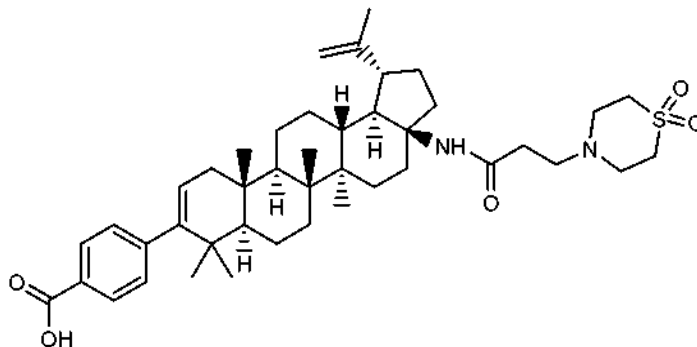
25

30

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 40 % de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,3aR,3bR)-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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó ácido 2-(ciclohexilamino)-2-oxoacético en lugar de clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico en la Etapa 1. CLEM: m/e 681,7 (M-H)⁻, 2,42 min (procedimiento 9). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 6,51 (s a, 1H), 5,33 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,83 - 3,72 (m, 1H), 2,62 - 2,54 (m, 2 H), 2,50 (dd, J = 8,5, 11,6 Hz, 1H), 2,14 (dd, J = 6,3, 17,2 Hz, 1H), 2,00 - 1,89 (m, 3 H), 1,86 - 1,75 (m, 4 H), 1,71 - 1,62 (m, 2 H), 1,61 - 1,36 (m, 13 H), 1,35 - 1,20 (m, 5 H), 1,18 - 1,11 (m, 2 H), 1,08 (s, 3 H), 1,05 - 1,02 (m, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 0,96 (s, 6 H).

Ejemplo 81

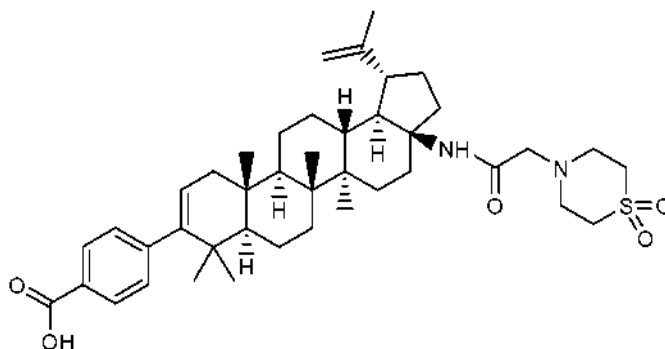
Preparación de ácido benzoico, 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[3-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)-1-oxopropil]amino]-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metiletetil)-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il].



5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 70 % de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,3bR)-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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó ácido 3-(1,1-dioxo-1lamda-6,4-tiazinan-4-il)propanoico en lugar de clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico en la Etapa 1. CLEM: m/e 719,5 (M+H)⁺, 1,88 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz, 2:1 MeOD:CDCl₃) δ = 7,93 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,25 (s a, 1H), 7,21 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 5,30 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,47 (s a, 4 H), 3,36 (s a, 4 H), 3,19 (s a, 2 H), 2,72 - 2,59 (m, 4 H), 15 2,40 (dd, J = 8,9, 11,9 Hz, 1H), 2,15 (dd, J = 6,3, 17,2 Hz, 1H), 1,98 -1,86 (m, 2 H), 1,80 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,73 (s, 3 H), 1,71 -1,66 (m, 1H), 1,63 -1,43 (m, 8 H), 1,42 -1,23 (m, 5 H), 1,22 -1,13 (m, 2 H), 1,12 (s, 3 H), 1,05 (s a, 3 H), 1,04 (s a, 3 H), 0,97 (s a, 3 H), 0,95 (s a, 3 H).

Ejemplo 82

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

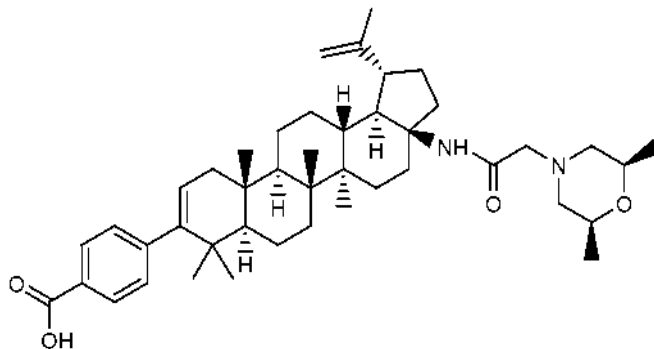


25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 61 % de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,3bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó 1,1-dióxido del ácido 4-tiomorfolinaacético en lugar de clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico en la Etapa 1. CLEM: m/e 704,5 (M+H)⁺, 1,90 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz, 2:1 MeOD:CDCl₃) δ = 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,23 (s a, 1H), 7,21 (s, 2 H), 5,31 (dd, J = 1,7, 6,0 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,29 (d, J = 5,2 Hz, 4 H), 3,24 (d, J = 5,2 Hz, 4 H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,53 (dt, J = 5,5, 10,8 Hz, 1H), 2,47 (dd, J = 8,1, 12,7 Hz, 1H), 2,16 (dd, J = 6,3, 17,2 Hz, 1H), 1,94 -1,78 (m, 3 H), 1,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 1,74 (s, 3 H), 1,62 -1,49 (m, 7 H), 1,47 -1,33 (m, 4 H), 1,31 -1,25 (m, 1H), 1,21 -1,13 (m, 2 H), 1,12 (s, 3 H), 1,07 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 0,97 (s, 3 H), 0,96 (s, 3 H).

35

Ejemplo 83

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)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.



5

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 43 % 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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó ácido [(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]acético en lugar de clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico en la Etapa 1. CLEM: m/e 685,6 (M+H)⁺, 2,48 min (procedimiento 6). RMN ¹H (50 MHz, 1:1 de *CDCl*₃:*MeOD*) δ = 7,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,20 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 5,29 (dd, *J* = 1,5, 6,1 Hz, 1H), 4,75 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 3,89 (dd, *J* = 6,3, 9,0 Hz, 2 H), 3,64 (s a, 1H), 3,24 (s a, 2 H), 2,69 - 2,49 (m, 4 H), 2,39 (dd, *J* = 8,1, 12,4 Hz, 1H), 2,13 (dd, *J* = 6,4, 17,1 Hz, 1H), 1,93 -1,76 (m, 3 H), 1,74 (s a, 1H), 1,72 (s, 3 H), 1,70 -1,66 (m, 1H), 1,60 -1,42 (m, 8 H), 1,42 -1,30 (m, 3 H), 1,25 (d, *J* = 3,1 Hz, 3 H), 1,24 (d, *J* = 2,7 Hz, 3 H), 1,18 -1,11 (m, 2 H), 1,08 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H).

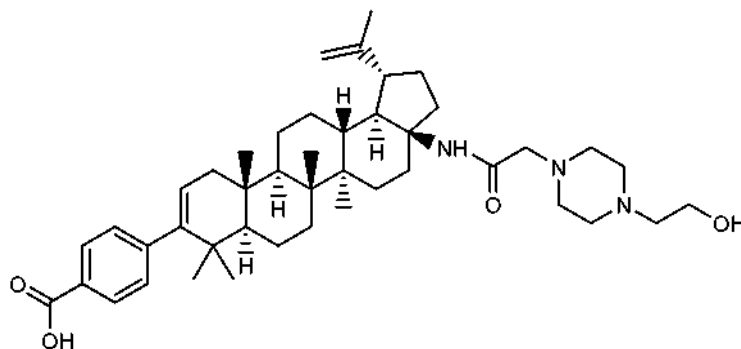
10

15

Ejemplo 84

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

20



25

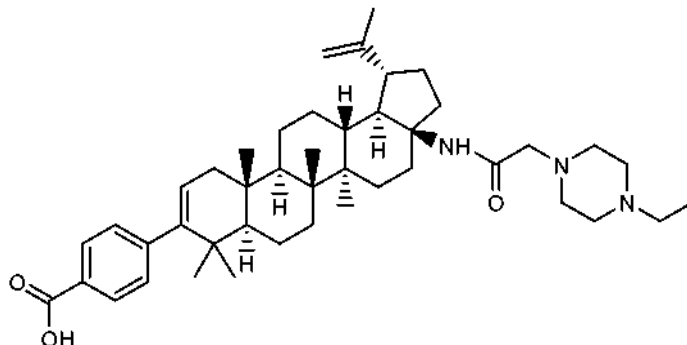
30

35

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 23 % 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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó diclorhidrato del ácido [4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il]-acético en lugar de clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico en la Etapa 1. CLEM: m/e 700,6 (M+H)⁺, 2,03 min (procedimiento 6). RMN ¹H (50 MHz, 1:1 de *CDCl*₃:*MeOD*) δ = 7,92 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 6,96 (s, 1H), 5,30 (dd, *J* = 1,7, 6,0 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,93 - 3,89 (m, 2 H), 3,42 (s a, 2 H), 3,30 - 3,25 (m, 2 H), 3,22 (d, *J* = 4,6 Hz, 2 H), 2,97 (s a, 3 H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,55 - 2,47 (m, 1H), 2,44 (dd, *J* = 8,2, 12,5 Hz, 1H), 2,13 (dd, *J* = 6,4, 17,1 Hz, 1H), 1,91 -1,77 (m, 2 H), 1,75 (s a, 1H), 1,72 (s, 3 H), 1,72 -1,68 (m, 1H), 1,62 -1,31 (m, 11H), 1,30 -1,24 (m, 1H), 1,15 (d, *J* = 13,1 Hz, 2 H), 1,08 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H).

Ejemplo 85

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



5

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 34 % de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,3bR)-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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó ácido 2-(4-etilpiperazin-1-il)acético en lugar de clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico en la Etapa 1. CLEM: m/e 684,6 (M+H)⁺, 2,35 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz, 1:1 de CDCl₃:MeOD) δ = 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 6,90 (s, 1H), 5,29 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,27 - 3,14 (m, 5 H), 2,96 (s a, 3 H), 2,64 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,55 - 2,38 (m, 2 H), 2,13 (dd, J = 6,4, 17,1 Hz, 1H), 1,92 - 1,76 (m, 2 H), 1,74 (s a, 1H), 1,72 (s, 3 H), 1,70 - 1,67 (m, 1H), 1,61 - 1,41 (m, 9 H), 1,37 (t, J = 7,3 Hz, 4 H), 1,35 - 1,31 (m, 1H), 1,29 - 1,23 (m, 1H), 1,18 - 1,12 (m, 2 H), 1,06 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 1,01 (s, 2 H), 0,94 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H).

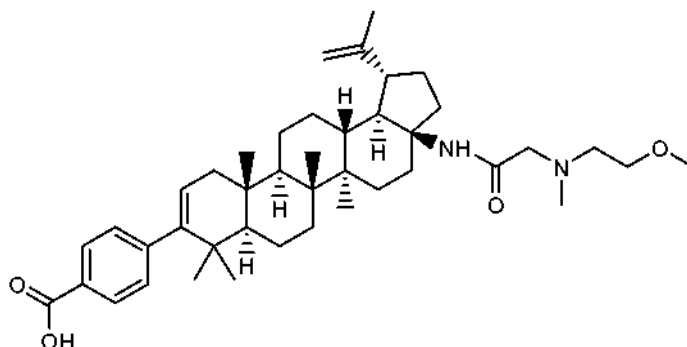
10

15

Ejemplo 86

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((2-metoxietil)(metil)amino)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.

20



25

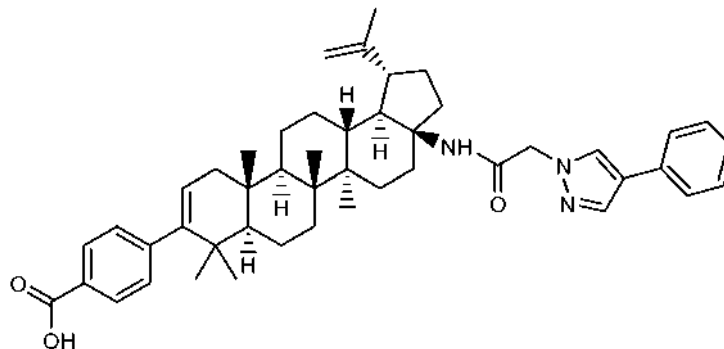
30

35

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 38 % de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,3bR)-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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó N-(2-metoxietil)-N-metilglicina en lugar de clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico en la Etapa 1. CLEM: m/e 659,6 (M+H)⁺, 2,41 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz, 1:1 de CDCl₃:MeOD) δ = 7,92 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,43 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 5,29 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,96 (s a, 2 H), 3,73 (t, J = 4,7 Hz, 2 H), 3,42 (s, 3 H), 3,40 (s a, 2 H), 2,94 (s, 3 H), 2,73 - 2,61 (m, 2 H), 2,36 (dd, J = 8,4, 12,1 Hz, 1H), 2,12 (dd, J = 6,1, 17,1 Hz, 1H), 1,88 (t, J = 11,6 Hz, 2 H), 1,77 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,73 (s a, 1H), 1,71 (s, 3 H), 1,70 - 1,65 (m, 1H), 1,58 - 1,30 (m, 11H), 1,25 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 1,18 - 1,10 (m, 2 H), 1,09 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,94 (s a, 3 H), 0,93 (s a, 3 H).

Ejemplo 87

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



5

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 22 % de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,3bR)-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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó ácido 2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)acético en lugar de clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico en la Etapa 1. CLEM: m/e 714,6 (M+H)⁺, 2,59 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz, 1:1 de CDCl₃:MeOD) δ = 7,91 (d, J = 8,2 Hz, 4 H), 7,67 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 7,40 (s, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,18 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 5,24 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,86 - 4,75 (m, 2 H), 4,59 (s, 1H), 3,37 (s, 3 H), 2,50 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 2,47 - 2,38 (m, 2 H), 1,97 (dd, J = 6,4, 17,1 Hz, 1H), 1,93 - 1,83 (m, 1H), 1,64 (s, 3 H), 1,60 - 1,52 (m, 2 H), 1,50 - 1,37 (m, 4 H), 1,37 - 1,27 (m, 7 H), 1,26 - 1,19 (m, 1H), 1,16 - 1,11 (m, 1H), 1,00 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 0,90 (s, 3 H), 0,89 (s, 6 H), 0,79 (s, 3 H), 0,61 (s, 3 H), 0,49 (dd, J = 4,3, 13,1 Hz, 1H).

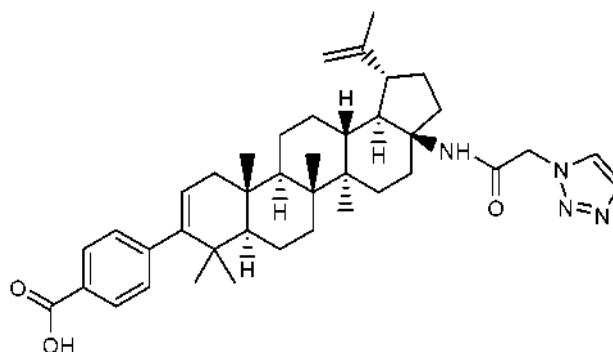
10

15

Ejemplo 88

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

20



25

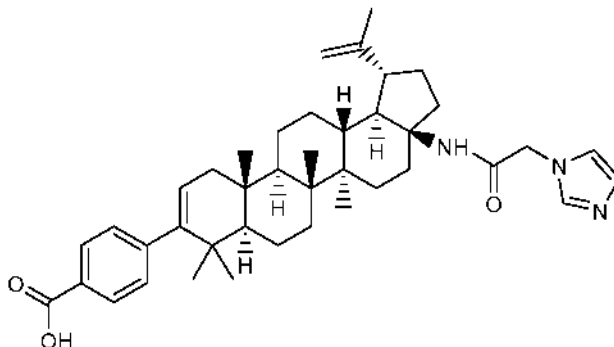
30

35

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 36 % de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,3bR)-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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó clorhidrato del ácido 1H-1,2,3-triazol-1-acético en lugar de clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico en la Etapa 1. CLEM: m/e 639,5 (M+H)⁺, 2,04 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz, 1:1 de CDCl₃:MeOD) δ = 7,94 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,77 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,93 (s, 1H), 5,29 (dd, J = 1,7, 6,3 Hz, 1H), 5,15 (s, 2 H), 4,75 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,64 (s, 1H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,57 - 2,50 (m, 1H), 2,37 (dd, J = 8,1, 12,7 Hz, 1H), 2,12 (dd, J = 6,4, 17,1 Hz, 1H), 1,94 - 1,83 (m, 1H), 1,78 - 1,72 (m, 3 H), 1,70 (s, 3 H), 1,69 - 1,64 (m, 1H), 1,58 - 1,39 (m, 8 H), 1,38 - 1,29 (m, 3 H), 1,24 (dd, J = 3,7, 10,4 Hz, 1H), 1,15 - 1,06 (m, 2 H), 1,02 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 0,93 (s, 3 H).

Ejemplo 89

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



5

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 60 % de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,3bR)-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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó ácido imidazol-1-ilacético se usó en lugar de clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico en la Etapa 1. CLEM: m/e 638,5 (M+H)⁺, 2,05 min (procedimiento 6). RMN ¹H (400 MHz, 1:1 de *CDCl*₃:*MeOD*) δ = 8,88 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 7,47 (ddd, *J* = 1,6, 1,8, 9,7 Hz, 2 H), 7,42 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 5,33 - 5,25 (m, 1H), 5,02 (d, *J* = 5,0 Hz, 2 H), 4,78 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 1,8 Hz, 2 H), 2,72 (dt, *J* = 5,3, 11,0 Hz, 1H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,33 (dd, *J* = 8,2, 12,7 Hz, 1H), 2,13 (dd, *J* = 6,3, 17,1 Hz, 1H), 2,00 - 1,88 (m, 2 H), 1,80 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H), 1,74 (s a, 1H), 1,72 (s, 3 H), 1,71 - 1,67 (m, 1H), 1,60 - 1,32 (m, 11H), 1,30 - 1,22 (m, 1H), 1,19 - 1,13 (m, 1H), 1,12 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 1,02 (s, 2 H), 0,95 (s, 3 H), 0,94 (s a, 3 H).

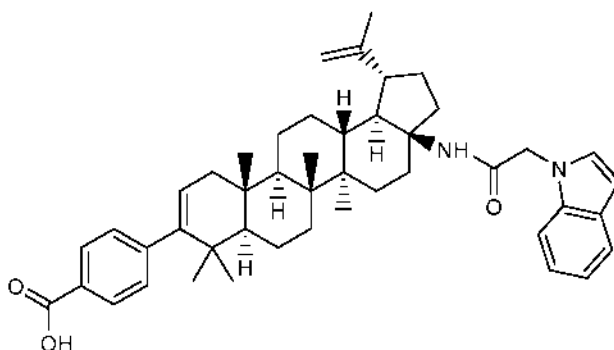
10

15

Ejemplo 90

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

20



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 31 % de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,3bR)-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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó ácido 2-(1H-indol-1-il)acético en lugar de clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico en la Etapa 1. CLEM: m/e 687,6 (M+H)⁺, 2,60 min (procedimiento 6). RMN ¹H (400 MHz, 1:1 de *CDCl*₃:*MeOD*) δ = 7,92 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,72 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 4 H), 6,71 (dd, *J* = 0,8, 3,3 Hz, 1H), 5,27 (dd, *J* = 1,6, 6,1 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,83 (s, 2 H), 4,44 (s, 1H), 4,33 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 2,48 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 2,39 - 2,31 (m, 1H), 2,08 (dd, *J* = 6,4, 17,2 Hz, 1H), 1,64 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 1,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 1,39 (s a, 3 H), 1,37 - 1,23 (m, 6 H), 1,23 - 1,13 (m, 4 H), 1,04 (s a, 1H), 1,00 (s, 4 H), 0,95 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H), 0,87 (s, 3 H), 0,82 (s, 3 H).

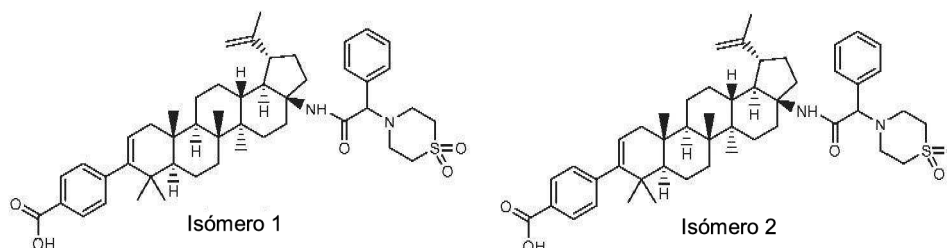
25

30

35

Ejemplo 91 (Isómero 1) y Ejemplo 92 (Isómero 2)

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



5

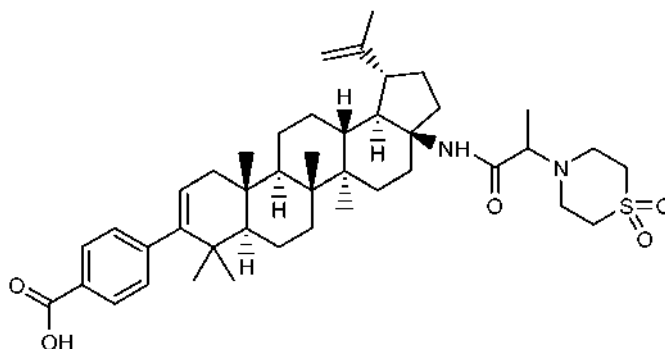
Los compuestos del título se prepararon con un rendimiento del 21 % y del 11 %, respectivamente, de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó ácido 2-(1,1-dioxo-1-lambda-6-4-tiazinan-4-il)-2-fenilacético en lugar de clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico en la Etapa 1. Los dos isómeros formados en la reacción se separaron por HPLC preparativa de fase inversa.

15 Isómero 1: CLEM: m/e 781,6 (M+H)⁺, 2,21 min (procedimiento 6). RMN ¹H (400 MHz, 1:1 *CDCl*₃:*MeOD*) δ = 7,92 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,49 - 7,44 (m, 2 H), 7,43 - 7,36 (m, 3 H), 7,20 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 6,62 (s, 1H), 5,29 (dd, *J* = 1,6, 6,1 Hz, 1H), 4,76 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 4,64 (s a, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,19 - 3,13 (m, 4 H), 3,12 - 3,01 (m, 4 H), 2,57 - 2,48 (m, 2 H), 2,40 (dd, *J* = 8,0, 11,8 Hz, 1H), 2,12 (dd, *J* = 6,3, 17,1 Hz, 1H), 1,76 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H), 1,71 (s a, 1H), 1,70 (s, 3 H), 1,66 (d, *J* = 11,0 Hz, 3 H), 1,50 (d, *J* = 16,3 Hz, 3 H), 1,46 - 1,38 (m, 3 H), 1,38 - 1,09 (m, 9 H), 1,00 (s, 3 H), 0,97 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H), 0,84 (s, 3 H).
 20 Isómero 2: CLEM: m/e 781,6 (M+H)⁺, 2,22 min (procedimiento 6). RMN ¹H (400 MHz, 1:1 de *CDCl*₃:*MeOD*) δ = 7,92 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 7,49 - 7,44 (m, 2 H), 7,43 - 7,34 (m, 3 H), 7,21 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 6,64 (s, 1H), 5,30 (dd, *J* = 1,6, 6,1 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,25 - 2,99 (m, 8 H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,42 (dt, *J* = 5,6, 10,9 Hz, 1H), 2,32 (dd, *J* = 8,3, 12,5 Hz, 1H), 2,15 (dd, *J* = 6,4, 16,9 Hz, 1H), 1,85 - 1,72 (m, 3 H), 1,70 (s, 3 H), 1,61 - 1,23 (m, 14 H), 1,10 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,96 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H).

25

Ejemplo 93

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



30

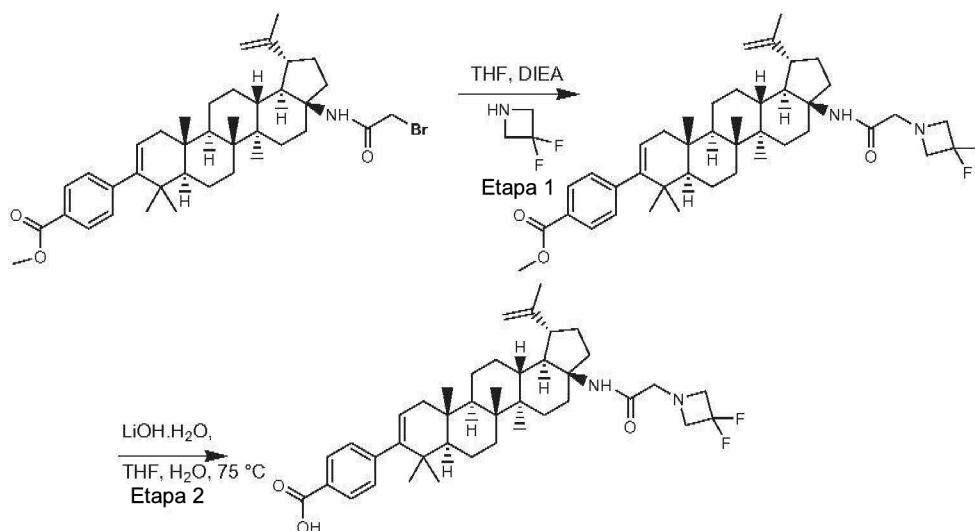
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 44 % de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó ácido 2-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-propiónico se usó en lugar de clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico en la Etapa 1. CLEM: m/e 719,5 (M+H)⁺, 2,03 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz, 1:1 de *CDCl*₃:*MeOD*) δ = 7,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,54 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,9 Hz, 2 H), 5,29

35

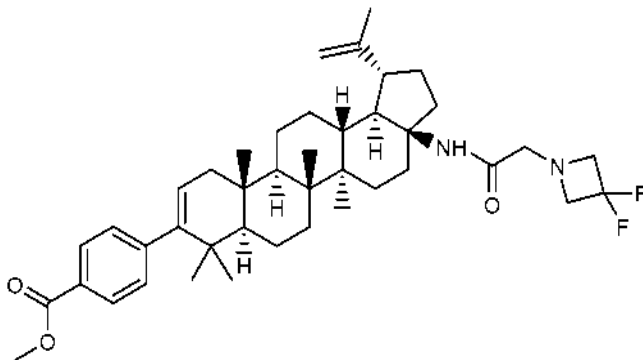
(d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,75 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,66 (s a, 1H), 3,48 - 3,39 (m, 1H), 3,28 - 3,11 (m, 8 H), 2,69 - 2,55 (m, 1H), 2,50 - 2,34 (m, 2 H), 2,13 (dd, $J = 6,1, 17,1$ Hz, 1H), 1,80 (d, $J = 11,6$ Hz, 2 H), 1,72 (s, 6 H), 1,59 - 1,44 (m, 8 H), 1,43 - 1,36 (m, 2 H), 1,33 (dd, $J = 6,9, 14,8$ Hz, 4 H), 1,25 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 1,15 (d, $J = 11,0$ Hz, 2 H), 1,08 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,94 (s a, 6 H).

5 Ejemplo 94

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

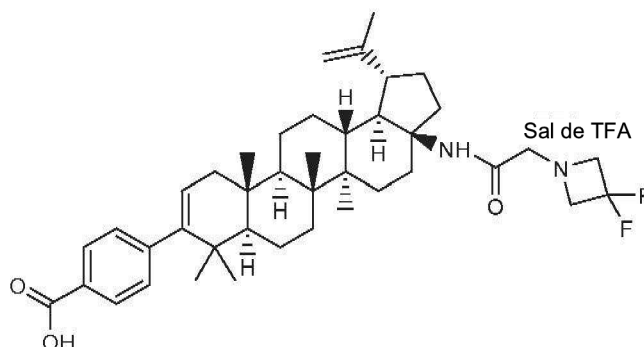


- 10 Etapa 1. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)acetamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo.



- 15 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 (129 mg, 0,194 mmol) en THF (3 ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,338 ml, 1,941 mmol) y 3,3-difluoroazetidina, HCl (126 mg, 0,970 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 160 °C durante 5 h. La mezcla se concentró y el residuo en bruto se disolvió en THF (1,5 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando HPLC prep. procedimiento 3 para dar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(3,3-difluoroazetidín-1-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 (28,8 mg, 0,043 mmol, rendimiento del 21,9 %) en forma de un sólido de color pardo. CL/EM: m/e 677,5 (M+H)⁺, 2,93 min (procedimiento 6).

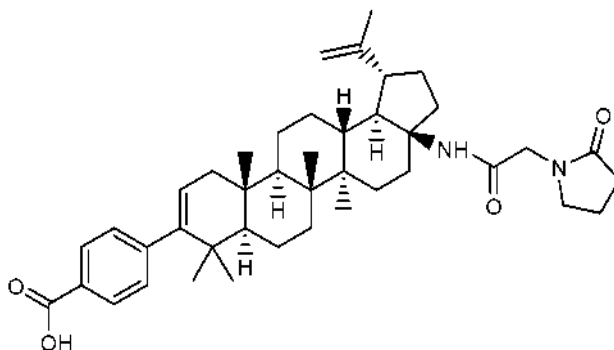
Etapa 2. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)acetamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, TFA.



- 5 A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(3,3-difluoroazetidín-1-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 (28,8 mg, 0,043 mmol) en THF (Volumen: 3 ml) se le añadió una solución de Li.H O.H₂O 0,753 molar (0,340 ml, 0,170 mmol) en H₂O. La reacción se calentó a 75 °C durante 6 h y después se concentró hasta un aceite viscosos de color pardo. El residuo en bruto se disolvió en THF (1,3 ml) y 0,2 ml de HCl
- 10 1 N, se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando prep HPLC procedimiento 3 para dar ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(3,3-difluoroazetidín-1-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 (17,6 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 52,7 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM: m/e 663,7 (M+H)⁺, 2,22 min (procedimiento 2). RMN ¹H (500 MHz, 1:1 de CDCl₃:METANOL-d₄) δ 7,90 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,27 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,88 (t, J=12,5 Hz, 2H), 3,69 - 3,59 (m, 1H), 3,55 - 3,39 (m, 3H), 2,64 - 2,53 (m, 2H), 2,39 (dd, J=12,2, 8,2 Hz, 1H), 2,10 (dd, J=17,1, 6,4 Hz, 1H), 1,93 -1,73 (m, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,67 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 1,58 -1,39 (m, 8H), 1,39 -1,29 (m, 3H), 1,23 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,11 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 1,06 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,92 (s a, 3H), 0,91 (s a, 3H).

Ejemplo 95

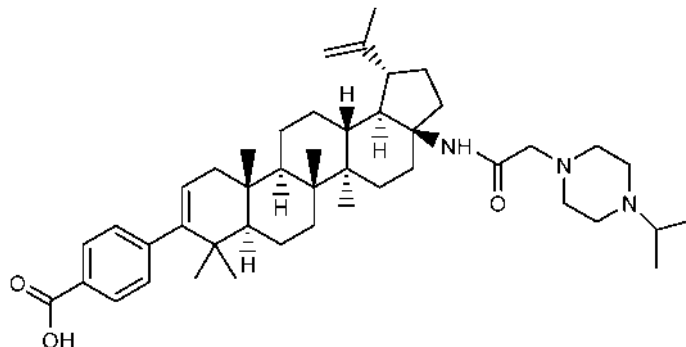
- 20 Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-(2-oxopirrolidín-1-il)acetamido)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



- 25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 14 % 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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó ácido 2-(2-oxopirrolidín-1-il)acético en lugar de clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico en la Etapa 1. CLEM: m/e 655,5 (M+H)⁺, 1,99 min (procedimiento 6). RMN ¹H (50 MHz, 1:1 de CDCl₃:MeOD) δ = 7,92 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,20 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 6,77 (s, 1H), 5,29 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,97 - 3,85 (m, 2 H), 3,58 - 3,51 (m, 2 H), 2,65 - 2,54 (m, 2 H), 2,47 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 2,38 (dd, J = 8,4, 12,5 Hz, 1H), 2,17 - 2,07 (m, 3 H), 1,95 -1,85 (m, 1H), 1,83 -1,74 (m, 2 H), 1,73 (s a, 1H), 1,70 (s, 3 H), 1,68 -1,62 (m, 1H), 1,60 -1,43 (m, 8 H), 1,42 -1,22 (m, 6 H), 1,13 (s a, 1H), 1,09 (s, 3 H), 1,01 (s, 6 H), 0,94 (s, 3 H), 0,93 (s, 3 H).

Ejemplo 96

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



5

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 22 % de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,3bR)-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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó (4-isopropil-piperazin-1-il)-acético en lugar de clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico en la Etapa 1. CLEM: m/e 698,6 (M+H)⁺, 2,64 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz, 1:1 de CDCl₃:MeOD) δ = 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,37 (s a, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 6,34 - 6,03 (m, 1H), 5,29 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,76 (s a, 1H), 4,70 (s a, 1H), 3,95 (s a, 1H), 3,84 - 3,55 (m, 8 H), 3,17 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,64 (d, J = 13,1 Hz, 2 H), 2,39 (dd, J = 8,1, 11,4 Hz, 1H), 2,12 (dd, J = 6,3, 17,2 Hz, 1H), 1,96-1,84 (m, 2 H), 1,79 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,76 -1,65 (m, 5 H), 1,59 -1,40 (m, 14 H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 4 H), 1,29 -1,21 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 1,10 (s a, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 1,01 (s a, 2 H), 0,94 (s a, 3 H), 0,93 (s a, 3 H).

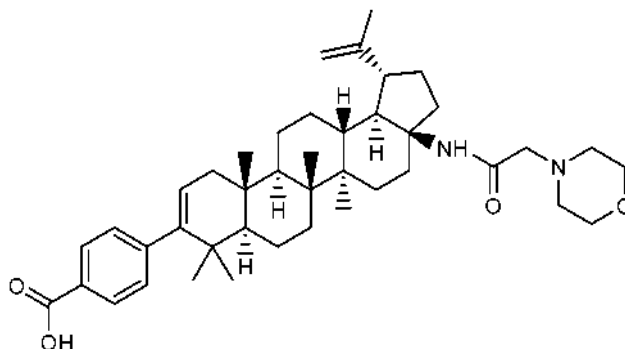
10

15

Ejemplo 97

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

20



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 40 % de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,3bR)-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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó ácido morfolin-4-il-acético en lugar de clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico en la Etapa 1. CLEM: m/e 657,6 (M+H)⁺, 2,20 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz, 1:1 de CDCl₃:MeOD) δ = 7,91 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,48 (s a, 1H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 5,28 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,77 (s a, 1H), 4,12 - 3,79 (m, 6 H), 3,57 - 3,40 (m, 2 H), 3,22 - 3,11 (m, 1H), 2,74 (s a, 1H), 2,65 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,42 - 2,29 (m, 1H), 2,12 (dd, J = 6,1, 17,1 Hz, 1H), 2,03 -1,85 (m, 2 H), 1,79 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,72 (s a, 1H), 1,71 (s, 3 H), 1,69 (s a, 1H), 1,60 -1,30 (m, 12 H), 1,24 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 1,14 (s a, 1H), 1,10 (s a, 4 H), 1,02 (s a, 3 H), 1,00 (s a, 3 H), 0,93 (s a, 3 H), 0,92 (s a, 3 H).

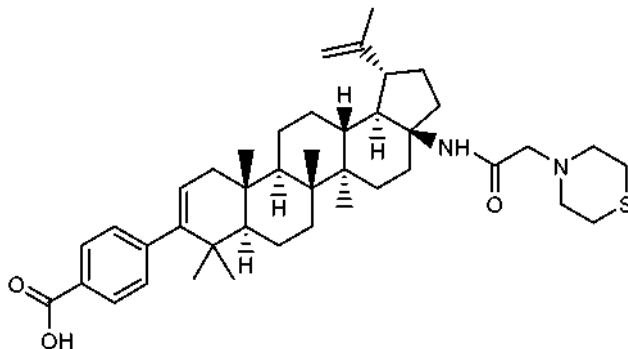
25

30

35

Ejemplo 98

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



5

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 44 % de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,3bR)-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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó ácido 2-tiomorfolinoacético en lugar de clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico en la Etapa 1. CLEM: m/e 671,8 (M-H)⁻, 2,37 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz, 1:1 de CDCl₃:MeOD) δ = 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,47 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 5,29 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,79 - 3,63 (m, 2 H), 3,58 (td, J = 6,5, 12,9 Hz, 1H), 3,47 - 3,35 (m, 3 H), 2,95 (s a, 4 H), 2,68 - 2,57 (m, 2 H), 2,37 (dd, J = 8,4, 12,4 Hz, 1H), 2,13 (dd, J = 6,4, 17,1 Hz, 1H), 1,92 - 1,82 (m, 2 H), 1,81 - 1,76 (m, 1H), 1,73 (s a, 1H), 1,71 (s, 3 H), 1,69-1,64 (m, 1H), 1,60 - 1,31 (m, 12 H), 1,30 - 1,22 (m, 1H), 1,19 - 1,11 (m, 2 H), 1,09 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,94 (s a, 3 H), 0,93 (s a, 3 H).

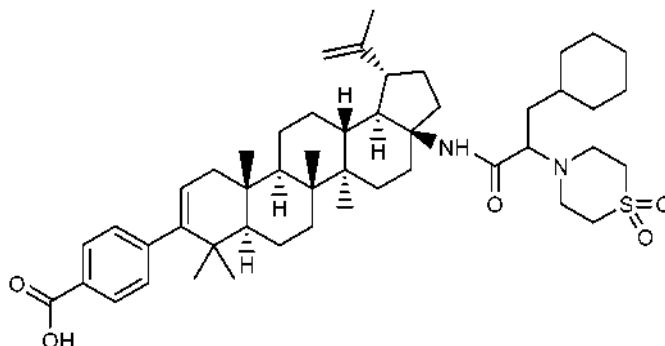
10

15

Ejemplo 99

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

20



25

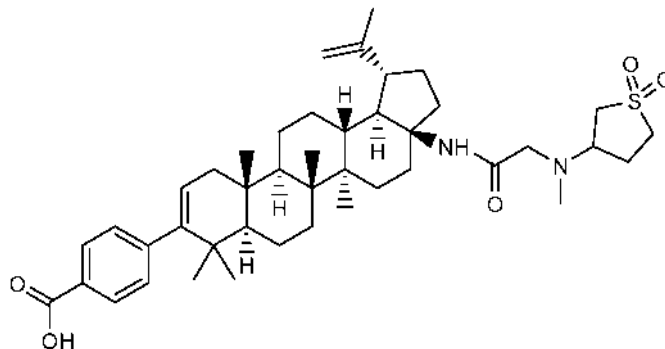
30

35

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 23 % de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,3bR)-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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó ácido 3-ciclohexil-2-(1,1-dioxo-4-tiomorfolinil)propanoico en lugar de clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico en la Etapa 1. CLEM: m/e 801,6 (M+H)⁺, 2,43 min (procedimiento 6). RMN ¹H (50 MHz, 1:1 de CDCl₃:MeOD) δ = 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 6,56 (s, 1H), 5,29 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 3,58 (td, J = 6,6, 13,4 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 5,0, 9,6 Hz, 1H), 3,30 - 3,25 (m, 3 H), 3,24 - 3,15 (m, 2 H), 3,14 - 3,06 (m, 2 H), 2,68 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,56 (dt, J = 5,6, 11,1 Hz, 1H), 2,41 (dd, J = 8,4, 12,7 Hz, 1H), 2,13 (dd, J = 6,3, 17,2 Hz, 1H), 1,92 - 1,75 (m, 5 H), 1,73 (s a, 1H), 1,72 (s, 3 H), 1,70 - 1,64 (m, 4 H), 1,61 - 1,40 (m, 10 H), 1,40 - 1,29 (m, 3 H), 1,28 - 1,11 (m, 7 H), 1,09 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,97 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 0,94 (s a, 3 H), 0,93 (s a, 3 H).

Ejemplo 100

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



5

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 17 % de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,3bR)-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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó *N*-(1,1-dioxidotetrahydro-3-tienil)-*N*-metilglicina en lugar de clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico en la Etapa 1. CLEM: m/e 719,5 (M+H)⁺, 2,00 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃:MeOD) δ = 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 5,29 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,80 (s a, 1H), 3,40 (dd, J = 7,6, 13,4 Hz, 1H), 3,30 - 3,05 (m, 4 H), 2,60 (s a, 1H), 2,57 (d, J = 1,5 Hz, 3 H), 2,55 - 2,41 (m, 3 H), 2,23 (quin, J = 10,6 Hz, 1H), 2,13 (dd, J = 6,1, 17,1 Hz, 1H), 1,91 - 1,76 (m, 2 H), 1,73 (s a, 1H), 1,71 (s, 3 H), 1,70 (s a, 1H), 1,60 - 1,29 (m, 12 H), 1,25 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 1,21 - 1,11 (m, 3 H), 1,09 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 0,93 (s a, 3 H).

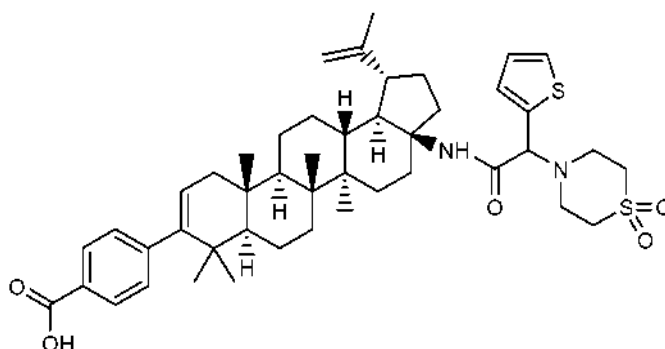
10

15

Ejemplo 101

Preparación de ácido benzoico, 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[3-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)-1-oxo-3-(2-tienil)propil]amino]-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metiletenil)-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo.

20



25

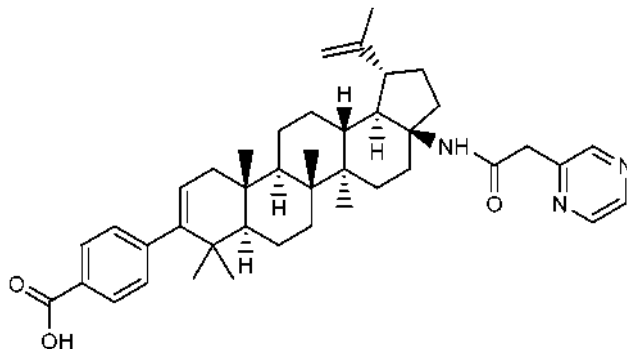
30

35

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 39 % de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,3bR)-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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó ácido 3-(1,1-dioxo-1λ6,4-tiazinan-4-il)-3-(2-tienil)propanoico en lugar de clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico en la Etapa 1. CLEM: m/e 801,6 (M+H)⁺, 2,16 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz, 1:1 de CDCl₃:MeOD) δ = 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,05 - 6,91 (m, 2 H), 6,59 (s, 1H), 5,29 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,60 - 4,52 (m, 2 H), 3,18 - 3,05 (m, 6 H), 3,04 - 2,93 (m, 2 H), 2,91 - 2,72 (m, 2 H), 2,68 - 2,49 (m, 2 H), 2,48 - 2,40 (m, 1H), 2,27 (dd, J = 8,5, 11,9 Hz, 1H), 2,12 (dd, J = 4,9, 17,1 Hz, 1H), 1,93 - 1,72 (m, 3 H), 1,69 (d, J = 7,9 Hz, 3 H), 1,64 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,61 - 1,38 (m, 8 H), 1,37 - 1,19 (m, 5 H), 1,13 (s a, 1H), 1,11 (s a, 15 H), 1,10 (s a, 2 H), 1,02 (s a, 1H), 1,01 (s a, 2 H), 1,01 (s a, 1H), 1,00 (s a, 2 H), 0,95 (s a, 1H), 0,95 (s a, 2 H), 0,93 (s, 3 H).

Ejemplo 102

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



5

10

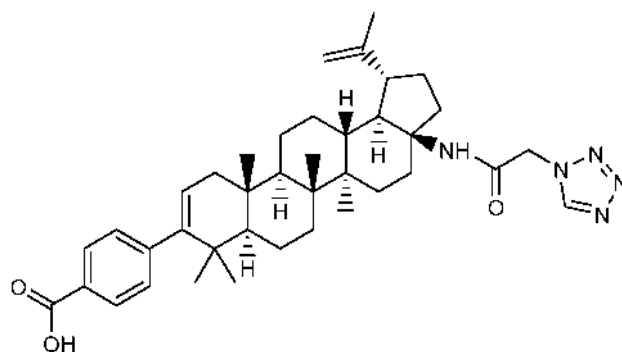
15

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 14 % 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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó ácido 2-pirazinacético en lugar de clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico en la Etapa 1. CLEM: m/e 650,6 (M+H)⁺, 2,12 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz, 1:1 de *CDCl*₃:*MeOD*) δ = 8,68 - 8,50 (m, 3 H), 7,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,20 (d, *J* = 8,2 Hz, 3 H), 5,29 (dd, *J* = 1,7, 6,0 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 3,79 (c, *J* = 14,3 Hz, 2 H), 2,66 - 2,53 (m, 2 H), 2,42 - 2,31 (m, 1H), 2,12 (dd, *J* = 6,4, 17,1 Hz, 1H), 1,91 - 1,74 (m, 3 H), 1,72 (s a, 1H), 1,71 (s, 2 H), 1,67 (d, *J* = 11,9 Hz, 2 H), 1,57 - 1,18 (m, 13 H), 1,17 - 1,02 (m, 3 H), 1,00 (s a, 3 H), 1,00 (s a, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 0,92 (s a, 3 H), 0,92 (s a, 3 H).

Ejemplo 103

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

20



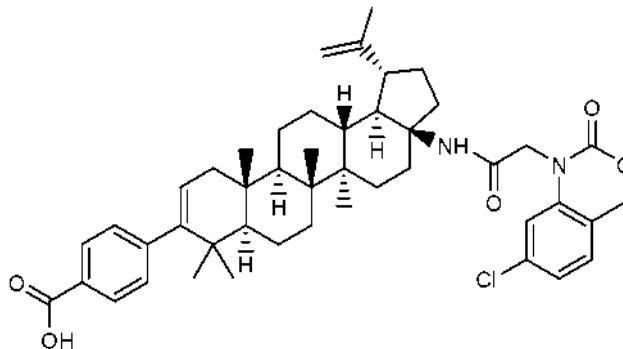
25

30

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 33 % 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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó ácido 1-H-tetrazol-1-acético en lugar de clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico en la Etapa 1. CLEM: m/e 638,7 (M-H)⁻, 1,98 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz, 1:1 de *CDCl*₃:*MeOD*) δ = 9,10 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,39 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 5,30 (dd, *J* = 1,5, 6,1 Hz, 1H), 5,27 (d, *J* = 1,5 Hz, 2 H), 4,78 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 2,71 (dt, *J* = 5,2, 11,1 Hz, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,34 (dd, *J* = 8,1, 12,7 Hz, 1H), 2,13 (dd, *J* = 6,4, 17,1 Hz, 1H), 2,00 - 1,86 (m, 2 H), 1,80 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 1,74 (s a, 1H), 1,72 (s, 3 H), 1,71 - 1,66 (m, 1H), 1,62 - 1,30 (m, 11H), 1,29 - 1,22 (m, 1H), 1,20 - 1,14 (m, 1H), 1,12 (s, 3 H), 1,10 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 1,03 (s, 6 H), 0,95 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H).

Ejemplo 104

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(7-cloro-2-oxo-2,4-dihidro-1H-benzo[d][1,3]oxazin-1-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.



5

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 36 % de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,3bR)-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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó ácido 2-(6-cloro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)acético se usó en lugar de clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico en la Etapa 1. CLEM: m/e 653,5 (M+H)⁺, 2,29 min (procedimiento 6). RMN ¹H (50 MHz, 1:1 de CDCl₃:MeOD) δ = 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,05 - 7,01 (m, 1H), 7,01 - 6,97 (m, 2 H), 6,83 (s, 1H), 5,29 (dd, J = 1,7, 6,3 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 1,2 Hz, 2 H), 4,66 (s a, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,57 - 4,50 (m, 1H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,51 - 2,34 (m, 2 H), 2,13 (dd, J = 6,4, 17,1 Hz, 1H), 1,96 - 1,85 (m, 1H), 1,83 - 1,72 (m, 3 H), 1,70 (s, 3 H), 1,69 - 1,64 (m, 1H), 1,63 - 1,55 (m, 2 H), 1,54 - 1,45 (m, 4 H), 1,45 - 1,30 (m, 5 H), 1,30 - 1,23 (m, 1H), 1,18 - 1,12 (m, 2 H), 1,10 (s, 3 H), 1,02 (s, 6 H), 0,95 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H).

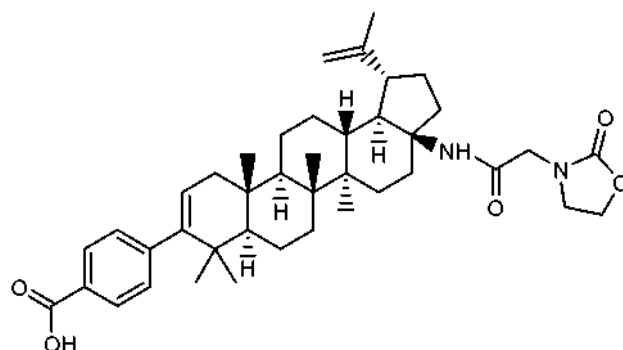
10

15

Ejemplo 105

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

20



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 29 % de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,3bR)-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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó ácido 2-(2-oxooxazolidin-3-il)acético se usó en lugar de clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico en la Etapa 1. CLEM: m/e 657,5 (M+H)⁺, 1,97 min (procedimiento 6). RMN ¹H (50 MHz, 1:1 de CDCl₃:MeOD) δ = 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,82 (s, 1H), 5,29 (dd, J = 1,7, 6,3 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,64 (s, 2 H), 4,43 (dt, J = 1,7, 8,2 Hz, 2 H), 3,98 - 3,84 (m, 2 H), 3,74 (t, J = 8,1 Hz, 2 H), 2,69 - 2,56 (m, 2 H), 2,40 (dd, J = 8,1, 12,4 Hz, 1H), 2,13 (dd, J = 6,4, 17,1 Hz, 1H), 1,98 - 1,81 (m, 2 H), 1,81 - 1,75 (m, 1H), 1,73 (s a, 1H), 1,71 (s, 3 H), 1,70 - 1,65 (m, 1H), 1,61 - 1,43 (m, 7 H), 1,42 - 1,29 (m, 4 H), 1,29 - 1,21 (m, 2 H), 1,16 - 1,12 (m, 1H), 1,10 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H).

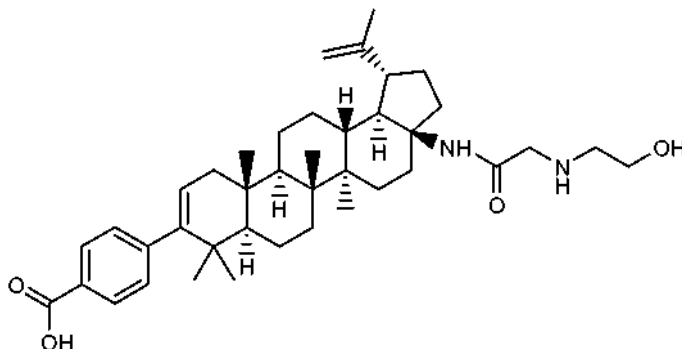
25

30

35

Ejemplo 106

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



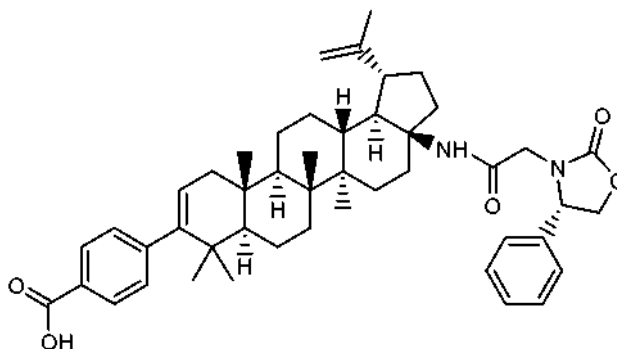
5

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 14 % como un subproducto durante la preparación anteriormente descrita del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-(2-oxooxazolidin-3-il)acetamido)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico. CLEM: m/e 631,5 (M+H)⁺, 1,94 min (procedimiento 6). RMN ¹H (50 MHz, 1:1 de CDCl₃:MeOD) δ = 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 5,29 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,87 - 3,75 (m, 4 H), 3,17 - 3,12 (m, 2H), 2,73 - 2,62 (m, 2H), 2,37 (dd, J = 8,4, 12,1 Hz, 1H), 2,13 (dd, J = 6,3, 17,2 Hz, 1H), 2,16 - 2,09 (m, 1H), 1,95 - 1,85 (m, 2 H), 1,79 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,74 (s a, 1H), 1,72 (s, 3 H), 1,71 - 1,66 (m, 1H), 1,58 - 1,47 (m, 6 H), 1,47 - 1,32 (m, 5 H), 1,30 - 1,23 (m, 1H), 1,16-1,11 (m, 2 H), 1,10 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H), 0,94 (s a, 3 H).

10

Ejemplo 107

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

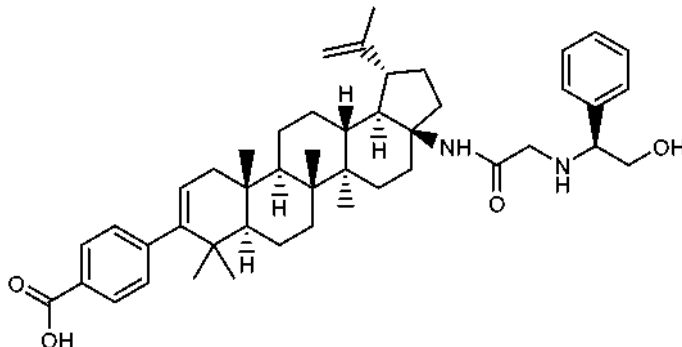


20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 30 % de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó ácido (S)-(+)-2-oxo-4-fenil-3-oxazolidin-acético en lugar de clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico en la Etapa 1. CLEM: m/e 733,5 (M+H)⁺, 2,25 min (procedimiento 6). RMN ¹H (400 MHz, 1:1 CDCl₃:MeOD) δ = 7,92 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,47 - 7,39 (m, 3 H), 7,37 - 7,32 (m, 2 H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 6,60 (s, 1H), 5,28 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,04 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 4,75 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,61 (s a, 1H), 4,25 - 4,19 (m, 1H), 4,04 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 2,65 - 2,59 (m, 1H), 2,47 (dt, J = 4,8, 11,0 Hz, 1H), 2,37 (dd, J = 8,2, 11,7 Hz, 1H), 2,11 (dd, J = 6,3, 17,1 Hz, 1H), 1,84 - 1,70 (m, 4 H), 1,69 (s, 3 H), 1,66 - 1,59 (m, 1H), 1,58 - 1,40 (m, 7 H), 1,39 - 1,22 (m, 6 H), 1,09 (s a, 1H), 1,07 (s, 3 H), 1,00 (s, 6 H), 0,95 (s, 3 H), 0,94 (s a, 3 H).

30

Ejemplo 108

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



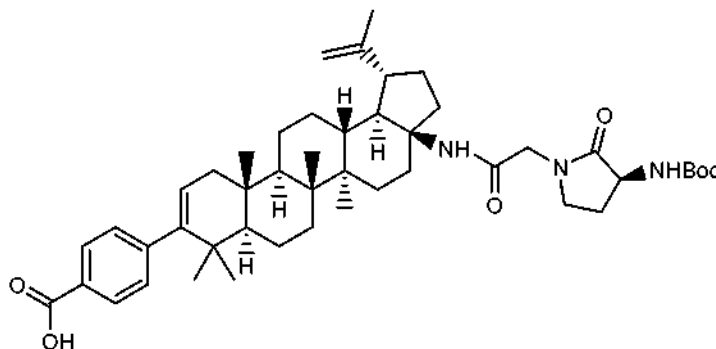
5

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 8 % como un subproducto durante la preparación anteriormente descrita del ácido de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-((S)-2-oxo-4-feniloxazolidin-3-il)acetamido)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico. CLEM: m/e 707,5 (M+H)⁺, 2,18 min (procedimiento 6). RMN ¹H (400 MHz, 1:1 de CDCl₃:MeOD) δ = 7,92 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,49 - 7,45 (m, 3 H), 7,45 - 7,40 (m, 2 H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 5,28 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,62 (s a, 2 H), 4,35 (dd, J = 4,9, 7,7 Hz, 1H), 4,04 - 3,90 (m, 2 H), 3,72 - 3,55 (m, 2 H), 2,60 - 2,50 (m, 2 H), 2,36 (dd, J = 8,5, 12,0 Hz, 1H), 2,10 (dd, J = 6,4, 17,2 Hz, 1H), 1,91 - 1,75 (m, 2 H), 1,73 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 1,69 (s, 3 H), 1,65 - 1,60 (m, 1H), 1,50 - 1,37 (m, 6 H), 1,37 - 1,19 (m, 7 H), 1,07 (d, J = 18,6 Hz, 3 H), 0,99 (s, 6 H), 0,97 (s, 3 H), 0,94 (s a, 3 H), 0,94 (s a, 3 H).

10

Ejemplo 109

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((S)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-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.



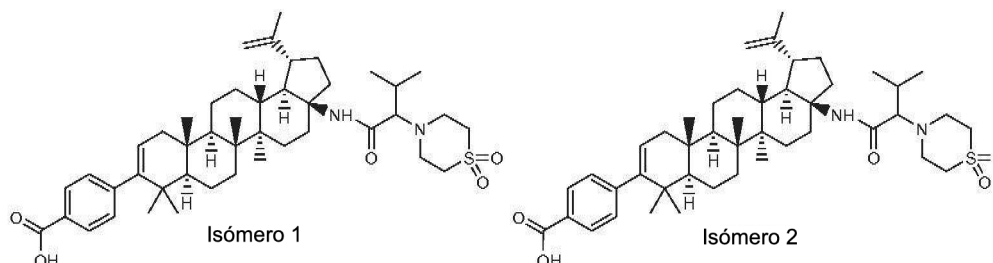
20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 34 % de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó ácido (S)-2-(3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)acético en lugar de clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico en la Etapa 1. CLEM: m/e 770,6 (M+H)⁺, 2,07 min (procedimiento 6). RMN ¹H (400 MHz, 1:1 de CDCl₃:MeOD) δ = 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 6,83 - 6,60 (m, 1H), 5,29 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,63 (s a, 1H), 4,32 - 4,16 (m, 1H), 4,07 - 3,84 (m, 2 H), 3,44 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,70 - 2,56 (m, 2 H), 2,55 - 2,44 (m, 1H), 2,43 - 2,31 (m, 1H), 2,13 (dd, J = 6,3, 17,1 Hz, 1H), 2,08 - 1,95 (m, 1H), 1,94 - 1,82 (m, 2 H), 1,81 - 1,73 (m, 2 H), 1,71 (s, 3 H), 1,68 - 1,62 (m, 1H), 1,61 - 1,48 (m, 6 H), 1,46 (s, 9 H), 1,43 - 1,22 (m, 6 H), 1,13 (s a, 1H), 1,10 (d, J = 3,8 Hz, 3 H), 1,02 (s, 6 H), 0,95 (s a, 3 H), 0,94 (s a, 3 H).

25

30

Ejemplo 110 (Isómero 1) y Ejemplo 111 (Isómero 2)

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



5

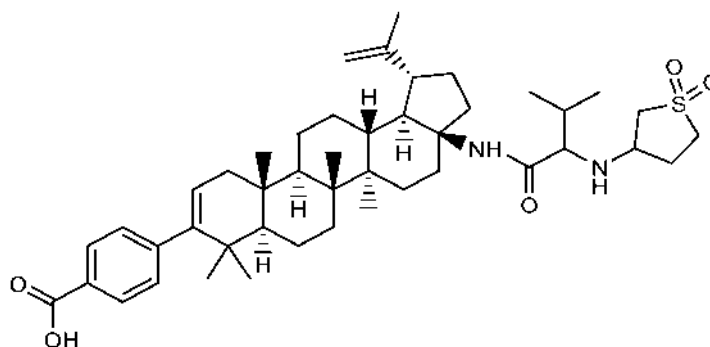
Los compuestos del título se prepararon con un rendimiento del 9 % cada uno a partir de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó ácido 2-(1,1-dioxo-1-lambda-6,4-tiazinan-4-il)3-metilbutanoico (91 mg, 0,388 mmol) en lugar de clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico en la Etapa 1. Los dos isómeros formados en la reacción se separaron por HPLC preparativa de fase inversa.

15 Isómero 1: CLEM: m/e 747,5 (M+H)⁺, 2,23 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz, 1:1 de CDCl₃:MeOD) δ = 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,42 (s, 1H), 5,29 (dd, J = 1,5, 6,1 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,64 (s a, 1H), 3,31 - 3,23 (m, 2 H), 3,16 - 3,07 (m, 4 H), 3,06 - 2,97 (m, 2 H), 2,84 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,77 - 2,71 (m, 1H), 2,63 (dt, J = 5,5, 11,1 Hz, 1H), 2,42 (dd, J = 8,2, 12,5 Hz, 1H), 2,12 (dd, J = 6,4, 17,1 Hz, 1H), 2,03 (cd, J = 6,5, 16,9 Hz, 1H), 1,91 -1,81 (m, 2 H), 1,78 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,73 (s a, 1H), 1,71 (s, 3 H), 1,68 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 1,62 (dd, J = 3,4, 13,4 Hz, 1H), 1,57 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 1,51 (s a, 3 H), 1,47 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,44 -1,28 (m, 5 H), 1,28 -1,23 (m, 2 H), 1,18 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 1,11 (dd, J = 4,0, 12,8 Hz, 1H), 1,08 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 1,01 (s, 4 H), 0,99 (s, 2 H), 0,94 (s, 3 H), 0,94 (s a, 3 H), 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3 H).

20 Isómero 2: CLEM: m/e 747,5 (M+H)⁺, 2,29 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz, 1:1 de CDCl₃:MeOD) δ = 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 6,40 (s, 1H), 5,29 (dd, J = 1,5, 6,1 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,77 - 3,72 (m, 1H), 3,23 - 3,14 (m, 2 H), 3,13 - 3,06 (m, 4 H), 3,05 - 2,99 (m, 2 H), 2,80 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,74 - 2,67 (m, 1H), 2,61 (dt, J = 5,3, 11,1 Hz, 1H), 2,49 (dd, J = 8,4, 12,7 Hz, 1H), 2,12 (dd, J = 6,4, 17,1 Hz, 1H), 2,08 - 2,01 (m, 1H), 1,99 -1,91 (m, 1H), 1,88 (ddd, J = 3,1, 3,3, 6,8 Hz, 1H), 1,86 -1,82 (m, 1H), 1,78 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,72 (s a, 1H), 1,71 (s, 3 H), 1,69 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 1,67 -1,63 (m, 1H), 1,61 -1,53 (m, 2 H), 1,51 (s a, 1H), 1,48 (s a, 2 H), 1,47 -1,41 (m, 2 H), 1,12 (dd, J = 3,4, 13,4 Hz, 2 H), 1,07 (s, 3 H), 1,01 (s a, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 0,97 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 0,93 (s, 3 H), 0,93 (s, 3 H).

Ejemplo 112

Preparación de ácido benzoico, 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metiletenil)-3a-[[3-metil-1-oxo-2-[(tetrahidro-1,1-dioxido-3-tienil)amino]butil]amino]-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il].



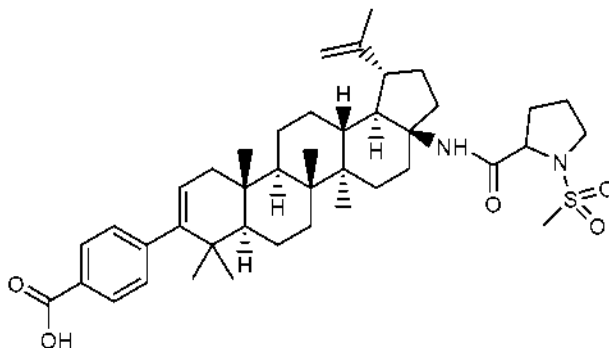
35

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 30 % 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-

5 octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó ácido 2-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ6-tiofeno-3-il-amino)-3-metilbutírico en lugar de clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico en la Etapa 1. CLEM: m/e 747,5 (M+H)⁺, 2,09 min (procedimiento 6). RMN ¹H (50 MHz, 1:1 de CDCl₃:MeOD) δ = 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,25 (s a, 1H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 5,28 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,65 (s a, 1H), 3,73 (ddd, J = 6,6, 6,7, 9,3 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 7,2, 13,3 Hz, 1H), 3,41 (dt, J = 4,1, 8,6 Hz, 1H), 3,27 (s a, 1H), 3,17 - 3,07 (m, 1H), 2,75 - 2,63 (m, 2 H), 2,59 (dd, J = 7,2, 13,0 Hz, 1H), 2,43 (dd, J = 8,5, 12,2 Hz, 1H), 2,35 (dd, J = 8,9, 12,8 Hz, 1H), 2,25 - 2,16 (m, 1H), 2,12 (dd, J = 6,3, 17,2 Hz, 1H), 1,91 - 1,76 (m, 3 H), 1,74 (s a, 1H), 1,71 (s, 3 H), 1,69 (s a, 1H), 1,58 - 1,47 (m, 6 H), 1,46 - 1,35 (m, 4 H), 1,35 - 1,28 (m, 1H), 1,25 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 1,18 - 1,12 (m, 2 H), 1,10 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 1,08 (s, 3 H), 1,06 (d, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 0,93 (s, 3 H), 0,93 (s a, 3 H).

Ejemplo 113

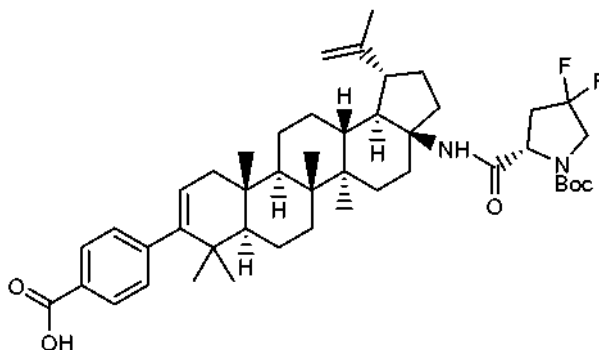
15 Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(1-(metilsulfonyl)pirrolidin-2-carboxamido)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 17 % de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,3bR)-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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó ácido 1-(metilsulfonyl)pirrolidin-2-carboxílico en lugar de clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico en la Etapa 1. CLEM: m/e 705,5 (M+H)⁺, 2,04 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz, 1:1 de CDCl₃:MeOD) δ = 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 6,88 (s, 1H), 5,29 (dd, J = 1,5, 6,1 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 3,1, 8,8 Hz, 1H), 3,60 (ddd, J = 3,5, 7,0, 10,2 Hz, 1H), 3,40 (dt, J = 6,4, 9,6 Hz, 1H), 2,96 (s, 3 H), 2,62 - 2,52 (m, 2 H), 2,42 (dd, J = 8,2, 11,6 Hz, 1H), 2,31 (dddd, J = 3,2, 3,4, 6,4, 9,7 Hz, 1H), 2,21 - 2,16 (m, 1H), 2,16 - 2,10 (m, 1H), 2,03 (tdd, J = 3,2, 6,6, 13,0 Hz, 1H), 1,99 - 1,89 (m, 2 H), 1,82 - 1,75 (m, 1H), 1,75 - 1,72 (m, 1H), 1,70 (s, 3 H), 1,69 - 1,66 (m, 1H), 1,58 - 1,46 (m, 6 H), 1,46 - 1,29 (m, 5 H), 1,28 - 1,22 (m, 1H), 1,14 (d, J = 13,1 Hz, 2 H), 1,09 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,93 (s, 6 H).

Ejemplo 114

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

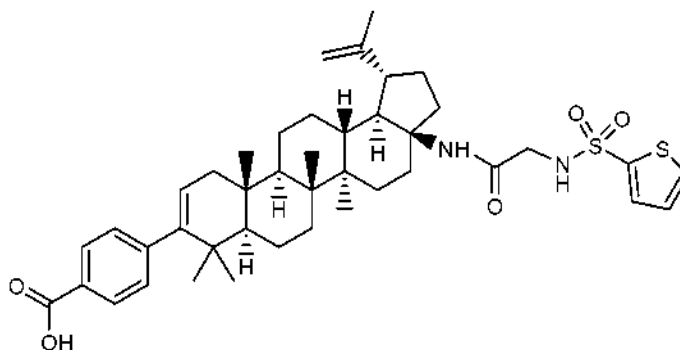


35

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 29 % de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,3bR)-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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó ácido (S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxílico en lugar de clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico en la Etapa 1. CLEM: m/e 763,5 (M+H)⁺, 2,55 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz, 1:1 de CDCl₃:MeOD) δ = 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,46 (s a, 1H), 5,29 (dd, J = 1,7, 6,3 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,63 (s a, 1H), 4,50 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,84 (s a, 1H), 3,72 (td, J = 6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,84 (s a, 1H), 2,55 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,51 - 2,37 (m, 2 H), 2,12 (dd, J = 6,4, 17,1 Hz, 1H), 1,96 (s a, 1H), 1,73 (s a, 1H), 1,70 (s, 4 H), 1,61 (s a, 2 H), 1,56 (s a, 9 H), 1,53 - 1,45 (m, 5 H), 1,45 - 1,37 (m, 3 H), 1,36 - 1,29 (m, 2 H), 1,28 - 1,23 (m, 1H), 1,17 - 1,09 (m, 2 H), 1,08 (s, 3 H), 1,02 (s, 6 H), 0,94 (s, 3 H).

Ejemplo 115

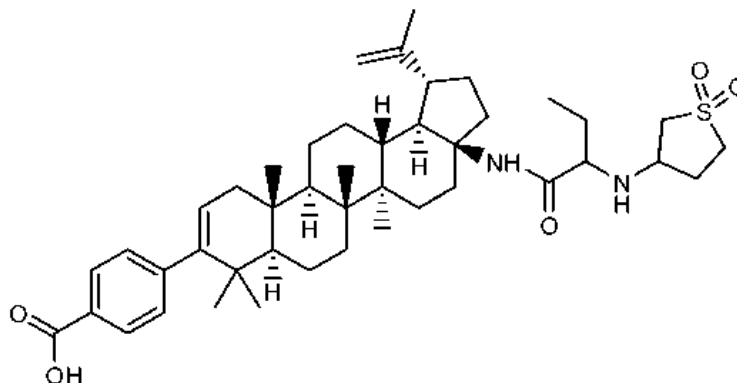
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(2-(tiofeno-2-sulfonamido)acetamido)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 31 % de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,3bR)-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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó ácido 2-(tiofeno-2-sulfonamido)acético en lugar de clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico en la Etapa 1. CLEM: m/e 733,6 (M+H)⁺, 2,06 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz, 1:1 de CDCl₃:MeOD) δ = 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,73 (dd, J = 1,4, 5,0 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 1,2, 3,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,16 (dd, J = 3,8, 5,0 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,32 - 5,26 (m, 1H), 4,78 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,58 - 3,45 (m, 2 H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,56 - 2,50 (m, 1H), 2,42 (dd, J = 8,2, 12,2 Hz, 1H), 2,13 (dd, J = 6,3, 17,2 Hz, 1H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 1,87 - 1,76 (m, 2 H), 1,73 (s a, 1H), 1,72 (s, 3 H), 1,70 - 1,66 (m, 1H), 1,63 - 1,53 (m, 3 H), 1,53 - 1,46 (m, 4 H), 1,45 - 1,37 (m, 3 H), 1,37 - 1,30 (m, 2 H), 1,28 - 1,22 (m, 1H), 1,14 (s, 3 H), 1,10 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 1,03 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 0,94 (s a, 3 H).

Ejemplo 116

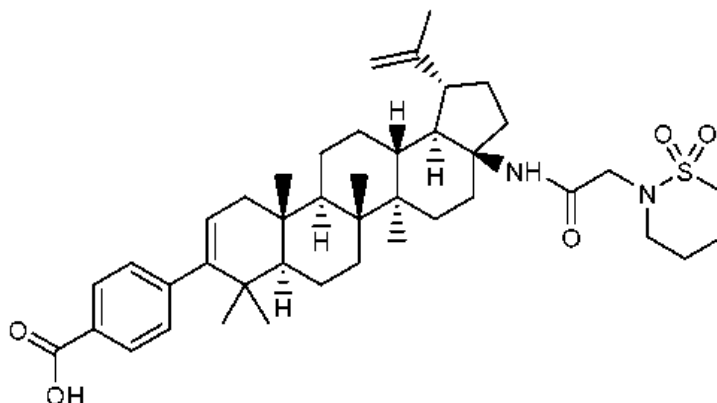
Preparación de ácido benzoico, 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metiletetil)-3a-[[1-oxo-2-[(tetrahidro-1,1-dioxido-3-tienil)amino]butil]amino]-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il].



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 9 % 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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó ácido 2-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ6-tiofeno-3-il-amino)-butírico en lugar de clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico en la Etapa 1. CLEM: m/e 733,6 (M+H)⁺, 2,00 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz 1:1 de CDCl₃:MeOD) δ = 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,38 (s a, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 5,29 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,77 (s a, 1H), 3,51 - 3,36 (m, 2 H), 3,22 - 3,09 (m, 2 H), 2,65 (d, J = 15,9 Hz, 3 H), 2,37 (s a, 2 H), 2,13 (dd, J = 6,4, 17,4 Hz, 1H), 1,96 - 1,77 (m, 5 H), 1,73 (s a, 1H), 1,73 (s, 3 H), 1,72 - 1,67 (m, 1H), 1,61 - 1,52 (m, 2 H), 1,50 (d, J = 2,1 Hz, 3 H), 1,48 - 1,30 (m, 6 H), 1,29 - 1,23 (m, 1H), 1,22 - 1,14 (m, 2 H), 1,12 (s, 2 H), 1,09 (d, J = 1,8 Hz, 2 H), 1,08 - 1,05 (m, 1H), 1,04 (d, J = 1,8 Hz, 4 H), 1,03 (d, J = 4,0 Hz, 4 H), 0,95 (s a, 3 H), 0,94 (s a, 3 H).

Ejemplo 117

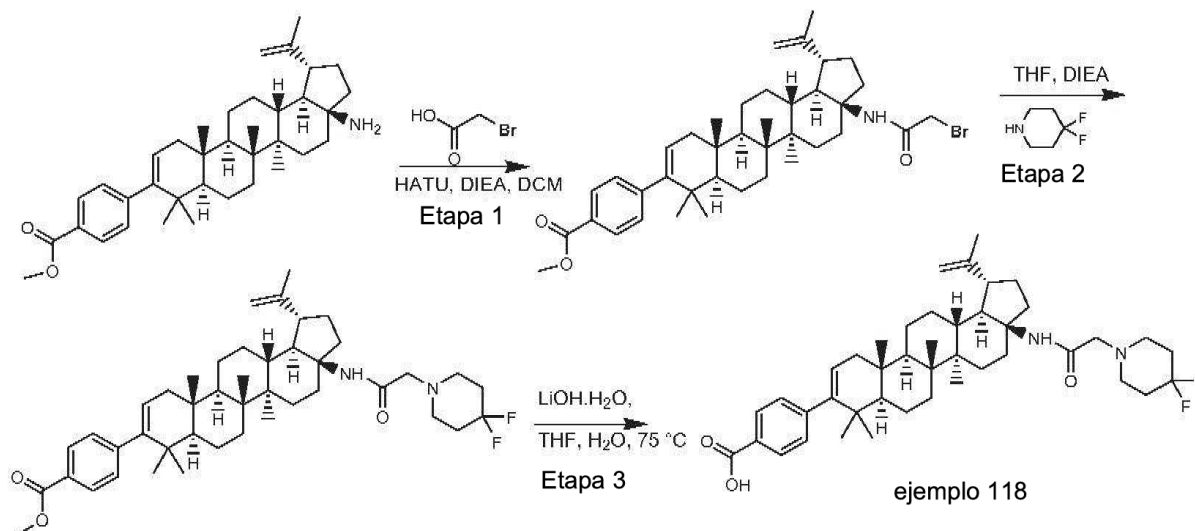
Preparación de ácido benzoico, 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metiletienil)-3a-[[tetrahydro-1,1-dioxido-2H-1,2-tiazin-2-il)acetil]amino]-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il].



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 13 % 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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó ácido (1,1-dioxo-1,6-[1,2]tiazinan-2-il)acético en lugar de clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)propiónico en la Etapa 1. CLEM: m/e 705,5 (M+H)⁺, 2,01 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ = 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,83 (s, 1H), 5,32 - 5,26 (m, 1H), 4,77 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,83 - 3,72 (m, 2 H), 3,63 - 3,46 (m, 2 H), 3,37 (s, 2 H), 3,21 - 3,11 (m, 2 H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,53-2,50 (m, 1H), 2,49 - 2,41 (m, 1H), 2,32 - 2,23 (m, 2 H), 2,13 (dd, J = 6,6, 17,2 Hz, 1H), 1,99 - 1,87 (m, 1H), 1,78 (s a, 1H), 1,77 - 1,73 (m, 3 H), 1,72 (s, 3 H), 1,71 - 1,67 (m, 1H), 1,62 - 1,51 (m, 3 H), 1,48 (d, J = 5,2 Hz, 3 H), 1,46 - 1,31 (m, 5 H), 1,28 - 1,23 (m, 1H), 1,14 (d, J = 13,4 Hz, 2 H), 1,11 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H).

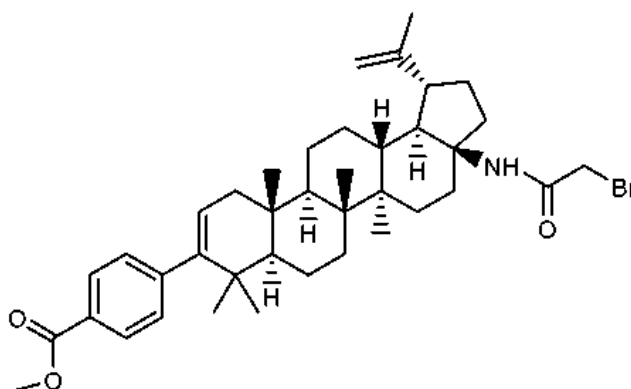
Ejemplo 118

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



5

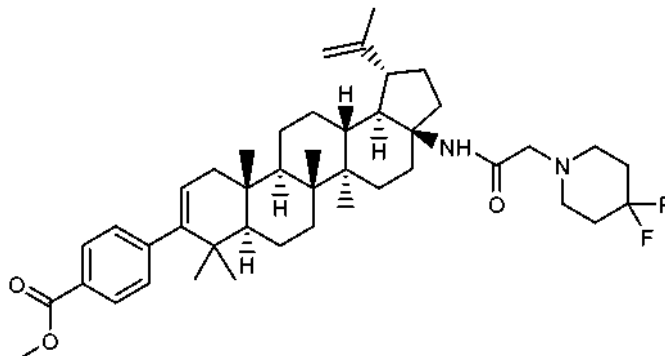
Etapa 1. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-bromoacetamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo.



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-il)-2,3,3a,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 le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,484 ml, 2,78 mmol), ácido bromoacético (106 mg, 0,764 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5- β]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (317 mg, 0,833 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 h. Después, la reacción se concentró y el residuo en bruto se disolvió en THF (3,0 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando HPLC procedimiento 3 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, 0,224 mmol, rendimiento del 32,3 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 664,6 (M+H)⁺, 2,41 min (procedimiento 6).

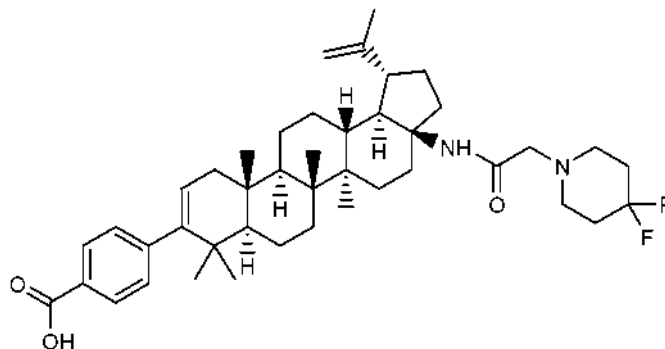
20

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



- 5 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 (30 mg, 0,045 mmol) en THF (3 ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,039 ml, 0,226 mmol) y 4,4-difluoropiperidina, HCl (21,34 mg, 0,135 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 h. Se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,078 ml, 0,452 mmol) y 4,4-difluoropiperidina, HCl (40 mg, 0,354 mmol) adicionales y la mezcla se calentó a 150 °C en un microondas durante 7,5 h. La mezcla se concentró hasta un aceite viscoso de color pardo. El residuo en bruto se disolvió en THF (1,5 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando HPLC procedimiento 3 para dar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-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, TFA (13,1 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 35,4 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 705,6 (M+H)⁺, 2,95 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ = 7,94 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,90 - 7,80 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 6,32 (s, 1H), 5,31 (dd, *J* = 1,4, 6,0 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,93 (s, 3 H), 3,72 - 3,61 (m, 3 H), 3,51 - 3,41 (m, 5 H), 2,83 (d, *J* = 2,7 Hz, 2 H), 2,63 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 2,56 (dt, *J* = 5,3, 10,9 Hz, 1H), 2,39 (dd, *J* = 8,2, 12,8 Hz, 1H), 2,12 (dd, *J* = 6,4, 17,1 Hz, 1H), 1,91 - 1,81 (m, 1H), 1,79 - 1,73 (m, 2 H), 1,72 (s, 3 H), 1,70 - 1,64 (m, 1H), 1,54 - 1,40 (m, 7 H), 1,39 - 1,26 (m, 3 H), 1,26 - 1,21 (m, 1H), 1,18 - 1,09 (m, 2 H), 1,04 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 0,95 (s a, 3 H), 0,94 (s a, 3 H).

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

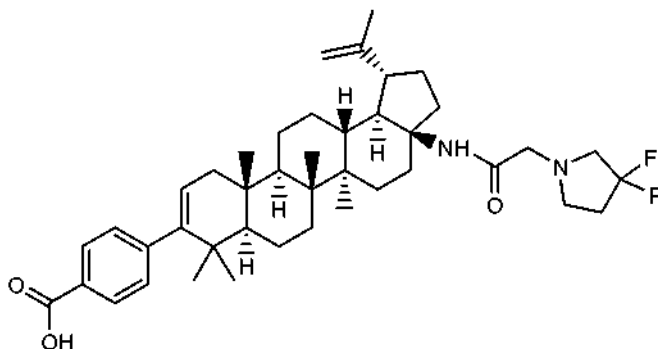


- 25 A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)acetamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (13,1 mg, 0,019 mmol) en THF (3 ml) se le añadió una solución acuosa 0,753 molar de LiOH·H₂O (0,149 ml, 0,074 mmol). La reacción se calentó a 75 °C durante 6 h. La reacción se concentró hasta un aceite viscoso de color pardo y el material en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando HPLC procedimiento 3 para dar ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-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 (9,4 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 62,8 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 691,6 (M+H)⁺, 2,34 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz, *METANOL-d₄*) δ = 7,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,43 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 5,30 (dd, *J* = 1,7, 6,3 Hz, 1H), 4,75 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,71 - 3,58 (m, 2 H), 3,24 (s a, 3 H), 2,67 - 2,61 (m, 1H), 2,57 (dt, *J* = 5,3, 11,1 Hz, 1H), 2,41 (dd, *J* = 8,2, 12,5 Hz, 1H), 2,33 - 2,22 (m, 4 H), 2,13 (dd, *J* = 6,4, 17,1 Hz, 1H), 1,95 - 1,83 (m, 1H), 1,81 (d, *J* = 9,2 Hz, 2 H), 1,74 (s a, 1H), 1,72 (s, 3 H), 1,71 -

1,67 (m, 1H), 1,59 -1,43 (m, 8 H), 1,42 -1,31 (m, 3 H), 1,29 -1,23 (m, 1H), 1,18 -1,12 (m, 2 H), 1,09 (s, 3 H), 1,04 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H).

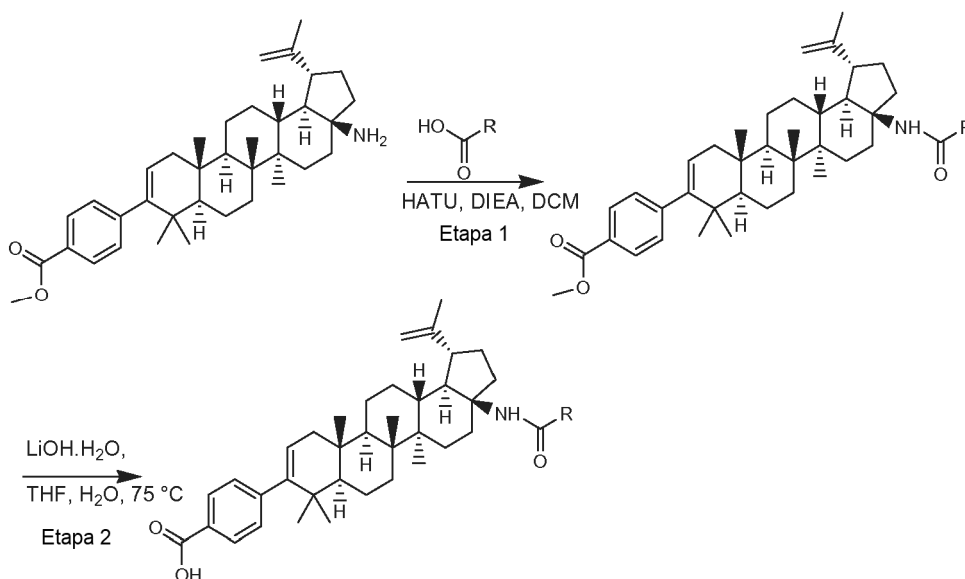
Ejemplo 119

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



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 38 % de 4-
 10 ((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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-
 15 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-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, excepto que se usó 3,3-difluoropirrolidina, HCl en lugar de 4,4-difluoropiperidina, HCl en la Etapa 2. CLEM: m/e 677,5 (M+H)⁺, 2,26 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz, 1:1 de CDCl₃:MeO D) δ = 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,40 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 5,29 (dd, J = 1,7, 6,3 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,59 - 3,44 (m, 2 H), 3,43 - 3,36 (m, 1H), 3,31 - 3,20 (m, 2 H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,55 - 2,47 (m, 3 H), 2,47 - 2,39 (m, 1H), 2,13 (dd, J = 6,4, 17,1 Hz, 1H), 1,94 -1,83 (m, 1H), 1,81 -1,76 (m, 2 H), 1,76 -1,73 (m, 1H), 1,72 (s, 3 H), 1,70 -1,65 (m, 1H), 1,57 -1,46 (m, 6 H), 1,46 -1,40 (m, 2 H), 1,39 -1,31 (m, 2 H), 1,26 (dd, J = 2,7, 10,7 Hz, 1H), 1,19 -1,10 (m, 2 H), 1,09 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H).

Procedimiento general para la síntesis paralela de amidas C-17:

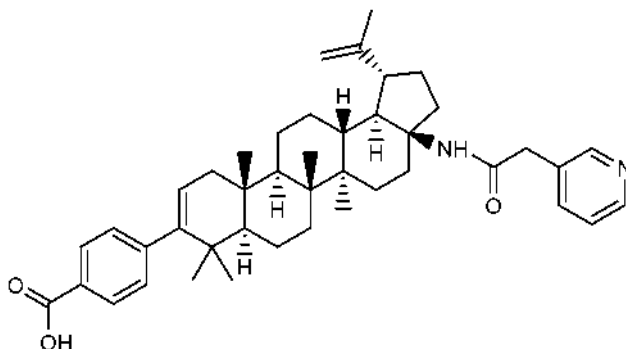


Se preparó una solución stock de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-
 25 pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo, HCl (0,990 g, 1,7 mmol) y DIPEA (1,10 g, 8,52 mmol) en DCE (13 ml). Se preparó una solución stock del HATU (1,94 g, 5,11 mmol) en DCE (13 ml). A cada uno de los ácidos carboxílicos (0,393 mmol) pesados en viales de Wheaton de 16x100 mm se le añadió 1 ml de la solución stock. Los viales se taparon y se agitaron a ta durante 10 min antes de añadirse 1 ml del 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 stock, solución HCl/DIPEA a cada vial. Los viales se taparon y se agitaron a ta durante 18 h. Las muestras se concentraron. Se preparó una solución stock de monohidrato de hidróxido de litio (0,286 g, 6,81 mmol) en agua (6,50 ml). A cada uno de los viales de la reacción se les añadieron 2,5 ml de THF y 0,5 ml de la solución stock de hidróxido de litio. Los viales se taparon y las reacciones se agitaron a 75°C durante 18 h. Se añadió un adicional de 0,5 ml de la solución stock hidróxido de litio y se agitó a 75 °C durante un adicional de 48 h. Las muestras se concentraron, se volvieron a disolver en una cantidad pequeña de una mezcla de THF y metanol, se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa.

10 Ejemplo 120

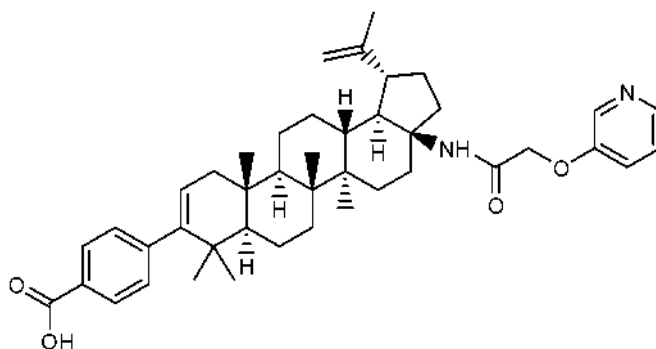
Preparación de ácido benzoico, 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metiletenil)-3a-[(3-piridinilacetil)amino]-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il].



15 El compuesto del título se preparó a partir 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 siguiendo el procedimiento general descrito para la síntesis paralela de las amidas C-17 anteriores, usando clorhidrato del ácido piridilacético como el ácido carboxílico reaccionante. CLEM: m/e 649,6 (M+H)⁺, 4,09 min (procedimiento 3).

20 Ejemplo 121

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

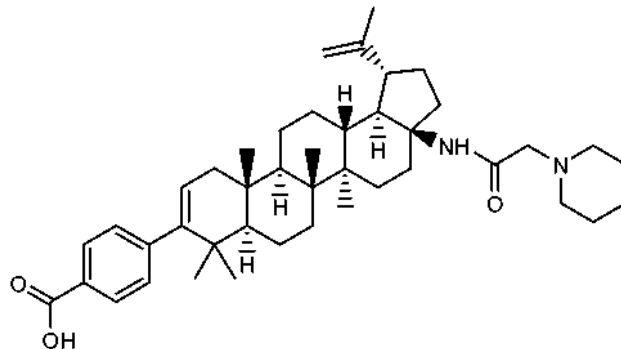


25 El compuesto del título se preparó a partir de 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo siguiendo el procedimiento general descrito para la síntesis paralela de las amidas C-17 anteriores, usando ácido 3-piridiloxiacético como el ácido carboxílico reaccionante. CLEM: m/e 665,6 (M+H)⁺, 4,37 min (procedimiento 3).

30

Ejemplo 122

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



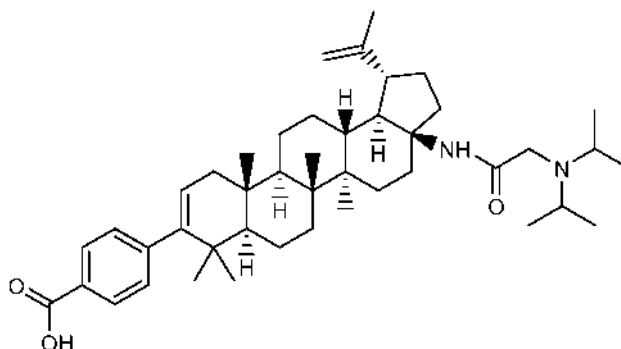
5

El compuesto del título se preparó a partir 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 siguiendo el procedimiento general descrito para la síntesis paralela de las amidas C-17 anteriores, usando clorhidrato del ácido piperidin-1-ilacético como el ácido carboxílico reaccionante. CLEM: m/e 655,7 (M+H)⁺, 4,68 min (procedimiento 3).

10

Ejemplo 123

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

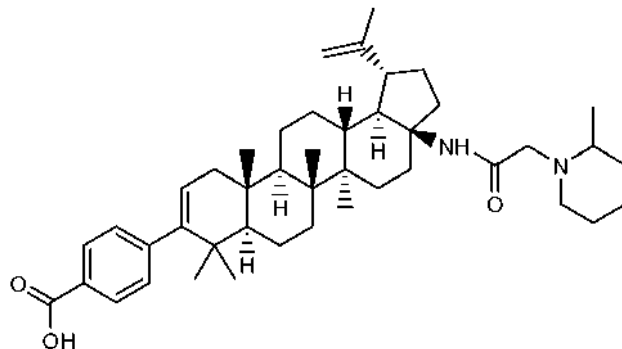
El compuesto del título se preparó a partir de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo siguiendo el procedimiento general descrito para la síntesis paralela de las amidas C-17 anteriores, usando ácido diisopropilamino-acético como el ácido carboxílico reaccionante. CLEM: m/e 671,7 (M+H)⁺, 4,99 min (procedimiento 3). RMN ¹H (599 MHz, <DMSO-CDCl₃>) δ = 8,45 - 8,37 (m, 1H), 7,89 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,69 - 7,65 (m, 1H), 7,24 - 7,20 (m, 2 H), 5,31 - 5,24 (m, 1H), 4,79 - 4,73 (m, 1H), 4,67 - 4,62 (m, 1H), 3,95 (s a, 2 H), 3,66 (d, J = 5,9 Hz, 3 H), 2,94 (s, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,74 (s a, 1H), 2,63 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 2,30 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 2,13 (dd, J = 6,2, 16,7 Hz, 1H), 2,07 -1,98 (m, 1H), 1,75 (s a, 1H), 1,72 (s, 4 H), 1,69 -1,61 (m, 1H), 1,52 -1,41 (m, 8 H), 1,36 -1,33 (m, 3 H), 1,33 -1,31 (m, 2 H), 1,30 -1,28 (m, 3 H), 1,28 -1,25 (m, 3 H), 1,09 (s, 6 H), 1,01 (s, 6 H), 0,93 (s a, 6 H).

20

25

Ejemplo 124

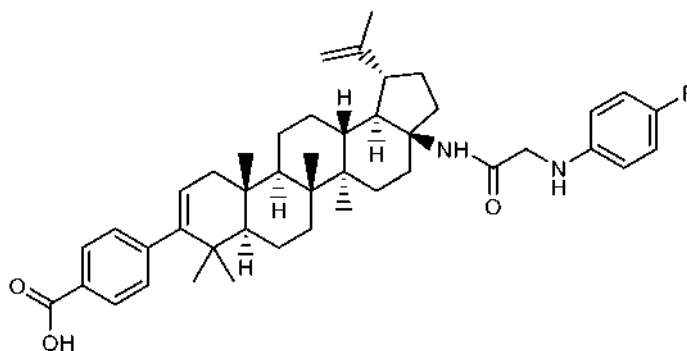
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-(2-metilpiperidin-1-il)acetamido)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico



5 El compuesto del título se preparó a partir 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 siguiendo el procedimiento general descrito para la síntesis paralela de las amidas C-17 anteriores, usando ácido (2-metilpiperidin-1-il)acético como el ácido carboxílico reaccionante. CLEM: m/e 669,7 (M+H)⁺, 4,73 min (procedimiento 3).

Ejemplo 125

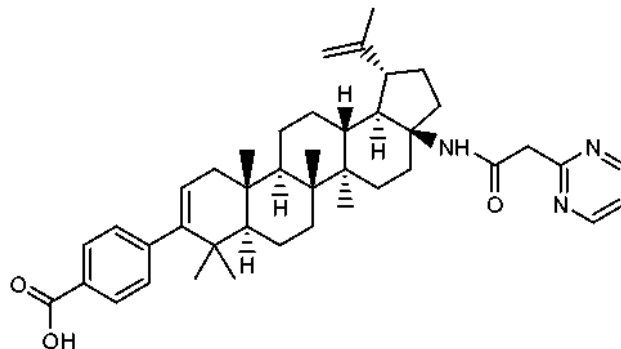
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(4-fluorofenilamino)acetamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



15 El compuesto del título se preparó a partir 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 siguiendo el procedimiento general descrito para la síntesis paralela de las amidas C-17 anteriores, usando ácido (4-fluorofenilamino)acético como el ácido carboxílico reaccionante. CLEM: m/e 681,7 (M+H)⁺, 6,62 min (procedimiento 3).

Ejemplo 126

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



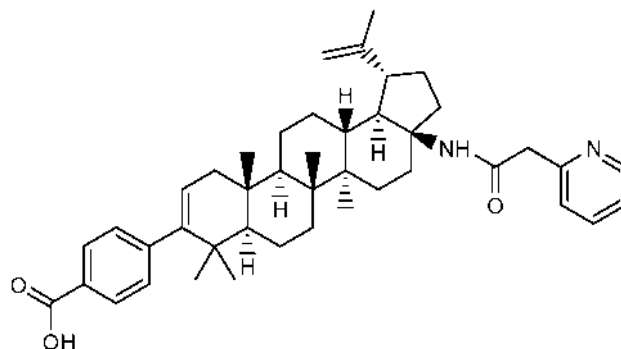
5

El compuesto del título se preparó a partir 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 siguiendo el procedimiento general descrito para la síntesis paralela de las amidas C-17 anteriores, usando ácido 2-pirimidinacético como el ácido carboxílico reaccionante. CLEM: m/e 650,6 (M+H)⁺, 5,57 min (procedimiento 3). RMN ¹H (599 MHz, <DMSO-CDCl₃>) δ = 8,78 (d, J = 4,7 Hz, 2 H), 7,88 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 5,28 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,62 (s a, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,82 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 2,77 - 2,72 (m, 1H), 2,63 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,40 - 2,32 (m, 1H), 2,16 - 2,04 (m, 1H), 2,00 - 1,81 (m, 2 H), 1,73 (s a, 2 H), 1,71 (s, 3 H), 1,67 - 1,52 (m, 4 H), 1,50 - 1,39 (m, 7 H), 1,36 - 1,20 (m, 7 H), 0,99 (s a, 6 H), 0,98 (s a, 3 H), 0,93 (s a, 3 H), 0,93 (s a, 3 H).

10

Ejemplo 127

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



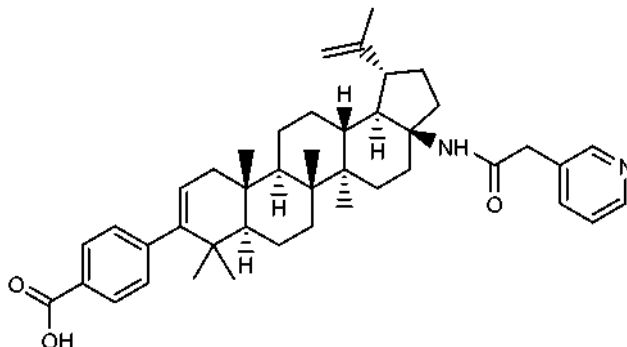
El compuesto del título se preparó a partir de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo siguiendo el procedimiento general descrito para la síntesis paralela de las amidas C-17 anteriores, usando clorhidrato del ácido 2-piridilacético como el ácido carboxílico reaccionante. CLEM: m/e 649,6 (M+H)⁺, 4,23 min (procedimiento 3).

20

25

Ejemplo 128

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



5

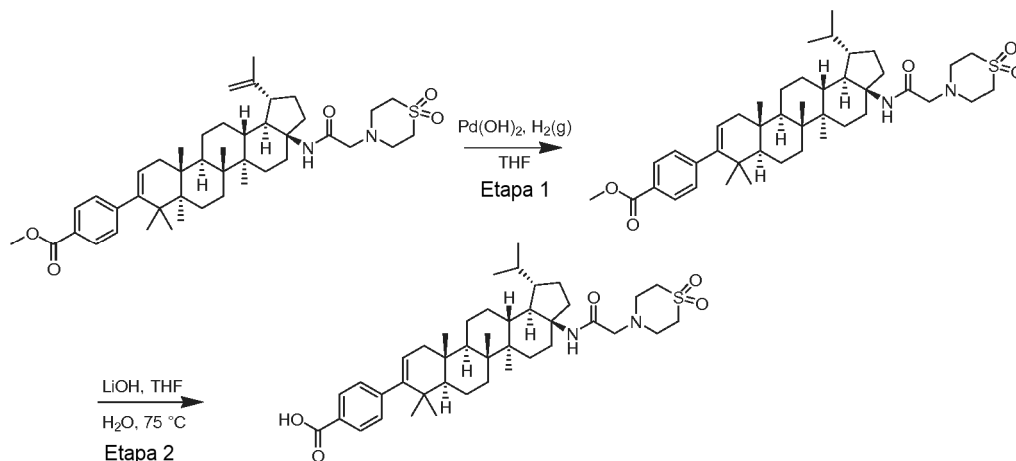
El compuesto del título se preparó a partir de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo siguiendo el procedimiento general descrito para la síntesis paralela de las amidas C-17 anteriores, usando clorhidrato del ácido 3-piridilacético como el ácido carboxílico reaccionante. CLEM: m/e 649,6 (M+H)⁺, 4,07 min (procedimiento 3). RMN ¹H (599 MHz, <DMSO-*d*₆>) δ = 8,49 (d, J = 5,3 Hz, 2 H), 7,88 (s, 2 H), 7,33 (d, J = 5,3 Hz, 2 H), 7,22 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,17 (s, 1H), 5,28 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,86 - 4,81 (m, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,63 (s a, 1H), 3,66 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,85 - 2,79 (m, 1H), 2,60 - 2,56 (m, 1H), 2,35 - 2,28 (m, 1H), 2,12 (dd, J = 6,4, 17,0 Hz, 1H), 2,06 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 1,87 - 1,79 (m, 1H), 1,73 (s a, 2 H), 1,71 (s, 3 H), 1,61 - 1,50 (m, 2 H), 1,50 - 1,35 (m, 6 H), 1,37 - 1,27 (m, 3 H), 1,24 (d, J = 9,4 Hz, 3 H), 1,13 - 1,05 (m, J = 12,9 Hz, 1H), 1,03 - 1,00 (m, 6 H), 0,97 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 0,93 (s, 3 H).

10

15

Ejemplo 129

Preparación de ácido 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)acetil)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



20

Etapa 1. Preparación de 4-[(1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[2-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)acetil]amino]-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1,2,3,4,5,6,7,7a,11,11b,12,13,13a,13b-tetradecahidrociclopenta[a]crisen-9-il]benzoato de metilo.

25

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 (152 mg, 0,211 mmol) en THF (10 ml) se lavó abundantemente con N₂(g) y se añadió hidróxido de paladio (44,5 mg, 0,063 mmol). La mezcla de reacción se purgó con H₂ (g), después se agitó en atmósfera de H₂ (g). Después de 68 h, la reacción se purgó con N₂ (g), el catalizador se retiró por filtración través de celite y se lavó con DCM. El filtrado líquido resultante se concentró hasta un aceite viscoso que se disolvió en THF (2,0 ml), se filtró y se inyectó en HPLC de fase inversa por purificación usando HPLC procedimiento 5 para dar el compuesto del título (28,8 mg, 0,040 mmol, rendimiento del 18,89%; rendimiento del 62,8 % basado en el material de partida recuperado). CLEM: m/z 721,6 (M+H)⁺, tiempo de retención 2,655 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz,

30

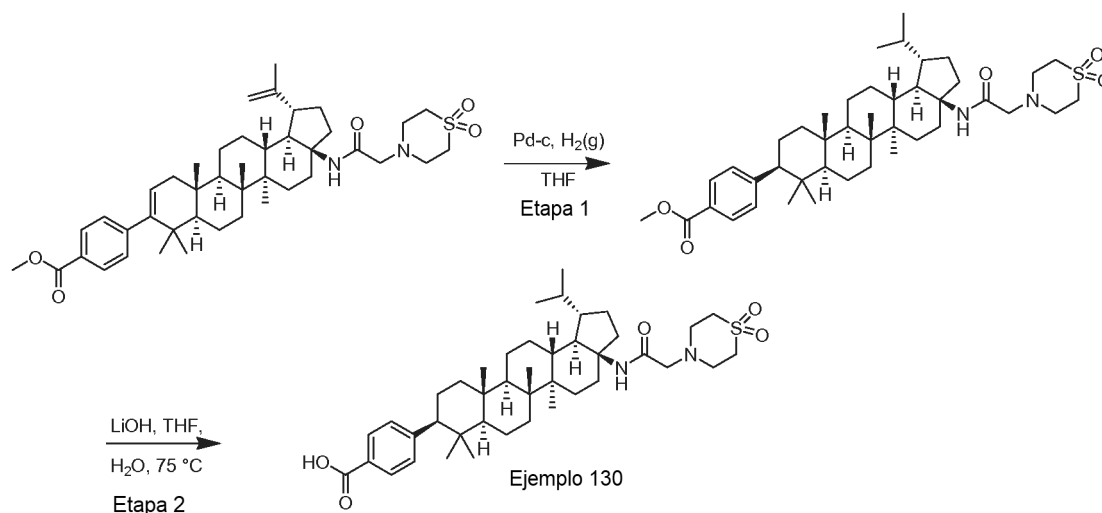
CLOROFORMO-d) δ = 8,47 (s a, 2 H), 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,98 (s, 1H), 5,32 (dd, J = 1,5, 6,1 Hz, 1H), 3,94 (s, 3 H), 3,69 - 3,61 (m, 1H), 3,58 - 3,52 (m, 4 H), 3,31 - 3,27 (m, 3 H), 2,65 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,37 (dd, J = 7,5, 12,7 Hz, 1H), 2,20 - 2,11 (m, 1H), 1,98 - 1,86 (m, 1H), 1,72 (d, J = 15,9 Hz, 3 H), 1,62 - 1,52 (m, 3 H), 1,52 - 1,36 (m, 9 H), 1,34 - 1,23 (m, 3 H), 1,21 - 1,14 (m, 2 H), 1,03 (s, 3 H), 1,02 (s a, 3 H), 1,01 (s a, 3 H), 0,95 (s, 6 H), 0,91 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 0,81 (d, J = 6,7 Hz, 3 H).

Etapa 2. Preparación de ácido 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)acetil)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 4-[(1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[2-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)acetil]amino]-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1,2,3,4,5,6,7,7a,11,11b,12,13,13a,13b-tetradecahidrociclopenta[a]crisen-9-il]benzoato de metilo, TFA (33 mg, 0,040 mmol) en THF (Volumen: 3 ml) se le añadió una solución 0,753 molar de monohidrato de hidróxido de litio (0,316 ml, 0,158 mmol) en H₂O. La mezcla de reacción se calentó a 75 °C. Después de 5,5 h, la reacción se concentró a sequedad. El residuo en bruto se disolvió en THF (1,2 ml), MeOH (0,3 ml) y HCl 1 N (0,2 ml). La solución se filtró y se inyectó en HPLC de fase inversa por purificación usando HPLC procedimiento 3 para dar ácido 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)acetil)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, TFA (17,9 mg, 0,021 mmol, rendimiento del 54,1 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/z 707,6 (M+H⁺), tiempo de retención 2,030 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz, *METANOL-d*₄) δ = 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,13 (s, 1H), 5,31 (dd, J = 1,5, 6,1 Hz, 1H), 3,26 - 3,22 (m, 5 H), 3,21 - 3,15 (m, 4 H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,37 (dd, J = 6,7, 12,5 Hz, 1H), 2,17 (dd, J = 6,4, 17,1 Hz, 1H), 1,99 - 1,91 (m, 1H), 1,80 - 1,70 (m, 4 H), 1,67 - 1,57 (m, 2 H), 1,57 - 1,45 (m, 9 H), 1,44 - 1,39 (m, 1H), 1,39 - 1,26 (m, 3 H), 1,18 - 1,11 (m, 2 H), 1,09 (s, 3 H), 1,04 (s, 6 H), 0,96 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H), 0,91 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 0,82 (d, J = 6,7 Hz, 3 H).

Ejemplo 130

Preparación de ácido 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)acetil)amino)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Etapa 1. Preparación de 4-[(1S,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[2-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)acetil]amino]-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1,2,3,4,5,6,7,7a,9,10,11,11b,12,13,13a,13b-hexadecahidrociclopenta[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 (51 mg, 0,071 mmol) en THF (3 ml) se le añadió paladio sobre carbón activado (10 % de contenido de Pd) (18 mg, 0,017 mmol). La mezcla de reacción se purgó burbujeando H₂ (g) lentamente en la mezcla durante 30 min y después la mezcla se agitó en atmósfera de H₂ (g). Después de 24 h, la mezcla de reacción se purgó con N₂ (g) y se añadió más catalizador (36 mg, 0,034 mmol). La mezcla de reacción se agitó en H₂ (g) durante un adicional de 24 h. Después la mezcla se purgó con N₂ (g) y el catalizador se filtró y se lavó con THF. El filtrado líquido se concentró. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa usando HPLC procedimiento 5 para dar 4-[(1S,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[2-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)acetil]amino]-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1,2,3,4,5,6,7,7a,9,10,11,11b,12,13,13a,13b-hexadecahidrociclopenta[a]crisen-9-il]benzoato de metilo, TFA (24,4 mg, 0,029 mmol, rendimiento del 41,1 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/z 723,6 (M+H⁺), tiempo de retención 2,648 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ = 7,94 (d,

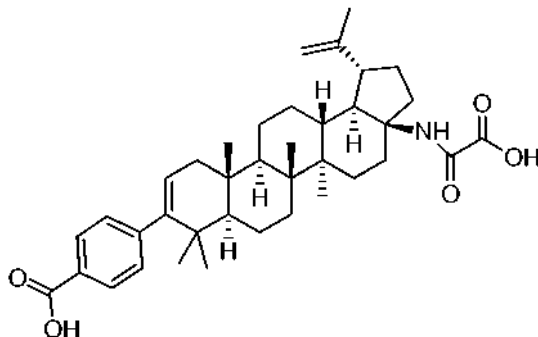
$J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,25 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,13 (s a, 2 H), 7,05 (s, 1H), 3,56 - 3,49 (m, 1H), 3,48 - 3,39 (m, 5 H), 3,27 - 3,19 (m, 4 H), 2,66 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 2,42 (dd, $J = 3,2, 13,3$ Hz, 1H), 2,40 - 2,34 (m, 1H), 2,16 - 2,07 (m, 1H), 1,96 - 1,90 (m, 1H), 1,74 - 1,60 (m, 6 H), 1,59 - 1,51 (m, 2 H), 1,51 - 1,38 (m, 9 H), 1,37 - 1,31 (m, 2 H), 1,30 - 1,26 (m, 1H), 1,21 - 1,10 (m, 2 H), 1,03 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,98 (s, 3 H), 0,95 (s, 1H), 0,91 (d, $J = 7,0$ Hz, 3 H), 0,81 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H), 0,78 (s, 3 H), 0,72 (s, 3 H). RMN ^{13}C (CLOROFORMO- d) δ ppm 167,7, 167,2, 149,5, 129,8, 129,4, 128,4, 128,3, 127,5, 65,9, 58,8, 57,3, 55,7, 51,8, 51,3, 49,9, 49,9, 48,2, 44,7, 41,9, 40,4, 40,3, 37,9, 37,4, 37,3, 34,5, 34,0, 29,4, 29,2, 28,1, 26,8, 26,2, 24,6, 22,6, 21,8, 20,4, 18,5, 17,4, 16,1, 15,6, 14,5, 14,1.

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

10 A una solución de 4-[(1S,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[2-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)acetil]amino]-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1,2,3,4,5,6,7,7a,9,10,11,11b,12,13,13a,13b-hexadecahidrociclopenta[a]crisen-9-il]benzoato, TFA (24,3 mg, 0,029 mmol) en THF (3 ml) se le añadió una solución acuosa 0,753 molar de monohidrato de hidróxido de litio (0,232 ml, 0,116 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C. Después de 5,5 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo en bruto se disolvió en THF (1,2 ml), MeOH (0,3 ml) y HCl 1 N (0,2 ml). La solución resultante se filtró y se purificó usando HPLC prep. procedimiento 3 para dar ácido 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)acetil)amino)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, TFA (16,5 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 69,1%) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/z 709,6 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,072 min (procedimiento 6). RMN ^1H (500 MHz, METANOL- d_4) $\delta = 7,91$ (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,26 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,11 (s, 1H), 3,25 - 3,20 (m, 6 H), 3,17 (d, $J = 5,5$ Hz, 4 H), 2,65 - 2,59 (m, 1H), 2,44 (dd, $J = 2,7, 13,1$ Hz, 1H), 2,37 (dd, $J = 7,0, 12,5$ Hz, 1H), 2,19 - 2,04 (m, 1H), 1,98 - 1,89 (m, 1H), 1,85 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 1,74 (dd, $J = 3,7, 7,9$ Hz, 2 H), 1,71 - 1,60 (m, 3 H), 1,56 - 1,45 (m, 8 H), 1,44 - 1,37 (m, 4 H), 1,36 - 1,25 (m, 2 H), 1,16 - 1,09 (m, 2 H), 1,05 (s, 3 H), 1,04 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 0,95 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 0,91 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H), 0,81 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H), 0,78 (s, 3 H), 0,72 (s, 3 H).

25 Ejemplo 130-1

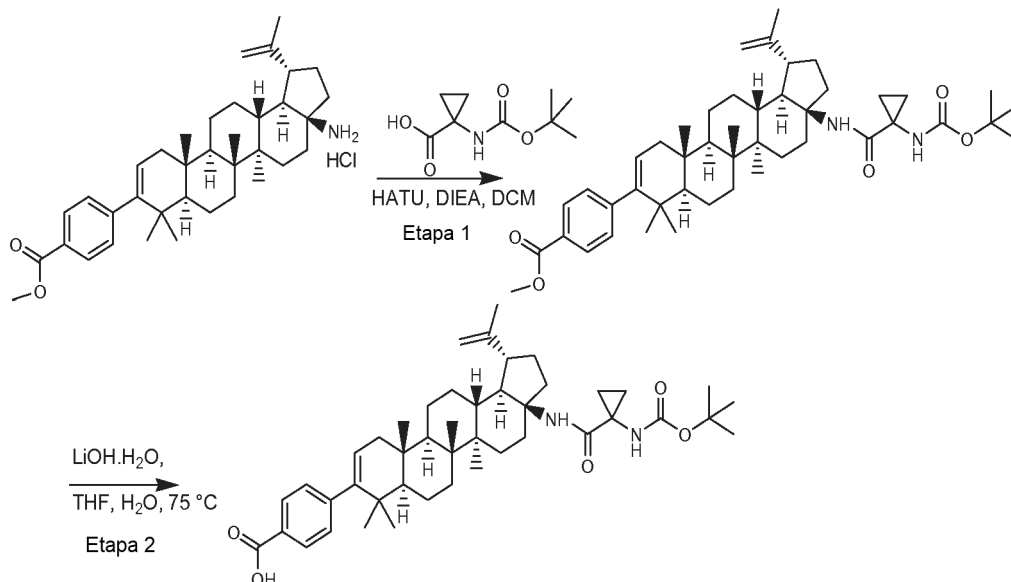
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(carboxiformamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



30 Los compuestos del título se obtuvieron con un rendimiento del 25 % como un subproducto durante la hidrólisis del éster en la Etapa 2 de la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)-2-oxoacetamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico. CLEM: m/e 600,5 ($M-H$), 1,33 min (procedimiento 5). RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) $\delta = 8,02$ (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,26 (d, $J = 8,2$ Hz, 3 H), 5,33 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,84 - 3,80 (m, 1H), 2,59 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 2,54 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 2,46 (dd, $J = 8,4, 11,7$ Hz, 1H), 2,18 - 2,11 (m, 1H), 1,91 (ddd, $J = 3,1, 3,3, 6,8$ Hz, 2 H), 1,83 - 1,75 (m, 2 H), 1,74 (s, 3 H), 1,62 - 1,34 (m, 12 H), 1,28 (s, 1H), 1,27 - 1,12 (m, 3 H), 1,07 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 0,97 (s a, 3 H), 0,96 (s a, 3 H).

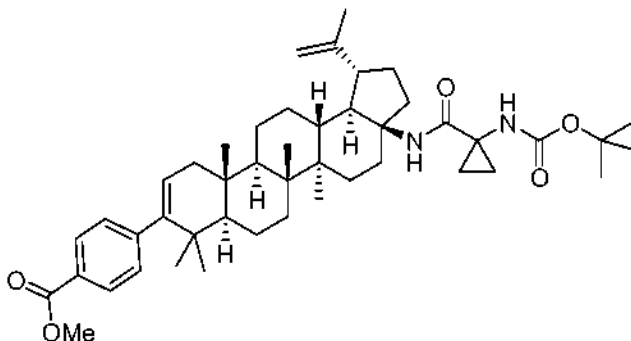
Ejemplo 130-2

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



5

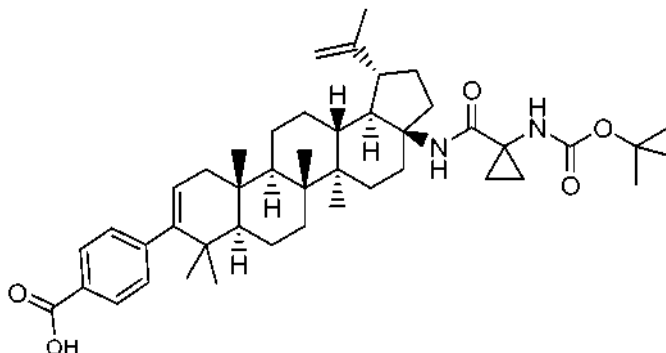
Etapa 1. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(1-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclopropanocarboxamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo.



10 A una mezcla de 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 (0,302 g, 0,555 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,580 ml, 3,33 mmol) en DCM (5 ml) se le añadieron hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (0,465 g, 1,222 mmol) y ácido 1-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclopropanocarboxílico (0,223 g, 1,111 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta. Después de 18 h, la reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se añadió gel de sílice (4 g). La mezcla se concentró a sequedad y se secó al vacío hasta un polvo que fluye libremente. El material se cargó sobre una columna de gel de sílice (cartucho de 25 g) gradiente de hexanos al 100 % hasta EtOAc al 25 % en hexanos sobre 240 ml, se mantuvo EtOAc al 25 % en hexanos para dar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(1-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclopropanocarboxamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 (234 mg, 0,309 mmol, rendimiento del 55,6 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 727,4 (M+H)⁺, 5,17 min (procedimiento 2). RMN ¹H (500 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ 7,97 - 7,89 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,47 (s a, 1H), 5,30 (dd, *J*=6,3, 1,7 Hz, 1H), 5,16 - 5,06 (m, 1H), 4,72 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,19 - 4,09 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,66 - 2,60 (m, 1H), 2,49 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 2,11 (dd, *J*=17,1, 6,4 Hz, 1H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,46 (s, 3H), 1,43 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 1,37 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 1,34 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 1,26 (dd, *J*=7,0, 3,1 Hz, 1H), 1,19 - 1,16 (m, 1H), 1,12 (s a, 3H), 1,10 - 1,07 (m, 1H), 1,01 (s, 3H), 1,01 - 0,99 (m, 3H), 0,94 (s, 3H).

25

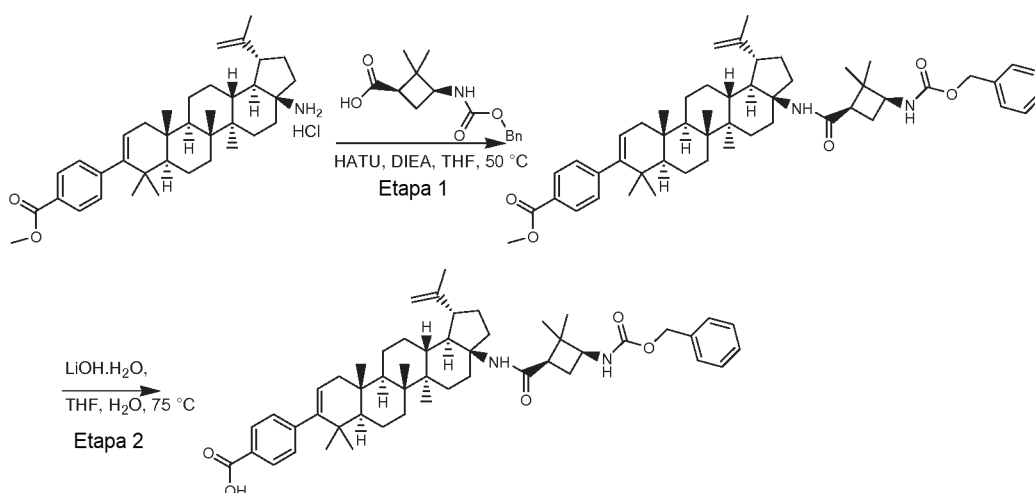
Etapa 2. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(1-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclopropanocarboxamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



5 A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(1-(*tert*-
butoxicarbonilamino)ciclopropanocarboxamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo
10 (101 mg, 0,139 mmol) en THF (5 ml) se le añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (17,49 mg,
0,417 mmol) en agua (1,000 ml). La mezcla resultante se agitó a 75°C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se
concentró. El residuo se disolvió de nuevo en THF/MeOH, se añadió gel de sílice (2 g) y la mezcla se concentró a
sequedad. El material absorbido se cargó sobre una columna de gel de sílice (cartucho de 25 g) y eluyó con un B al
0 % (disolvente B = (90:10 DCM:MeOH, A = DCM al 100 %) hasta B al 50 % durante 180 ml, después se mantuvo B
al 50 % durante 900 ml. De esta manera se obtuvo ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(1-(*tert*-
15 (*tert*-butoxicarbonilamino)ciclopropanocarboxamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (39 mg,
0,054 mmol, rendimiento del 38,6 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 713,6 (M+H)⁺, 2,32 min
(procedimiento 1). RMN ¹H (500 MHz, 1:1 de CDCl₃:METANOL-d₄) δ 7,92 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 3H),
6,62 (s a, 1H), 5,33 - 5,24 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 2,61 - 2,36 (m, 3H), 2,13 (dd, J=17,2, 6,3 Hz, 1H), 2,04
-1,95 (m, 1H), 1,73 (s a, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,41 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,26 (s a, 9H), 1,15 (s, 3H), 1,10 (s a, 1H), 1,03
20 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,88 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 0,86 - 0,83 (m, 2H).

Ejemplo 130-3

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



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

30 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 (265 mg, 0,457 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadieron *N,N*-di-iso-propiletilamina (0,278 ml,

1,598 mmol), ácido (1R,3S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico (152 mg, 0,548 mmol) (para la preparación véase: *J. Aguilera y col. Tetrahedron Asymmetry* 2008, 19, 302) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N', N'*-tetrametiluronio (226 mg, 0,594 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Después de 6 h, la mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con HCl 1 N (5 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ al 5 %, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite viscoso de color pardo claro. El material se disolvió en DCM, se cargó en una columna de gel de sílice y eluyó con 97:3 de DCM:MeOH para dar 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((1R,3S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 (335 mg, 0,355 mmol, rendimiento del 78 %) en forma de una espuma de color pardo. CL/EM: m/e 802,4 (M+H)⁺, 4,23 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,95 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 7,40 - 7,37 (m, 5H), 7,21 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,31 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 5,18 - 5,12 (m, 2H), 5,10 - 5,06 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,85 (s, 6H), 2,69 - 2,55 (m, 2H), 2,44 - 2,29 (m, 3H), 2,17 - 2,09 (m, 3H), 1,94 - 1,81 (m, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,70 - 1,66 (m, 1H), 1,62 - 1,52 (m, 4H), 1,46 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 1,42 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,32 - 1,22 (m, 3H), 1,15 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 1,09 (s, 2H), 1,02 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,95 (s, 6H).

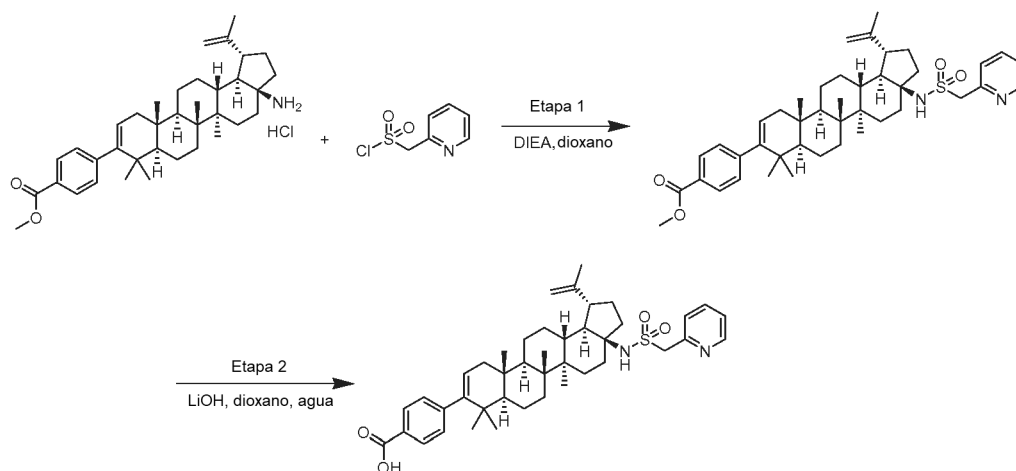
Etapa 2. Preparación de ácido 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((1R,3S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

A una solución de 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((1R,3S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-2,2-dimetilciclobutanocarboxamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 (135 mg, 0,168 mmol) en THF (5 ml), MeOH (2 ml) se le añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (0,014 ml, 0,504 mmol) en agua (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C. Después de 4 h, la mezcla se concentró hasta una pasta de color blanco. El material en bruto se disolvió en THF (1,75 ml), MeOH (1 ml) y HCl 1 N (0,25 ml) y se inyectó en una HPLC prep. de fase inversa usando HPLC procedimiento 11 y se secó en un horno de vacío para dar el compuesto del título (30,4 mg, 0,035 mmol, rendimiento del 21,09 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 789,4 (M+H)⁺, 3,14 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,02 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 7,41 - 7,37 (m, 4H), 7,36 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,33 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 5,19 - 5,07 (m, 3H), 4,99 (s a, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,98 - 3,88 (m, 1H), 2,70 - 2,55 (m, 3H), 2,47 - 2,28 (m, 3H), 2,19 - 2,09 (m, 2H), 1,99 - 1,87 (m, 1H), 1,76 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,71 - 1,63 (m, 2H), 1,58 (d, *J* = 8,1 Hz, 3H), 1,50 (s a, 3H), 1,43 (s a, 1H), 1,37 (s a, 3H), 1,33 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,24 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,16 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 1,09 (s, 3H), 1,02 (s, 6H), 1,01 (s a, 3H), 0,96 (s, 6H).

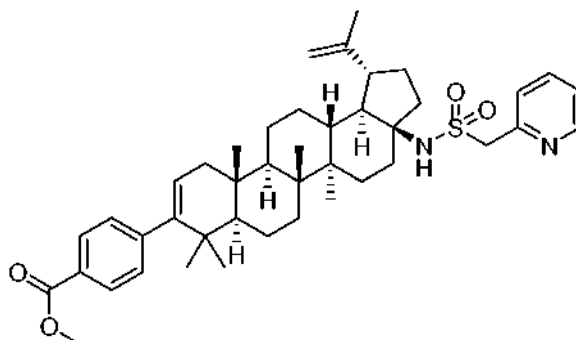
Sección 4. Sulfonilamidas

Ejemplo 131

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

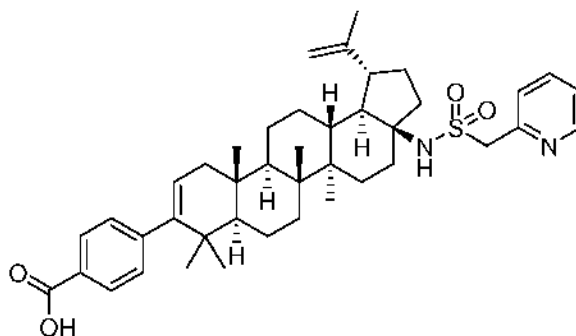


Etapa 1: Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(piridin-2-ilmetilsulfonamido)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo.



5 Se combinó 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 (0,100 g, 0,184 mmol) con cloruro de piridin-2-ilmetanosulfonilo, sal del ácido triflico (0,189 g, 0,552 mmol). A la mezcla se le añadió 1,4-dioxano seco (1,5 ml) seguido de la adición de DIPEA (0,095 g, 0,736 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción en bruto se concentró, se volvió a disolver en una mezcla de MeOH y THF, y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. El compuesto del título se aisló como un sólido de color blanco sal mono-TFA (66 mg, rendimiento del 44 %). CLEM: m/z 699 (M+H⁺), tiempo de retención 3,03 min (procedimiento 11). RMN ¹H (400 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃ y MeOD, MeOD lock) δ ppm 0,93 (s, 3 H) 0,94 (s, 3 H) 1,01 (d, J=1,76 Hz, 6 H) 1,07 -1,20 (m, 5 H) 1,21 -1,28 (m, 1H) 1,34-1,57 (m, 11H) 1,63 -1,78 (m, 6 H) 1,78-1,95 (m, 2 H) 1,95 - 2,05 (m, 1H) 2,12 (dd, J=17,19, 6,40 Hz, 1H) 2,31 - 2,41 (m, 1H) 2,41 - 2,51 (m, 1H) 2,61 (td, J=10,98, 4,64 Hz, 1H) 3,90 (s, 3 H) 4,56 - 4,59 (m, 1H) 4,64 (s a, 1H) 4,75 (d, J=1,51 Hz, 1H) 5,28 (dd, J=6,02, 1,51 Hz, 1H) 7,20 (m, J=8,28 Hz, 2 H) 7,53 (s a, 1H) 7,70 (d, J=6,27 Hz, 1H) 7,90 (m, J=8,28 Hz, 2 H) 7,98 (t, J=7,78 Hz, 1H) 8,67 (s a, 1H).

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

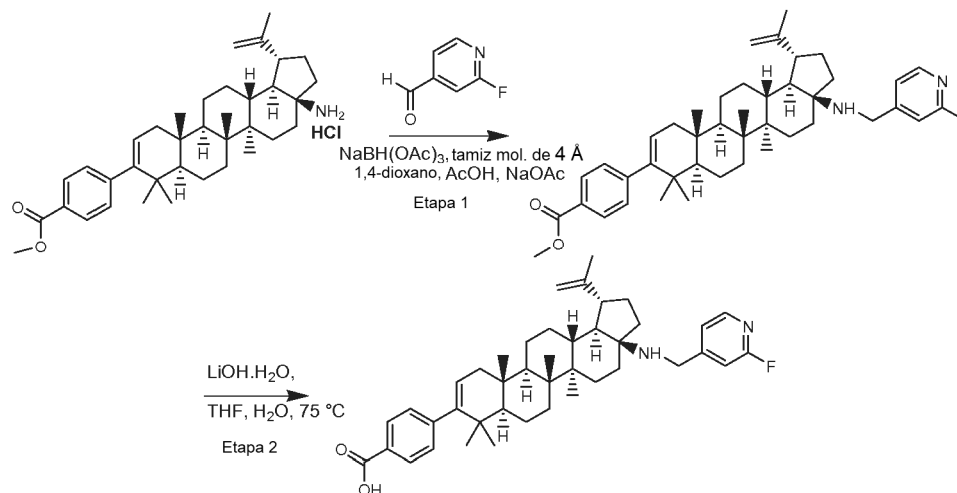


En un vial de 1 dracma con tapón de rosca forrado con PTFE se combinaron 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(piridin-2-ilmetilsulfonamido)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (0,060 g, 0,086 mmol), monohidrato de hidróxido de litio (0,022 g, 0,515 mmol), 1,4-dioxano (0,8 ml) y agua (0,4 ml). El vial se cerró herméticamente y se calentó con agitación hasta 75 °C durante 7 min. Se añadieron pequeñas cantidades de MeOH y THF para disolver completamente todos los sólidos, y la mezcla se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa. El producto sal mono-TFA se aisló después de la purificación en forma de un sólido de color blanco (56 mg, rendimiento del 96 %). CLEM: m/z 685 (M+H⁺), tiempo de retención 2,62 min (procedimiento 11). RMN ¹H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃ y MeOD, MeOD lock) δ ppm 0,94 (s, 3 H) 0,95 (s, 3 H) 1,02 (d, J=2,14 Hz, 6 H) 1,09 -1,20 (m, 5 H) 1,22 -1,29 (m, 1H) 1,29 -1,40 (m, 1H) 1,40 -1,60 (m, 9 H) 1,65 -1,80 (m, 6 H) 1,82 - 2,02 (m, 3 H) 2,13 (dd, J=17,09, 6,41 Hz, 1H) 2,33 - 2,41 (m, 1H) 2,41 - 2,49 (m, 1H) 2,64 (td, J=11,06, 4,73 Hz, 1H) 4,64 (s, 3 H) 4,77 (d, J=1,53 Hz, 1H) 5,29 (dd, J=6,26, 1,68 Hz, 1H) 7,20 (d, J=8,54 Hz, 2 H) 7,61 - 7,67 (m, 1H) 7,80 (d, J=7,93 Hz, 1H) 7,92 (d, J=8,24 Hz, 2 H) 8,11 (td, J=7,78, 1,53 Hz, 1H) 8,69 (d, J=3,97 Hz, 1H).

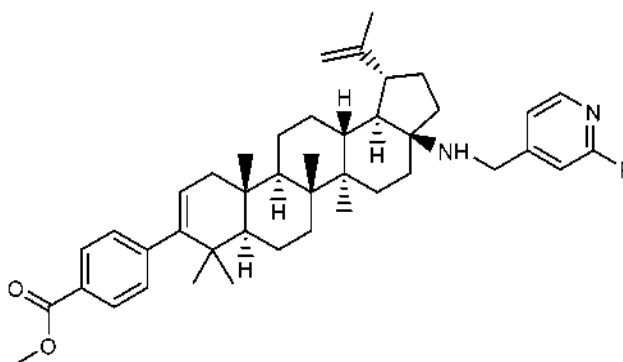
Sección 5. Aminas

Ejemplo 132

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



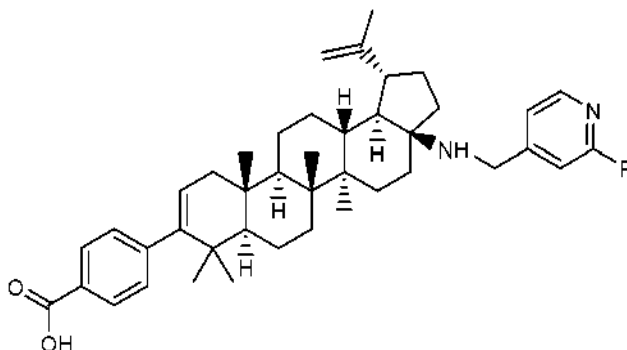
Etapa 1. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-fluoropiridin-4-il)metilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo.



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 (318 mg, 0,548 mmol) en DCE (10 ml) se le añadieron ácido acético glacial (0,314 ml, 5,48 mmol), acetato sódico (67,4 mg, 0,822 mmol), 2-fluoropiridin-4-carboxaldehído (206 mg, 1,644 mmol) y tamices moleculares de 4 Å. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 18 h. A la mezcla de reacción se le añadió triacetoxihidrobórato sódico (581 mg, 2,74 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 65 °C durante 7,5 h, después la mezcla se dejó a ta durante 48 h. La reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (20 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante de color pardo oscuro se disolvió en THF (3 ml) y MeOH (0,6 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando HPLC procedimiento 3 para dar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-fluoropiridin-4-il)metilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 (218,4 mg, 0,285 mmol, rendimiento del 52,0 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 653,4 (M+H)⁺, 2,69 min (procedimiento 6).

25

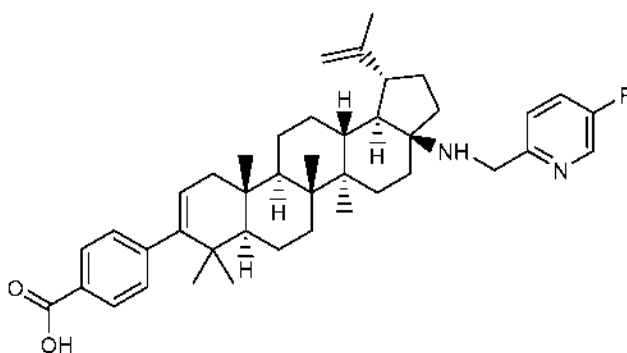
Etapa 2. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-fluoropiridin-4-il)metilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



5 A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-fluoropiridin-4-il)metilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 (77,7 mg, 0,101 mmol) en THF (3 ml) se le añadió una solución acuosa 0,753 molar de LiOH·H₂O (0,539 ml, 0,405 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C. Después de
10 4 h, la mezcla de reacción se concentró. El residuo en bruto se disolvió en THF (1,5 ml) y MeOH (200 µl), se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando HPLC procedimiento 3 para dar ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-fluoropiridin-4-il)metilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, TFA (30,6 mg, 0,037 mmol, rendimiento del 36,1 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 637,7 (M-H)⁻, 3,12 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz, 1:1 de CDCl₃:MeOD) δ = 8,24 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 5,29 (dd, J = 1,7, 6,3 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,17 (s a, 2 H), 2,78 - 2,69 (m, 1H), 2,18 - 2,10 (m, 2 H), 2,09 - 2,01 (m, 2 H), 1,98 (dd, J = 3,1, 11,9 Hz, 1H), 1,96 - 1,88 (m, 1H), 1,83 - 1,76 (m, 1H), 1,72 (s, 3 H), 1,70 - 1,64 (m, 1H), 1,63 - 1,40 (m, 10 H), 1,39 - 1,31 (m, 1H), 1,31 - 1,23 (m, 2 H), 1,13 (s, 3 H), 1,07 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H). RMN ¹³C (1:1 CDCl₃:MeOD) d ppm 15,3, 16,6, 17,4, 19,5, 20,6, 21,8, 22,2, 26,1, 27,6, 29,0, 29,5, 30,2, 33,9, 34,6, 37,2, 38,2, 38,4, 41,8, 42,8, 43,1, 45,7, 47,2, 49,7, 49,9, 50,3, 50,5, 53,9, 78,8, 123,1, 123,2, 124,9, 129,3, 129,7, 131,0, 147,4, 149,7, 164,0, 166,0, 170,1.

Ejemplo 133

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

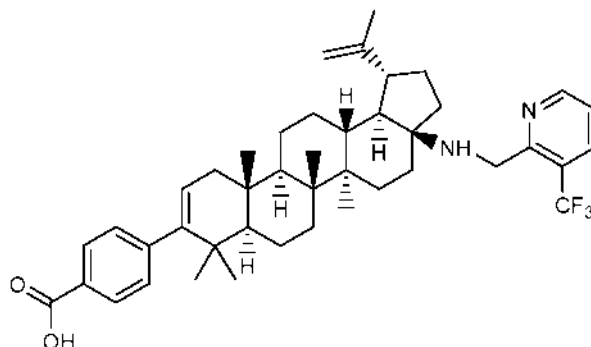


El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 47 % de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-fluoropiridin-4-il)metilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó 5-fluoro-2-formilpiridina en lugar de 2-fluoropiridin-4-carboxaldehído en la Etapa 1.
30 CLEM: m/e 639,5 (M+H)⁺, 3,33 min (procedimiento 6). RMN ¹H (50 MHz, 1:1 de CDCl₃:MeOD) δ = 8,46 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,68 (dt, J = 2,7, 8,2 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 4,1, 8,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 5,31 (dd, J = 1,7, 6,3 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,49 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 2,78 (dt, J = 5,3, 10,9 Hz, 1H), 2,22 - 2,06 (m, 5 H), 1,96 (dt, J = 3,4, 12,2 Hz, 1H), 1,89 - 1,82 (m, 1H), 1,80 (d, J = 10,7 Hz, 2 H), 1,76 (s, 3 H), 1,74 - 1,66 (m, 2 H), 1,64 - 1,54 (m, 4 H), 1,53 - 1,47 (m, 2 H), 1,46 - 1,42 (m, 1H), 1,41 -

1,37 (m, 1H), 1,33 (s, 3 H), 1,29 (dd, $J = 3,8, 9,9$ Hz, 1H), 1,24 (dd, $J = 4,1, 13,0$ Hz, 1H), 1,13 (s, 3 H), 1,07 (s, 3 H), 0,97 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H).

Ejemplo 134

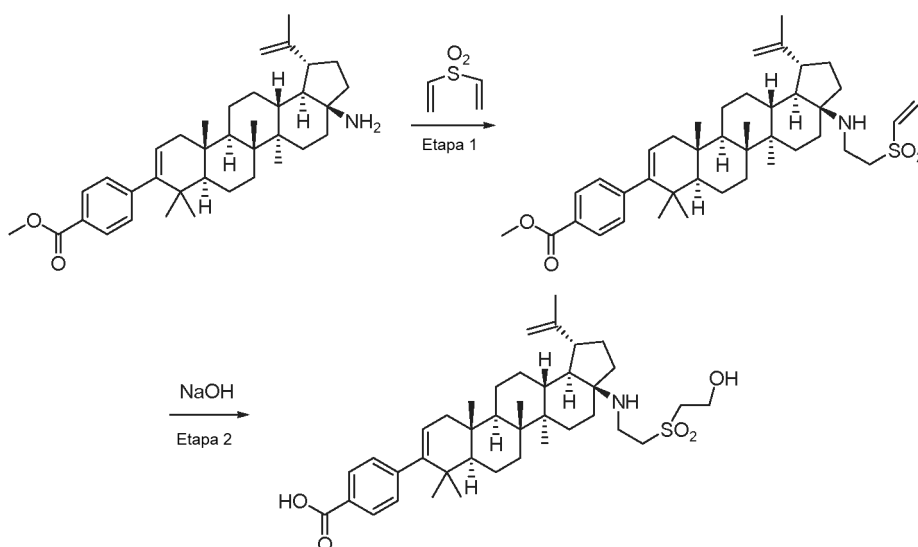
5 Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metilamino)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 42 % de 4-
 10 ((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 siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la preparación de ácido 4-
 15 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-fluoropiridin-4-il)metilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó 3-trifluorometilpiridin-2-carbaldehído en lugar de 2-fluoropiridin-4-carboxaldehído en la Etapa 1. CLEM: m/e 689,6 ($M+H$)⁺, 4,12 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz, 1:1 de *CDCl*₃:*MeOD*) δ = 8,83 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,72 (dd, $J = 5,0, 7,8$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 5,31 (dd, $J = 1,5, 6,1$ Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,44 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 2,80 (dt, $J = 5,5, 11,0$ Hz, 1H), 2,25 - 2,10 (m, 5 H), 2,02 (dt, $J = 3,5, 12,1$ Hz, 1H), 1,92 - 1,79 (m, 2 H), 1,78 (s, 3 H), 1,76 - 1,68 (m, 3 H), 1,64 - 1,54 (m, 4 H), 1,52 - 1,43 (m, 3 H), 1,40 (s a, 1H), 1,36 (s, 3 H), 1,32 - 1,22 (m, 2 H), 1,16 - 1,13 (m, 3 H),
 20 1,08 (s, 3 H), 0,97 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H).

Ejemplo 135

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



25

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

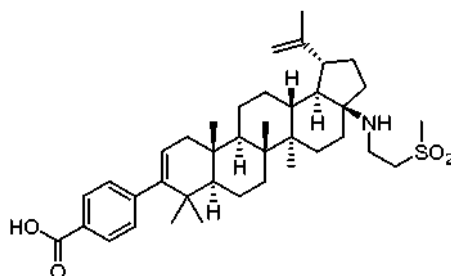
5 Una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (30 mg, 0,055 mmol), TEA (0,023 ml, 0,165 mmol) y vinilsulfonyl eteno (19,5 mg, 0,165 mmol) en EtOH (1 ml) se calentó durante 3 h a 100 °C. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con DCM (3 x 2 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (25 mg, 68 %). CLEM: m/e 662,42 (M+H)⁺, 3,45 min (procedimiento 10).

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

15 Una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(2-(vinilsulfonyl)etilamino)-2,3,3a,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 (25 mg, 0,038 mmol) e hidróxido sódico (0,189 ml, 0,189 mmol) en dioxano (1 ml) se calentó a 78 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y la solución transparente se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (14 mg, 53 %). CLEM: m/e 666,39 (M+H)⁺, 2,48 min (procedimiento 10). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,03 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,37 (d, J = 4,27 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,31 - 4,01 (m, 3 H), 3,93 - 3,74 (m, 3 H), 3,68 - 3,41 (m, 2 H), 3,06 - 2,73 (m, 1H), 2,48 - 1,26 (m, 22 H), 1,76 (s, 3 H), 1,23 (s, 3 H), 1,14 (s, 3 H), 1,09 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H).

Ejemplo 136

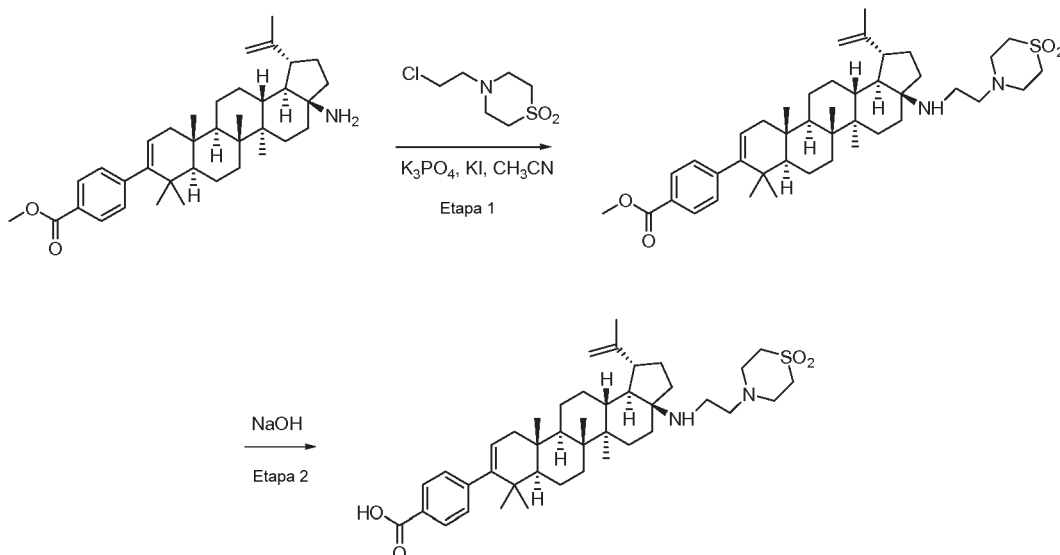
25 Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-(metilsulfonyl)etilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(2-hidroxietilsulfonyl)etilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico usando metilsulfonyl eteno en lugar de vinilsulfonyl eteno en la Etapa 1. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (6 mg, 39 %). CLEM: m/e 636,37 (M+H)⁺, 2,53 min (procedimiento 10). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,04 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,44 - 5,33 (m, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,17 - 4,00 (m, 1H), 3,93 - 3,69 (m, 3 H), 3,22 (s, 3 H), 3,00 - 2,85 (m, 1H), 2,40 - 1,26 (m, 22 H), 1,77 (s, 3 H), 1,23 (s, 3 H), 1,14 (s, 3 H), 1,10 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H).

Ejemplo 137

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



5

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

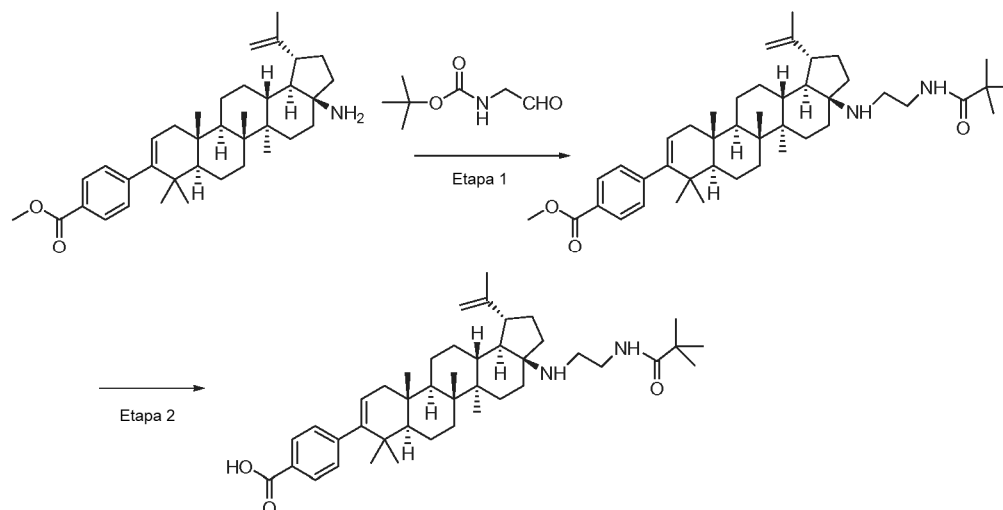
Una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (600 mg, 1,10 mmol), 1,1-dióxido de 4-(2-cloroetil)tiomorfolina (600 mg, 2,56 mmol) (preparado como se describe en el documento WO2002045652), fosfato potásico anhidro (3,00 g, 14,1 mmol) y yoduro potásico (10 mg, 0,060 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se puso en un recipiente de presión resellable AceGlass de 150 ml. La suspensión de color blanco se cubrió con nitrógeno. El recipiente se cerró herméticamente y se calentó hasta 115-125 °C durante 48 h. La reacción en bruto se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyó con acetato de etilo y hexanos (0-50 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma incolora (566 mg, 73 %). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,95 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,31 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,22 - 2,99 (m, 9H), 2,79 - 2,55 (m, 4H), 2,52 - 2,42 (m, 1H), 2,18 - 2,09 (m, 1H), 1,99-1,02 (m, 20H), 1,72 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,01 (s., 3H), 1,10 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,95 (s., 3H). CLEM: m/e 705,51 (M+H)⁺, 3,01 min (procedimiento 10).

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

Una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)amino)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (500 mg, 0,709 mmol) e hidróxido sódico acuoso 10 N (1,42 ml, 14,2 mmol) en dioxano (10 ml) se calentó a 78 °C durante 3 h. La reacción se filtró y la solución transparente resultante se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (200 mg, 39 %). CLEM: m/e 691,59 (M+H)⁺, 2,53 min (procedimiento 10). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,04 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,45 - 5,34 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,55 - 3,40 (m, 1H), 3,39 - 3,22 (m, 6 H), 3,22 - 3,11 (m, 4 H), 3,11 - 3,03 (m, 1H), 3,04 - 2,94 (m, 1H), 2,36 - 1,18 (m, 22 H), 1,76 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,15 (s, 3 H), 1,12 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H).

Ejemplo 138

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



5

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

10 A 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 (1,00 g, 1,84 mmol) en DCE (5 ml) se le añadieron 2-oxoetilcarbamato de *tert*-butilo (1,17 g, 7,36 mmol) y tetraisopropoxititanio (0,700 ml, 2,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,17 g, 5,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato sódico y se extrajo con DCM (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo y hexanos (20-100 %) como el eluyente para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido. (900 mg, 71 %). CLEM: m/e 688,24 (M+H)⁺, 2,51 min (procedimiento 11).

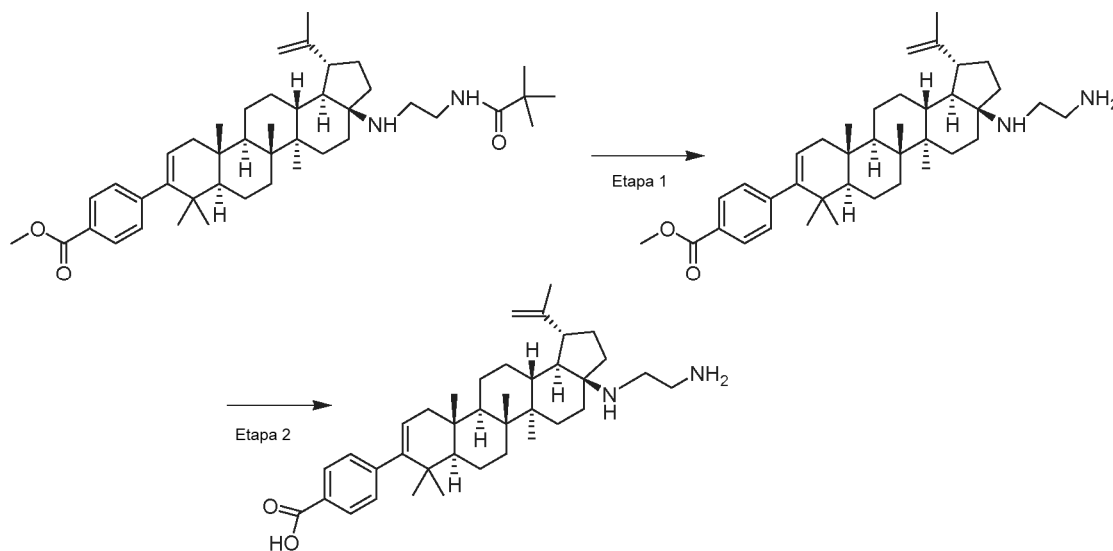
20 Etapa 2. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento de hidrólisis descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1R, 3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(2-hidroxiethylsulfonil)etilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico usando 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (10 mg, 0,015 mmol) como material de partida. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (4 mg, 39 %). CLEM: m/e 673,45 (M+H)⁺, 2,65 min (procedimiento 10). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,04 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=8,55 Hz, 2 H), 5,51 - 5,32 (m, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,82 - 3,53 (m, 1H), 3,53 - 3,24 (m, 3 H), 3,04 - 2,83 (m, 1H), 2,37 - 1,15 (m, 22 H), 1,77 (s, 3 H), 1,53 - 1,49 (m, 9 H), 1,27 (s, 3 H), 1,14 (s, 3 H), 1,11 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H).

30

Ejemplo 139

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



5

Etapa 1. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-aminoetilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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-(*tert*-butoxicarbonilamino)etilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 (900 mg, 1,310 mmol) en dioxano (1 ml) se le añadió HCl (4M en dioxano) (4,26 ml, 17,03 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a ta. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (769 mg, 100 %). CLEM: m/e 588,08 (M+H)⁺, 2,44 min (procedimiento 11).

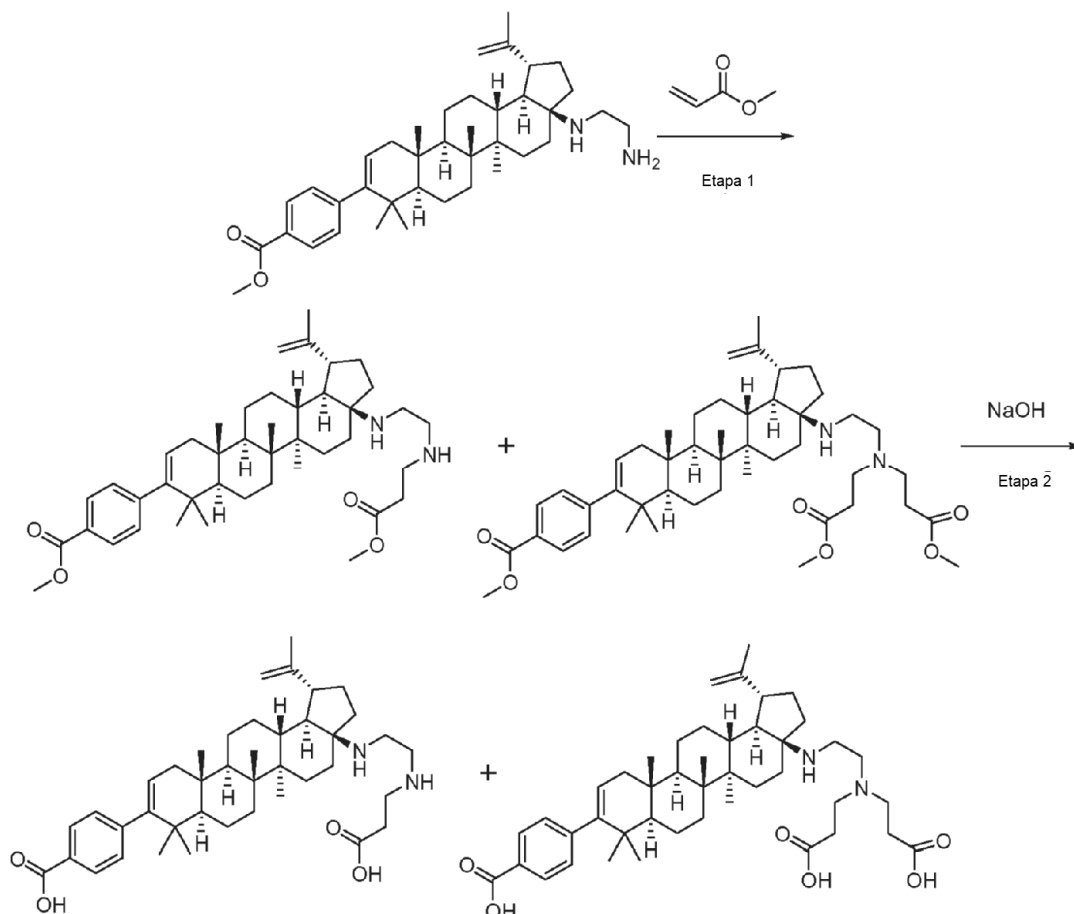
Etapa 2. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-aminoetilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento de hidrólisis descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1R, 3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(2-hidroxietilsulfonyl)etilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico usando 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-aminoetilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 (4 mg, 0,006 mmol) como material de partida. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (2,4 mg, 67 %). CLEM: m/e 573,2 (M+H)⁺, 2,39 min (procedimiento 10). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,03 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,37 (d, J = 4,27 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 3,80 - 3,68 (m, 3 H), 3,68 - 3,59 (m, 1H), 2,97 - 2,80 (m, 1H), 2,38 -1,21 (m, 22 H), 1,78 (s, 3 H), 1,20 (s, 3 H), 1,14 (s, 3 H), 1,09 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H).

25

Ejemplos 140 y 141

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



Etapa 1. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(3-metoxi-3-oxopropilamino)etilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 y 3,3'-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-ilamino)etilazanedil)diopropanoato de dimetilo.

Se añadió acrilato de metilo (9,97 mg, 0,116 mmol) a una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-aminoetilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 (34 mg, 0,058 mmol) en MeOH (2 ml) y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar una mezcla de los dos compuestos del título en forma de un aceite de color pardo (20 mg, 51 %). CLEM: m/e 673,47 (M+H)⁺, 2,96 min y 759,51 (M+H)⁺, 3,43 min (procedimiento 10). La mezcla se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2. Hidrólisis del éster.

La mezcla de ésteres anteriores (20 mg) en dioxano (1 ml) se trató con hidróxido sódico (0,297 ml, 0,297 mmol) a 78 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC prep. para proporcionar los siguientes dos compuestos:

25

Ejemplo 140

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

- 5 Sólido de color blanco (16 mg, 43 % en 2 etapas). CLEM: m/e 645,44 (M+H)⁺, 2,37 min (procedimiento 10). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,04 (d, J=8,2 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=8,5 Hz, 2 H), 5,37 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,78 (s, 2 H), 3,77 - 3,59 (m, 2 H), 3,45 (t, J =6,4 Hz, 2 H), 2,90 (t, J =6,4 Hz, 2 H), 2,87 - 2,72 (m, 1H), 2,42 -1,22 (m, 22 H), 1,78 (s, 3 H), 1,20 (s, 3 H), 1,13 (s, 3 H), 1,09 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H).

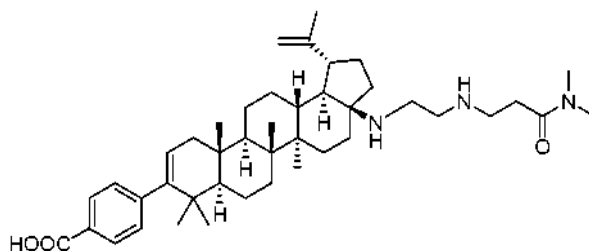
Ejemplo 141

- 10 Ácido 3,3'-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-carboxifenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-ilamino)etilazanediiil)dipropanoico

- 15 Sólido de color blanco (5,7 mg, 57 % en 2 etapas). CLEM: m/e 717,51 (M+H)⁺, 2,25 min (procedimiento 10). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,03 (d, J=8,2 Hz, 2 H), 7,29 (d, J=8,2 Hz, 2 H), 5,36 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 3,83 - 3,66 (m, 4 H), 3,51 (t, J =6,3 Hz, 4 H), 2,93 (t, J =6,9 Hz, 4 H), 2,88 - 2,74 (m, 1H), 2,42 -1,22 (m, 22 H), 1,78 (s, 3 H), 1,19 (s, 3 H), 1,14 (s, 3 H), 1,08 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

Ejemplo 142

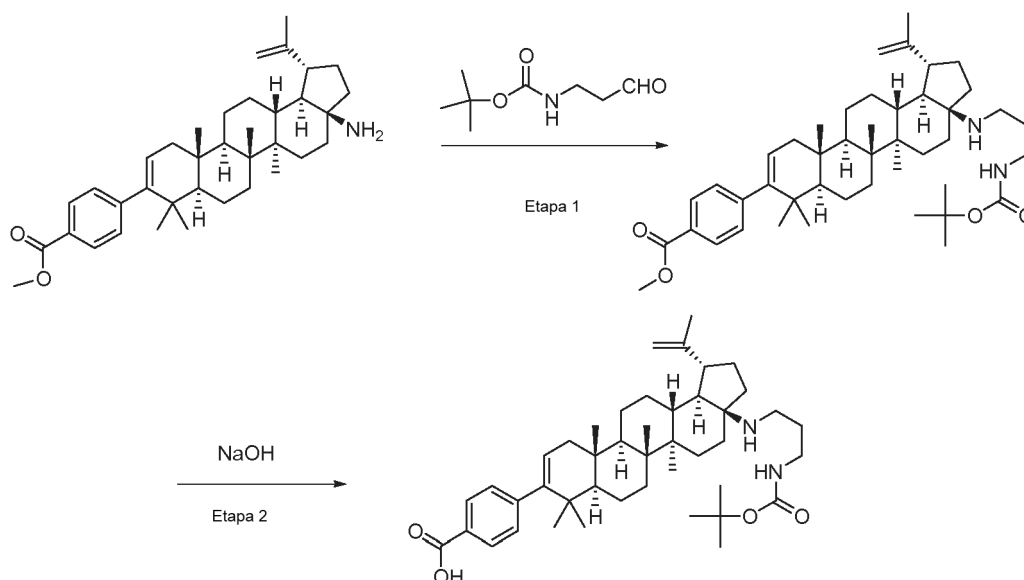
- 20 Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(3-(dimetilamino)-3-oxopropilamino)etilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(2-carboxietilamino)etilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico usando *N,N*-dimetilacrilamida como el receptor aceptor de Michael en la primera etapa. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (9 mg, 50 %). CLEM: m/e 672,47 (M+H)⁺, 2,33 min (procedimiento 2). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,04 (d, J=8,2 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=8,2 Hz, 2 H), 5,37 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 3,86 - 3,59 (m, 4 H), 3,51 - 3,37 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 2,99 (s, 3 H), 2,95 (t, J =5,6 Hz, 2 H), 2,90 - 2,76 (m, 1H), 2,37 -1,22 (m, 22 H), 1,78 (s, 3 H), 1,20 (s, 3 H), 1,14 (s, 3 H), 1,09 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H).
- 30

Ejemplo 142

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



5

Etapa 1. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(*tert*-butoxicarbonilamino)propilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 añadieron ácido acético (0,013 ml, 0,221 mmol) y 3-oxopropilcarbamato de *tert*-butilo (38,2 mg, 0,221 mmol) 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 (40 mg, 0,074 mmol) en EtOH (1 ml) y dioxano (1,0 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a ta. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (78 mg, 0,368 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante dos horas. La reacción se detuvo con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (3 ml), se lavó con HCl 0,1 N (5 ml) y salmuera (5 ml) y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Todos los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (28 mg, 54 %). CLEM: m/e 701,51 (M+H)⁺, 4,0 min (procedimiento 10).

15

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

20

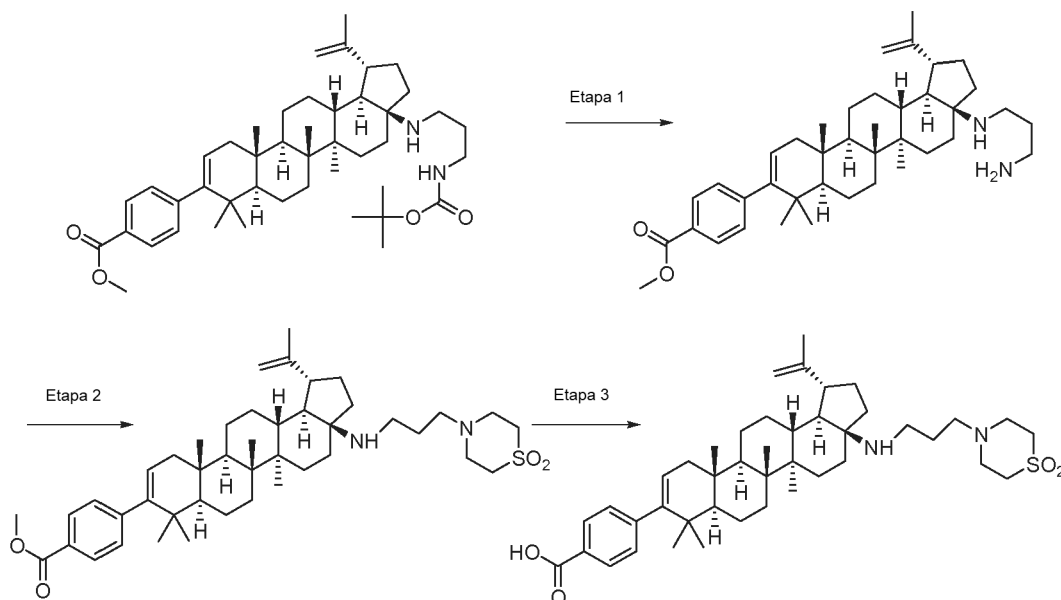
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento de hidrólisis descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(2-hidroxietilsulfonil)etilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico usando 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(*tert*-butoxicarbonilamino)propilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 mg, 0,007 mmol) como material de partida. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (3 mg, 58 %). CLEM: m/e 687,54 (M+H)⁺, 2,69 min (procedimiento 10). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,04 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,37 (d, J= 4,58 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,38 - 3,17 (m, 4 H), 3,04 - 2,86 (m, 1H), 2,36 - 1,17 (m, 24 H), 1,77 (s, 3 H), 1,50 (s, 9 H), 1,25 (s, 3 H), 1,14 (s, 3 H), 1,09 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H).

25

30

Ejemplo 144

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



5

Etapa 1. Preparación de 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-aminopropilamino)-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-il]benzoato de metilo.

Se añadió HCl 4,0 M en dioxano (32,8 µl, 0,131 mmol) a una solución de 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(*tert*-butoxicarbonilamino)propilamino)-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-il]benzoato de metilo (23 mg, 0,033 mmol) en dioxano (1 ml) y la mezcla se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (15 mg, 76 %). CLEM: m/e 601,48 (M+H)⁺, 2,88 min (procedimiento 10).

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

Se añadieron vinilsulfonileno (5,90 mg, 0,050 mmol) y trietilamina (6,96 µl, 0,050 mmol) a una mezcla de 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-aminopropilamino)-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-il]benzoato de metilo (15 mg, 0,025 mmol) en EtOH (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color pardo (15 mg, 76 %). CLEM: m/e 719,46 (M+H)⁺, 3,68 min (procedimiento 10).

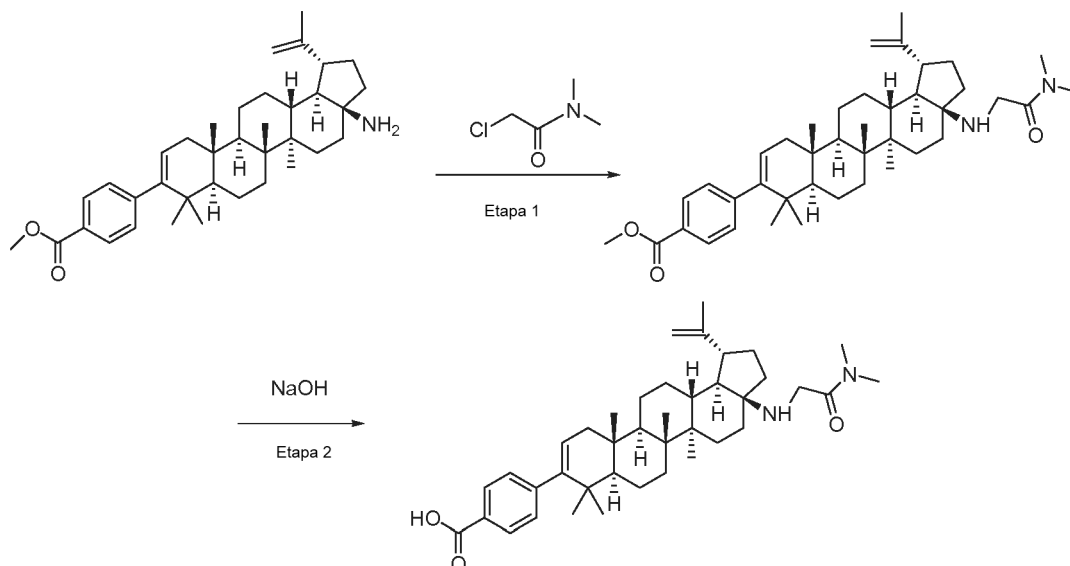
Etapa 3. Preparación de ácido 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[3-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)propil]amino]-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metiletenil)-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il]benzoico

Una mezcla de ácido metil 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)propil)amino)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il]benzoico (15 mg, 0,021 mmol) e hidróxido sódico 1 N (0,104 ml, 0,104 mmol) en dioxano (1 ml) se calentó a 78 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (9 mg, 58 %). CLEM: m/e 705,49 (M+H)⁺, 2,60 min (procedimiento 10). RMN ¹H (400 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 7,99 (d, J=8,28 Hz, 2 H), 7,25 (d, J=8,28 Hz, 2 H), 5,33 (d, J = 4,77 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,87 (s a, 4 H), 3,56 (d, J=4,27 Hz, 4 H), 3,51 - 3,40 (m, 2 H), 3,39 - 3,22 (m, 2 H), 2,86 - 2,69 (m, 1H), 2,57 - 2,34 (m, 2 H), 2,27 - 1,18 (m, 22 H), 1,72 (s, 3 H), 1,16 (s, 3 H), 1,10 (s, 3 H), 1,04 (s, 3 H), 0,98 (s, 3 H), 0,96 (s, 3 H).

35

Ejemplo 145

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



5

Etapa 1. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)-2-oxoetilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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-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 (50 mg, 0,092 mmol), 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida (33,5 mg, 0,276 mmol), fosfato potásico (78 mg, 0,368 mmol) y yoduro potásico (36,6 mg, 0,221 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se calentó a 120 °C durante 33 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se inactivó con agua destilada (5 ml) y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (30 mg, 52 %). CLEM: m/e 629,51 (M+H)⁺, 3,03 min (procedimiento 10). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

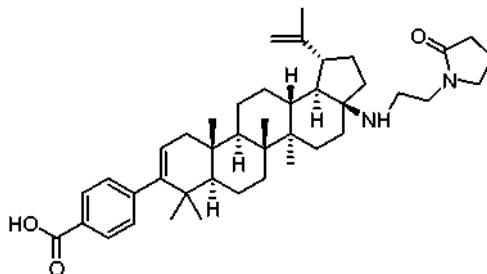
Etapa 2. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)-2-oxoetilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

Una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)-2-oxoetilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (30 mg, 0,048 mmol) e hidróxido sódico acuoso 1 N (0,048 ml, 0,048 mmol) en dioxano (1 ml) se calentó hasta 78 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y la solución transparente se purificó por prep HPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (9,5 mg, 31 %). CLEM: m/e 615,56 (M+H)⁺, 2,52 min (procedimiento 10). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,04 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H), 7,30 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H), 5,38 (d, *J* = 4,58 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,52 (d, *J* = 16,17 Hz, 1H), 4,04 (d, *J* = 16,17 Hz, 1H), 3,08 (d, *J*=10,99 Hz, 6 H), 3,01 - 2,86 (m, 1H), 2,37 -1,22 (m, 22 H), 1,79 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,14 (s, 3 H), 1,10 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H).

30

Ejemplo 146

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

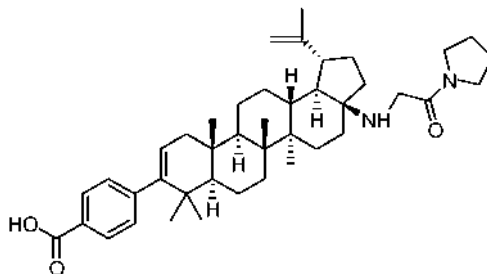


5

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR, 5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)-2-oxoetilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico usando 1-(2-cloroetil)pirrolidin-2-ona como el reactivo de alquilación en la Etapa 1. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (19 mg, 62 %). CLEM: m/e 641,57 (M+H)⁺, 2,58 min (procedimiento 10). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,04 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=8,55 Hz, 2 H), 5,37 (d, J = 4,88 Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 3,89 - 3,73 (m, 2 H), 3,72 - 3,56 (m, 3 H), 3,55 - 3,45 (m, 1H), 2,93 - 2,80 (m, 1H), 2,57 (td, J=8,24, 3,97 Hz, 2 H), 2,34 - 1,19 (m, 24 H), 1,78 (s, 3 H), 1,23 (s, 3 H), 1,13 (s, 3 H), 1,10 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H).

Ejemplo 147

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



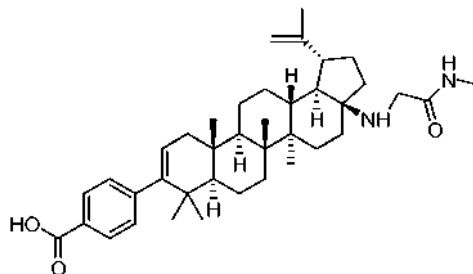
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR, 5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)-2-oxoetilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico usando 2-cloro-1-(pirrolidin-1-il)etanona como el reactivo de alquilación en la Etapa 1. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (19 mg, 46 %). CLEM: m/e 641,46 (M+H)⁺, 2,55 min (procedimiento 10). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,04 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,38 (d, J = 4,58 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,43 (d, J = 16,48 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 16,17 Hz, 1H), 3,73 - 3,42 (m, 4 H), 3,15 - 2,86 (m, 1H), 2,41 - 1,19 (m, 26 H), 1,79 (s, 3 H), 1,28 (s, 3 H), 1,14 (s, 3 H), 1,10 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H).

20

25

Ejemplo 148

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



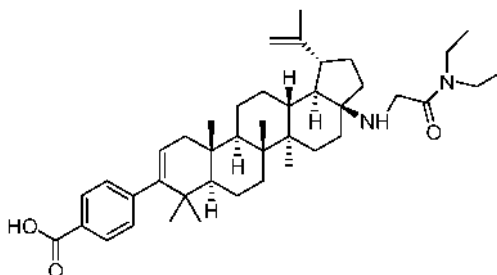
5

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR, 5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)-2-oxoetilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico usando 2-cloro-N-metilacetamida como el reactivo de alquilación en la Etapa 1. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (41 mg, 80 %). CLEM: m/e 601,45 (M+H)⁺, 2,31 min (procedimiento 11). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,04 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,38 (d, J = 4,58 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,24 (d, J = 15,56 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 15,26 Hz, 1H), 2,88 (s, 3 H), 3,08 - 2,74 (m, 1H), 2,31 - 1,30 (m, 22 H), 1,78 (s, 3 H), 1,29 (s, 3 H), 1,14 (s, 3 H), 1,10 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H).

10

Ejemplo 149

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



20

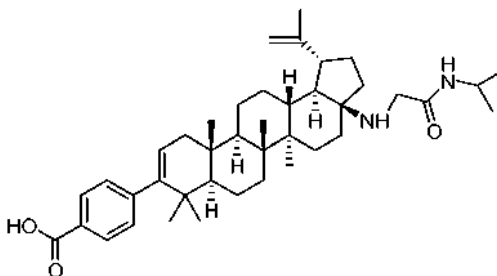
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR, 5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(dietilamino)-2-oxoetilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico usando 2-cloro-N,N-dietilacetamida como reactivo de alquilación en la Etapa 1. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 39 %). CLEM: m/e 643,50 (M+H)⁺, 2,35 min (procedimiento 11). RMN ¹H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 7,99 (d, J=8,28 Hz, 2 H), 7,24 (d, J=8,28 Hz, 2 H), 5,31 (d, J = 4,52 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,58 - 3,21 (m, 6 H), 2,82 - 2,69 (m, 1H), 2,22 - 1,02 (m, 28 H), 1,72 (s, 3 H), 1,18 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 0,95 (s, 6 H).

25

Ejemplo 150

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

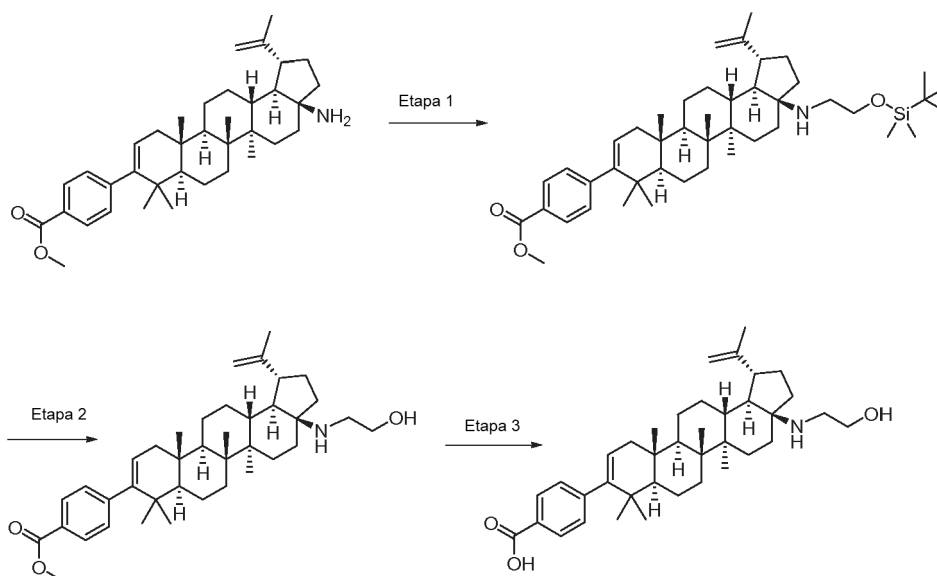
30



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR, 5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)-2-oxoetilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico usando 2-cloro-N-isopropilacetamida como el reactivo de alquilación en la Etapa 1. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (50 mg, 81 %). CLEM: m/e 629,46 (M+H)⁺, 2,60 min (procedimiento 10). RMN ¹H (400 MHz, Ácido acético d4) δ ppm 7,99 (d, J=8,53 Hz, 2 H), 7,26 (d, J=8,53 Hz, 2 H), 5,34 (d, J = 4,77 Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,15 (d, J = 15,31 Hz, 1H), 4,06 (dt, J = 13,11, 6,62 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 15,31 Hz, 1H), 3,07 - 2,77 (m, 1H), 2,41 - 1,26 (m, 22 H), 1,74 (s, 3 H), 1,24 (s, 3 H), 1,16 (d, J=6,53 Hz, 6 H), 1,10 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 0,97 (s, 3 H).

10 Ejemplo 151

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



15 Etapa 1. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 (300 mg, 0,552 mmol) en DCE (4 ml) se le añadieron (*tert*-butildimetilsililoxi)acetaldehído (131 ml, 0,690 mmol) e isopropóxido de titanio (IV) (0,202 ml, 0,690 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 45 minutos y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (234 mg, 1,103 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 23 h y se añadieron un adicional de 0,1 ml de (*tert*-butildimetilsililoxi)acetaldehído y un adicional de 150 mg de triacetoxiborohidruro sódico. La mezcla se agitó a ta durante un adicional de 22 h, después se diluyó con 15 ml de NaHCO₃ sat. y se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, el agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se adsorbió a gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de EtOAc al 0-10 % en hexanos. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,211 g, 0,301 mmol, rendimiento del 54,5 %) en forma de una película de color amarillo transparente. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: m/e 702,7 (M+H)⁺, 2,35 min (procedimiento 2).

Etapa 2. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-hidroxiethylamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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-(*tert*-butildimetilsililoxi)etilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (0,211 g, 0,301 mmol) en THF (2 ml) se le añadió TBAF (1 M en THF) (0,601 ml, 0,601 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2,75 h, después se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, el agente de secado se retiró

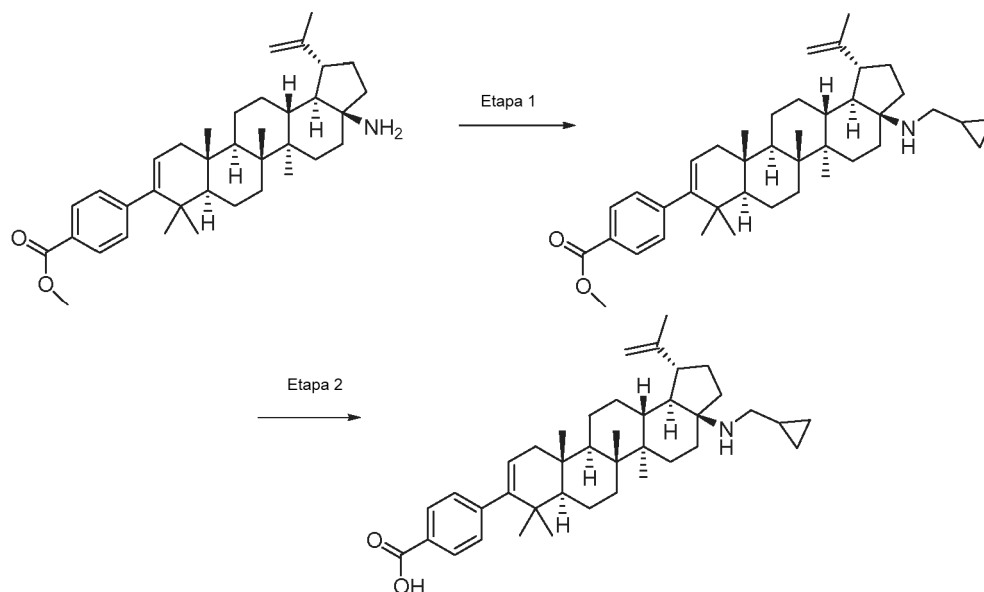
por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se adsorbió a gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de EtOAc al 0-25 % en hexanos. El compuesto del título (93,4 mg, 0,159 mmol, rendimiento del 52,9 %), se aisló en forma de una película incolora. CLEM: m/e 588,6 (M+H)⁺, 1,98 min (procedimiento 2). RMN ¹H (500 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 7,91 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H), 7,18 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H), 5,27 (d, *J* = 4,58 Hz, 1H), 4,70 (d, *J* = 1,83 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,89 (s, 3 H), 3,54 - 3,64 (m, 2 H), 2,52 - 2,69 (m, 3 H), 2,09 (dd, *J*=17,09, 6,41 Hz, 1H), 1,68 (s, 3 H), 1,07 (s, 3 H), 0,98 (s, 3 H), 0,97 (s, 3 H), 0,93 - 2,05 (m, 21H), 0,91 (s, 3 H), 0,91 (s, 3 H).

Etapa 3. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-hidroxiethylamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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-hidroxiethylamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 (35 mg, 0,060 mmol) en dioxano (1 ml) se le añadió NaOH (1 N) (0,298 ml, 0,298 mmol). La mezcla se calentó a 85 °C durante 15 h, después se enfrió a ta. La mezcla se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC prep. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (25 mg, 0,041 mmol, rendimiento del 69,5 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 574,5 (M+H)⁺, 1,69 min (procedimiento 2). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,04 (2 H, d, *J*=8,2 Hz), 7,30 (2 H, d, *J*=8,2 Hz), 5,37 (1 H, d, *J*=4,6 Hz), 4,86 (1 H, s), 4,75 (1 H, s), 3,95 - 4,11 (2 H, m), 3,25 - 3,43 (2 H, m), 2,90 - 2,98 (1 H, m), 1,77 (3 H, s), 1,21 (3 H, s), 1,14 (3 H, s), 1,09 (3 H, s), 1,02 (3 H, s), 1,00 (3 H, s), 0,97 - 2,32 (22 H, m).

Ejemplo 152

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

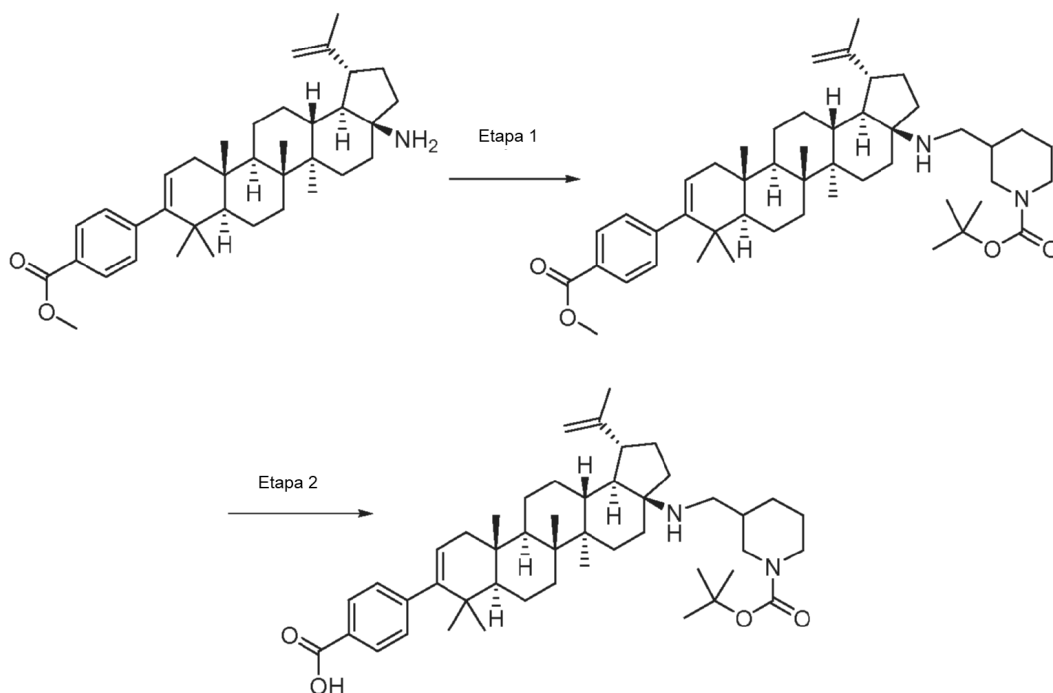
A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (0,022 g, 0,040 mmol) en DCE (0,25 ml) se le añadieron ciclopropanocarbaldehído (2,84 mg, 0,040 mmol) e isopropóxido de titanio (IV) (0,015 ml, 0,051 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,017 g, 0,081 mmol). Después de agitar la mezcla durante 16,75 h, la mezcla se diluyó con 3 ml de agua y se filtró a través de una capa de celite, después se extrajo con diclorometano (3 x 4 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,024 g, 0,040 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de una película transparente. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: m/e 598,6 (M+H)⁺, 2,13 min (procedimiento 2).

Etapa 2. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(ciclopropilmetilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 mezcla turbia de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(ciclopropilmetilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (0,024 g, 0,040 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se le añadió NaOH (1 N) (0,5 ml, 0,5 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C. Después de dos horas, la mezcla se enfrió a ta y se agitó a ta durante una noche. La mezcla se filtró a través de un lecho de lana de vidrio y se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (0,007 g, 10,79 μ mol, rendimiento del 26,9 %) en forma de una película de color blanco. CLEM: m/e 584,6 (M+H)⁺, 1,83 min (procedimiento 2). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,00 (2 H, d, J=8,0 Hz), 7,21 (2 H, d, J=8,0 Hz), 5,31 (1 H, d, J=5,0 Hz), 4,75 (1 H, d, J=1,5 Hz), 4,61 (1 H, s), 2,76 (1 H, td, J=10,9, 5,6 Hz), 2,62 (1 H, dd, J=11,2, 6,1 Hz), 2,23 (1 H, dd, J=11,5, 7,8 Hz), 1,97 - 2,16 (3 H, m), 1,82 - 1,95 (2 H, m), 1,70 (3 H, s), 1,16 (3 H, s), 1,01 (3 H, s), 1,00 (3 H, s), 0,96 (3 H, s), 0,95 (3 H, s), 0,80 - 1,77 (19 H, m), 0,48 - 0,58 (2 H, m), 0,09 - 0,24 (2 H, m).

15 Ejemplo 153

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



20 Etapa 1. Preparación de 3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

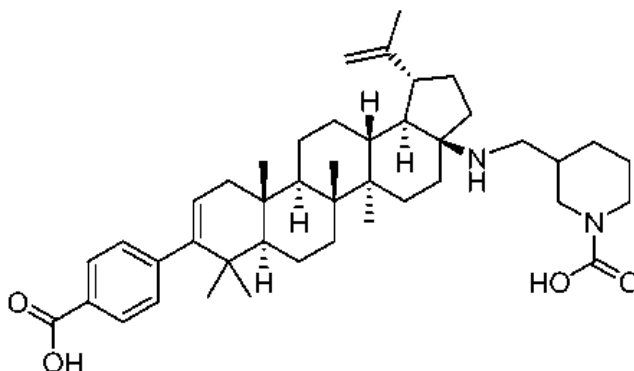
25 A una solución de éster *terc*-butilico del ácido metil 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato (30 mg, 0,055 mmol) en DCE (0,5 ml) se añadió 3-formil-piperidin-1-carboxílico (14,71 mg, 0,069 mmol) e isopropóxido de titanio (IV) (0,020 ml, 0,069 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (23,38 mg, 0,110 mmol). Después de agitar la mezcla durante 16,5 h, la mezcla se diluyó con 3 ml de NaHCO₃ sat. y se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se adsorbió a gel de sílice y se purificó por gel de sílice cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de EtOAc al 0-10 % en hexanos y una columna de gel de sílice de 12 g de Thomson. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (29 mg, 0,039 mmol, rendimiento del 70,9 %) en forma de una película de color blanquecino. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: m/e 741,7 (M+H)⁺, 3,76 min (procedimiento 2).

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

- 5 A una solución de 3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,029 g, 0,039 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadió NaOH (IN) (0,196 ml, 0,196 mmol). La mezcla se calentó a 85 °C durante una noche. Después de calentarse la mezcla durante 22 h, se enfrió a ta, se diluyó con MeOH, y se purificó por HPLC prep, para proporcionar el compuesto del título (24 mg, 0,031 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de una película incolora transparente. CLEM: m/e 727,7 (M+H)⁺, 2,00 min (procedimiento 2). RMN ¹H (500 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 7,98 (2 H, d, J=7,9 Hz), 7,21 (2 H, d, J=7,9 Hz), 5,29 (1 H, d, J=5,5 Hz), 4,70 (1 H, s a), 4,58 (1 H, s a), 3,83 - 4,22 (4 H, m), 2,46 - 2,85 (4 H, m), 2,29 (2 H, s a), 1,68 (3 H, s), 1,47 (9 H, d, J=4,6 Hz), 1,10 (3 H, d, J=7,9 Hz), 0,98 (6 H, s a), 0,93 (3 H, s), 0,92 (3 H, s), 0,77 - 2,15 (25 H, m).

Ejemplo 154

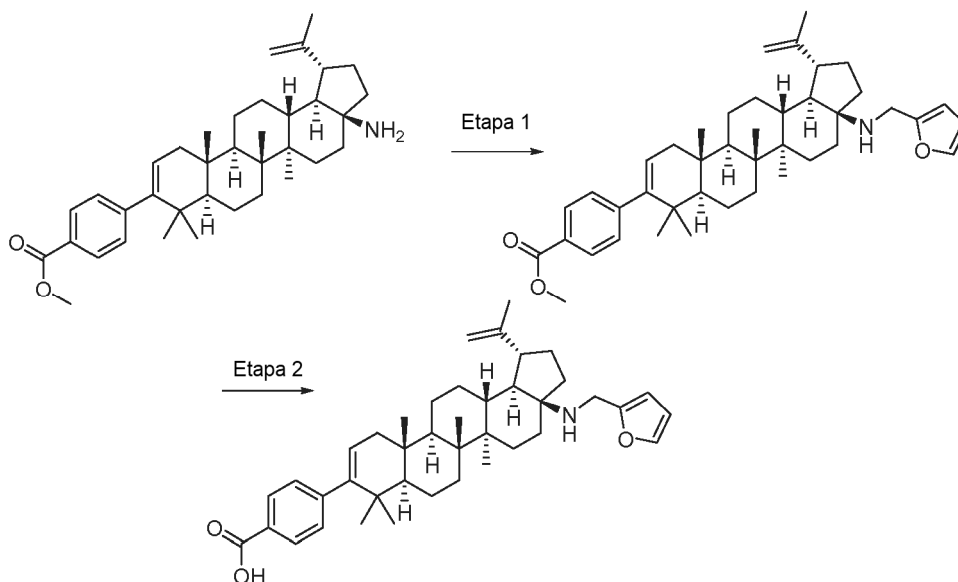
- 15 Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(piperidin-3-ilmetilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



- 20 A una solución de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-3-il)metilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (0,019 g, 0,026 mmol) en DCM (1 ml) se añadió TFA (0,25 ml, 3,24 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1,75 h. Después, la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (14,2 mg, 0,021 mmol, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 627,6 (M+H)⁺, 1,50 min (procedimiento 2). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,04 (2 H, d, J=8,2 Hz), 7,30 (2 H, d, J=7,9 Hz), 5,37 (1 H, s), 4,85 (1 H, d, J=5,5 Hz), 4,75 (1 H, s), 2,98 - 3,83 (6 H, m), 2,82 - 2,91 (1 H, m), 2,57 - 2,72 (1 H, m), 0,85 - 2,33 (44 H, m).

Ejemplo 155

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



5

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

10 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 (30 mg, 0,055 mmol) en DCE (0,5 ml) se le añadieron furfural (5,71 μ l, 0,069 mmol) e isopropóxido de titanio (IV) (0,020 ml, 0,069 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (23,38 mg, 0,110 mmol). Después de agitar la mezcla durante 16 h a ta se añadió un adicional de 5 μ l de furfural junto con un adicional de 0,025 g de triacetoxiborohidruro sódico. Después de agitar la mezcla durante una noche a ta, se purificó pasándola a través de un lecho de gel de sílice y se lavó con EtOAc al 0-25 % en hexanos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (31 mg, 0,050 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de una película de color amarillo claro. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: m/e 625,6 (M+H)⁺, 3,08 min (procedimiento 2).

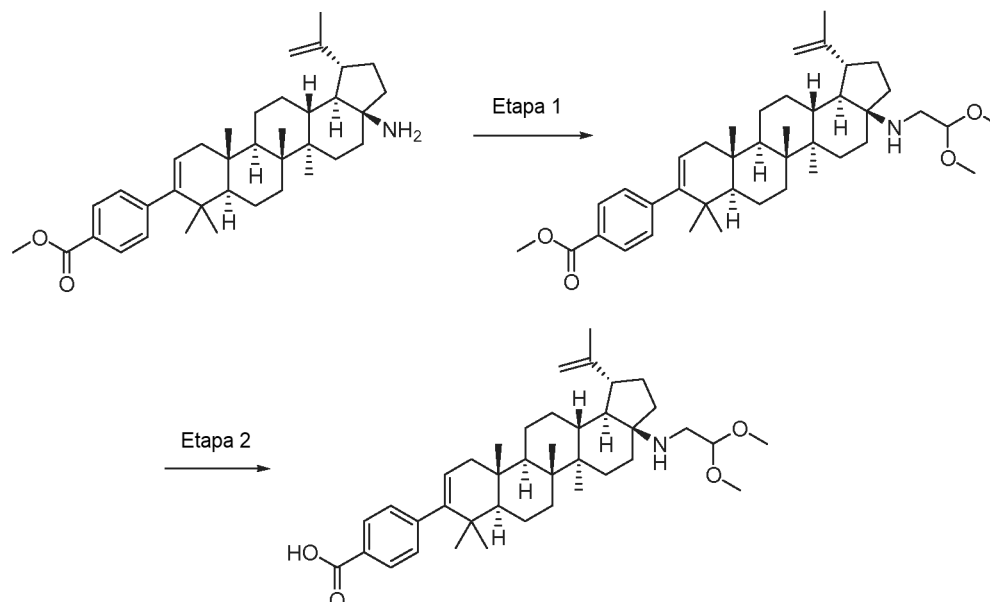
20 Etapa 2. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(furan-2-ilmetilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

25 A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(furan-2-ilmetilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 (31 mg, 0,050 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadió NaOH 1 N (0,248 ml, 0,248 mmol). La mezcla se calentó a 85 °C durante 22 h, después se enfrió a ta. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (19,3 mg, 0,030 mmol, rendimiento del 60,5 %) en forma de una película transparente. CLEM: m/e 610,69 (M+H)⁺, 2,35 min (procedimiento 2). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,00 (d, J=7,78 Hz, 2 H), 7,37 (d, J = 1,00 Hz, 1H), 7,23 (d, J=7,78 Hz, 2 H), 6,33 (dd, J=3,14, 1,88 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 5,53 (s a, 1H), 5,29 - 5,34 (m, 1H), 4,72 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,67 (s, 2 H), 2,64 (td, J=10,85, 5,40 Hz, 1H), 1,71 (s, 3 H), 1,10 -1,15 (m, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 0,97 - 2,18 (m, 22 H), 0,96 (s, 6 H).

30

Ejemplo 156

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



5

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

10 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 (0,9 g, 1,551 mmol) en DCM (Volumen: 15 ml) se le añadieron una solución de glicoxal 1,1-dimetil acetal (45 % en MTBE) (0,498 ml, 1,939 mmol), ácido acético (0,178 ml, 3,10 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,493 g, 2,326 mmol). La mezcla se agitó a ta. Después de 4 h de agitación, se añadió un adicional de 0,5 ml de solución de glicoxal 1,1-dimetil acetal (45 % en MTBE) junto con un adicional de 0,5 g de triacetoxiborohidruro sódico. Después de un total de 7 h de agitación, la mezcla se diluyó con 25 ml de NaHCO₃ sat. y se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se adsorbió a gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de EtOAc al 0-10 % en hexanos para dar el compuesto del título (0,67 g, 1,060 mmol, rendimiento del 68,4 %) en forma de una espuma de color blanco. CLEM: m/e 632,75 (M+H)⁺, 2,45 min (procedimiento 11).

20

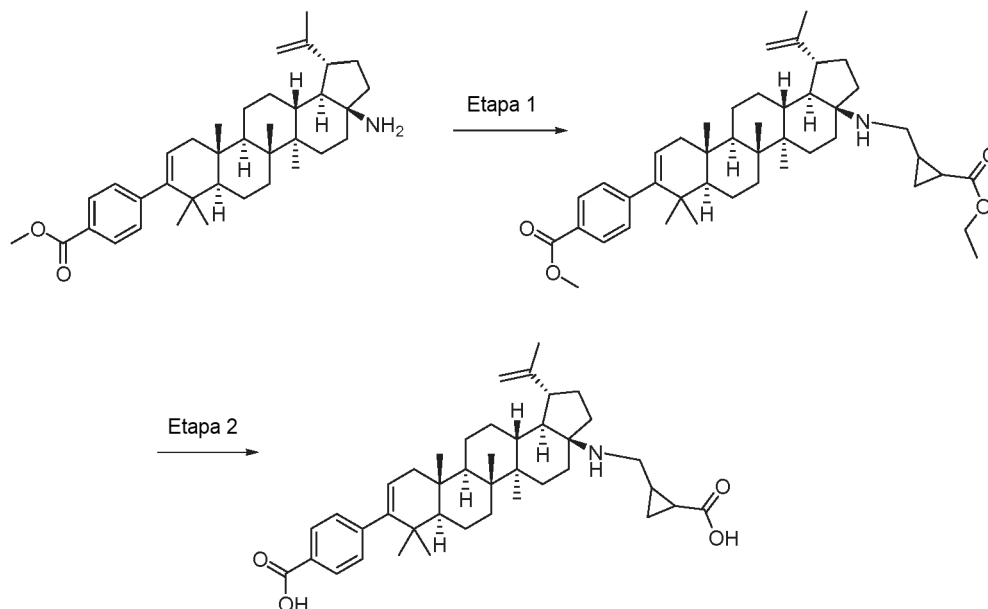
Etapa 2. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2,2-dimetoxietilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

25 A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2,2-dimetoxietilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (0,025 g, 0,040 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se le añadió NaOH (IN) (0,198 ml, 0,198 mmol). La mezcla se calentó a 85 °C. Después de 6 h de calentamiento, la mezcla se enfrió a ta, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC prep. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (17 mg, 0,026 mmol, rendimiento del 66,1 %) en forma de una película transparente. CLEM: m/e 618,8 (M+H)⁺, 2,28 min (procedimiento 11). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,99 (d, J=7,93 Hz, 2 H), 7,20 (d, J=7,93 Hz, 2 H), 5,28 (d, J = 4,88 Hz, 1H), 5,12 (s a, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,53 (t, J=5,49 Hz, 1H), 3,44 (s, 3 H), 3,41 (s, 3 H), 2,64 - 2,74 (m, 2 H), 2,60 (dd, J=11,44, 6,56 Hz, 1H), 1,97 - 2,13 (m, 2 H), 1,86 - 1,95 (m, 2 H), 1,81 (dd, J=12,51, 8,24 Hz, 1H), 1,68 (s, 3 H), 1,11 (s, 3 H), 0,98 (s, 3 H), 0,97 (s a, 3 H), 0,95 - 1,72 (m, 17 H), 0,93 (s a, 6 H).

35

Ejemplo 157

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



5

Etapa 1. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(etoxicarbonil)ciclopropil)metilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 (30 mg, 0,055 mmol) en DCE (0,5 ml) se le añadieron 2-formil-1-ciclopropanocarboxilato de etilo (9,13 ml, 0,069 mmol) e isopropóxido de titanio (IV) (0,020 ml, 0,069 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (23,38 mg, 0,110 mmol). Después de agitar la mezcla durante 16,25 h adicionales, se añadieron 2-formil-1-ciclopropanocarboxilato de etilo (9,13 ml, 0,069 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (23,38 mg, 0,110 mmol) y la mezcla se agitó de nuevo a ta durante 24 h. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de EtOAc al 0-25 % en hexanos. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(etoxicarbonil)ciclopropil)metilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 (33 mg, 0,049 mmol, rendimiento del 89 %). CLEM: m/e 670,8 (M+H)⁺, 2,47 min (procedimiento 11).

15

20

Etapa 2. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-carboxiciclopropil)metilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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-(etoxicarbonil)ciclopropil)metilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 (33 mg, 0,049 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadió NaOH (1 N) (0,246 ml, 0,246 mmol). La mezcla se calentó a 85 °C durante 22 h, después se enfrió a ta. Se añadió un adicional de 0,25 ml de NaOH 1 N a la mezcla y se calentó de nuevo a 85 °C. Después de agitar la mezcla durante el fin de semana, la mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida. La RMN ¹H todavía mostraron que estaban presentes impurezas, así que la mezcla se purificó una segunda vez por HPLC prep. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (8,3 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 24,15 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 628,6 (M+H)⁺, 1,66 min (procedimiento 2).

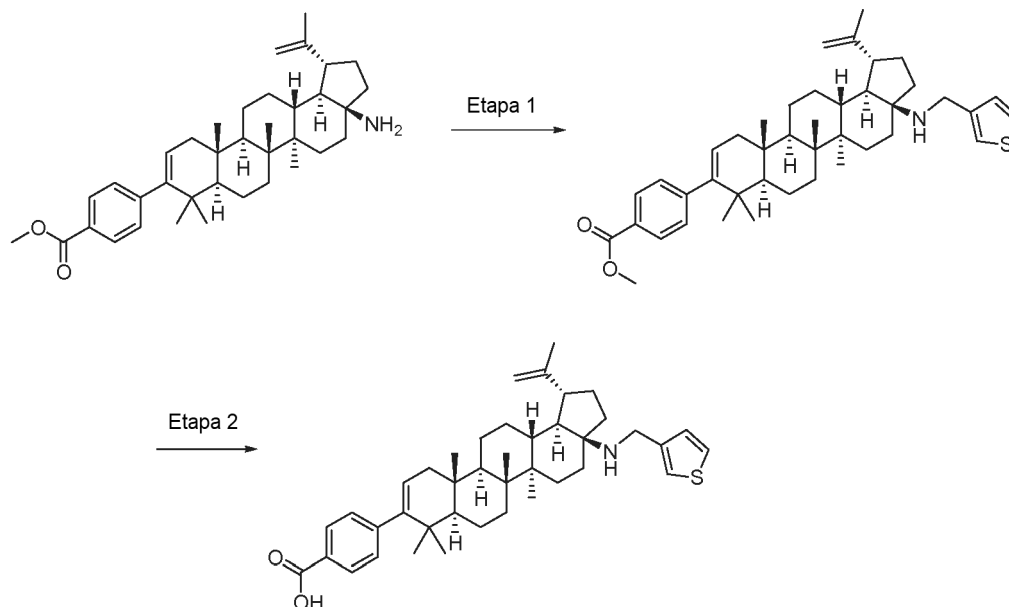
25

30

35

Ejemplo 158

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



5

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

10 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 (30 mg, 0,055 mmol) en DCE (0,5 ml) se le añadieron 3-tiofenocarboxaldehído (7,73 mg, 0,069 mmol) e isopropóxido de titanio (IV) (0,020 ml, 0,069 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (23,38 mg, 0,110 mmol). La mezcla se agitó durante 18 h a ta. La mezcla de reacción se cargó directamente sobre una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de EtOAc al 0-25 % en hexanos. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (32 mg, 0,05 mmol, rendimiento del 91 %). CLEM: m/e 640,6 (M+H)⁺, 2,13 min (procedimiento 2).

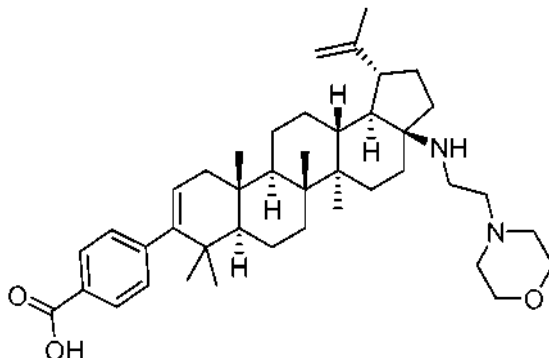
20 Etapa 2. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(tiofen-3-ilmetilamino)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

25 A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(tiofen-3-ilmetilamino)-2,3,3a,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 (32 mg, 0,050 mmol) en dioxano (1 ml) se le añadió NaOH (1 N) (0,250 ml, 0,250 mmol). La mezcla se calentó a 85 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió a ta y se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (18 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 53,5 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 626,5 (M+H)⁺, 1,82 min (procedimiento 2). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,00 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,30 (1 H, dd, J=4,8, 3,0 Hz), 7,24 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,20 (1 H, d, J=2,0 Hz), 7,12 (1 H, dd, J=5,0, 1,0 Hz), 5,30 - 5,34 (1 H, m), 4,72 (1 H, d, J=1,8 Hz), 4,61 (1 H, s), 2,61 (1 H, td, J=10,7, 5,4 Hz), 1,89 - 2,17 (5 H, m), 1,77 - 1,88 (1 H, m), 1,72 (3 H, s), 1,14 (3 H, s), 1,02 (3 H, s), 1,00 (3 H, s), 0,94 - 1,74 (18 H, m), 0,96 (6 H, s).

30

Ejemplo 159

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

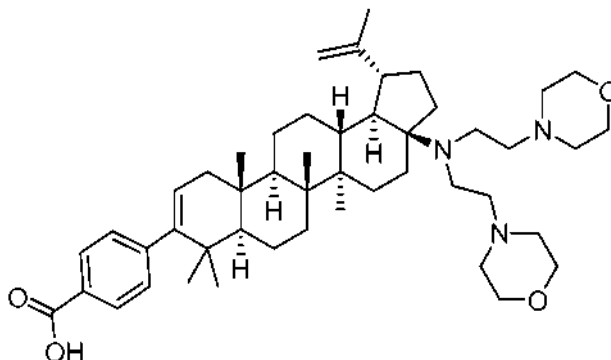


5

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR, 5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)-2-oxoetilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico usando clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina como el agente de alquilación en la Etapa 1. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (65 mg, 49,4 %). CLEM: m/e 643,6 (MH⁺), 2,35 min (procedimiento 13). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,95 (m, J=8,3 Hz, 2 H), 7,24 (m, J=8,3 Hz, 2 H), 5,31 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,82 - 3,99 (m, 4 H), 3,37 - 3,58 (m, 4 H), 3,21 (d, J=4,5 Hz, 2 H), 3,19 (s a, 2 H), 2,67 - 2,86 (m, 1H), 2,02 - 2,26 (m, 5 H), 1,83 -1,90 (m, 1H), 1,64 -1,81 (m, 8 H), 1,45 -1,64 (m, 7 H), 1,34 -1,45 (m, 2 H), 1,27 -1,34 (m, 1H), 1,15 -1,27 (m, 4 H), 1,12 (s, 3 H), 1,04 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 0,93 (s, 3 H).

Ejemplo 160

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



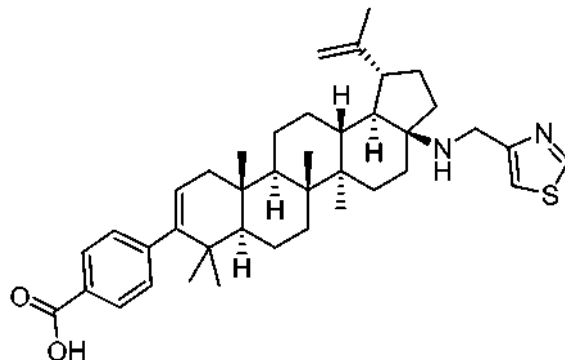
El compuesto del título se obtuvo como un producto secundario en la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-morfolinoetilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 12,2 %). CLEM: m/e 756,7 (MH⁺), 2,41 min (procedimiento 13). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,95 (m, J=8,3 Hz, 2 H), 7,24 (m, J=8,3 Hz, 2 H), 5,32 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,19 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 4,02 - 4,14 (m, 6 H), 3,88 (t, J = 4,4 Hz, 4 H), 3,70 - 3,84 (m, 4 H), 3,57 (s a, 2 H), 3,42 - 3,51 (m, 2 H), 2,96 - 3,19 (m, 4 H), 2,79 (s a, 1H), 2,01 - 2,26 (m, 5 H), 1,87 - 1,96 (m, 1H), 1,68 -1,82 (m, 6 H), 1,46 -1,68 (m, 8 H), 1,26 -1,45 (m, 4 H), 1,17 -1,26 (m, 4 H), 1,13 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 0,97 (s, 3 H).

20

25

Ejemplo 161

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



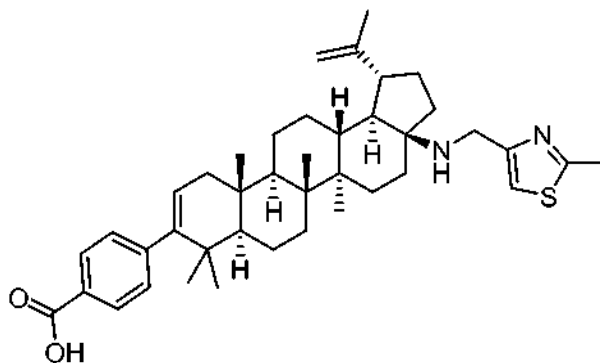
5

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)-2-oxoetilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico usando 4-(clorometil)tiazol como el agente de alquilación en la Etapa 1. EM: m/e 627,5 (M+H)⁺, 1,56 min (procedimiento 12). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,95 (s, 3 H) 0,96 (s, 3 H) 1,01 (s, 3 H) 1,10 (s, 3 H) 1,21 (s, 3 H) 1,72 (s, 3 H) 0,89 - 1,83 (m, 16 H) 1,84 - 2,05 (m, 3 H) 2,07 - 2,22 (m, 1H) 2,13 (dd, J=17,07, 6,53 Hz, 1H) 2,22 - 2,32 (m, 1H) 2,33 - 2,49 (m, 1H) 4,24 (d, J=14,05 Hz, 1H) 4,70 (s, 1H) 4,72 (d, J=13,55 Hz, 1H) 4,81 (s, 1H) 5,31 (dd, J=6,02, 1,51 Hz, 1H) 7,24 (d, J=8,28 Hz, 2 H) 7,59 (s, 1H) 8,00 (d, J=8,28 Hz, 2 H) 8,83 (s, 1H).

10

Ejemplo 162

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



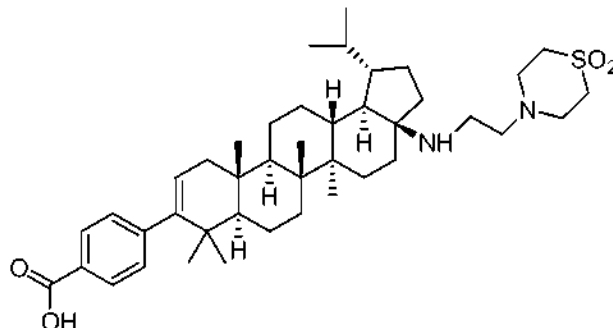
20

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR, 5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)-2-oxoetilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a, 8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico usando clorhidrato de 4-(clorometil)-2-metiltiazol como el agente de alquilación en la Etapa 1. EM: m/e 641,5 (M+H)⁺, 1,56 min (procedimiento 12). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,96 (s, 3 H) 0,97 (s, 3 H) 1,02 (s, 3 H) 1,10 (s, 3 H) 1,26 (s, 3 H) 1,71 (s, 3 H) 0,88 - 1,83 (m, 16 H) 1,89 - 2,04 (m, 3 H) 2,08 - 2,21 (m, 1H) 2,14 (dd, J=17,19, 6,15 Hz, 1H) 2,22 - 2,30 (m, 1H) 2,33 - 2,45 (m, 1H) 2,68 (s, 3 H) 4,09 (d, J=13,05 Hz, 1H) 4,64 (d, J=12,80 Hz, 1H) 4,69 (s, 1H) 4,80 (s, 1H) 5,32 (d, J=4,52 Hz, 1H) 7,24 (d, J=8,28 Hz, 2 H) 7,28 (s, 1H) 8,00 (d, J=8,28 Hz, 2 H).

25

Ejemplo 163

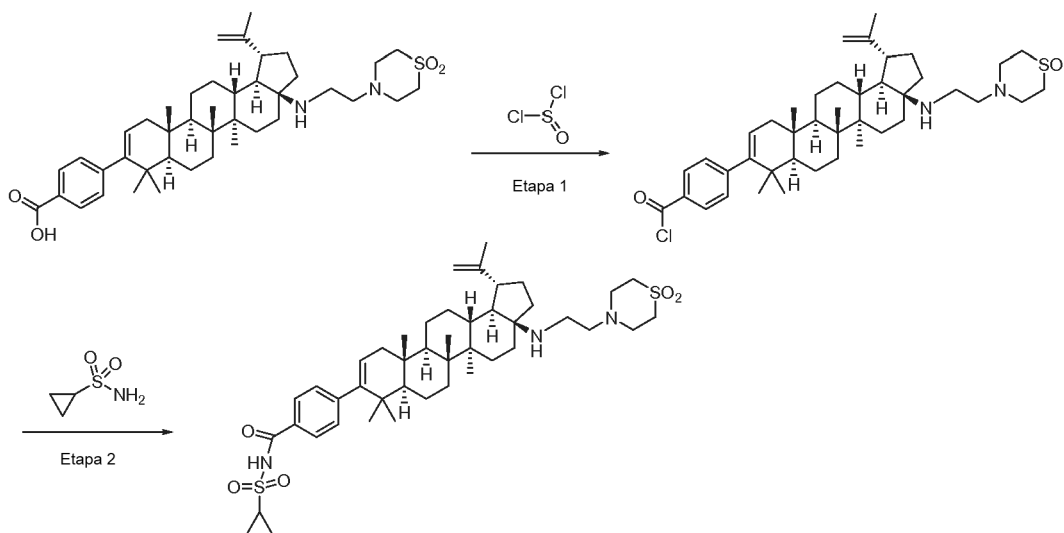
Preparación de ácido 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)amino)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico



5 Una mezcla de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)amino)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (100 mg, 0,145 mmol) y Pd al 10%/C (90 mg, 0,087 mmol) en metanol (5 ml) y acetato de etilo (5 ml) se cargó sobre un reactor agitador PARR y se trató con hidrógeno durante 25 horas a 0,28 MPa a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite para retirar el catalizador. El filtrado se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,6 mg, 28 %). CLEM: m/e 693,46 (M+H)⁺, 2,46 min (procedimiento 10). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,04 (d, J=8,2 Hz, 2 H), 7,31 (d, J=8,2 Hz, 2 H), 5,39 (d, J=4,6 Hz, 1H), 3,50 - 3,36 (m, 1H), 3,36 - 3,21 (m, 6 H), 3,21 - 2,98 (m, 5 H), 2,31 - 1,29 (m, 24 H), 1,29 (s, 3 H), 1,13 (s, 6 H), 1,03 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,94 (d, J=6,7 Hz, 3 H), 0,86 (d, J=6,7 Hz, 3 H).

Ejemplo 164

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



20 Etapa 1. Preparación de cloruro de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)amino)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoílo.

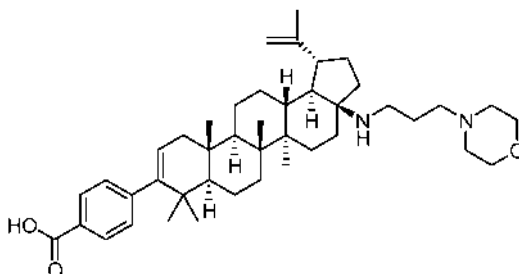
25 Una mezcla de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)amino)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (200 mg, 0,289 mmol) y cloruro de tionilo en dicloroetano (5 ml) se calentó a reflujo durante 30 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (150 mg, 73 %). CLEM: m/e 705,46 (M-Cl+OMe+H)⁺, 3,0 min (procedimiento 10).

Etapa 2. Preparación de *N*-(ciclopropilsulfonyl)-4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)amino)-1-isopropenil-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametil-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]crisen-9-il)benzamida

Una mezcla de cloruro de 4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)amino)-1-isopropenil-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametil-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]crisen-9-il)benzoilo (30 mg, 0,042 mmol), ciclopropanosulfonamida (6,15 mg, 0,051 mmol), Base de Hunig (0,022 ml, 0,127 mmol) y DMAP (2,58 mg, 0,021 mmol) en diclorometano (1 ml) se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción en bruto se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4 mg, 11 %). CLEM: *m/e* 794,53 (M+H)⁺, 2,44 min (procedimiento 10). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 7,94 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H), 7,32 (d, *J*=8,2 Hz, 2 H), 5,38 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,56-3,39 (m, 1H), 3,38-3,21 (m, 7 H), 3,21 - 3,11 (m, 3 H), 3,11 - 3,03 (m, 2 H), 3,01 - 2,89 (m, 1H), 2,41 -1,16 (m, 26 H), 1,76 (s, 3 H), 1,29 (s, 3 H), 1,15 (s, 3 H), 1,11 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H).

Ejemplo 165

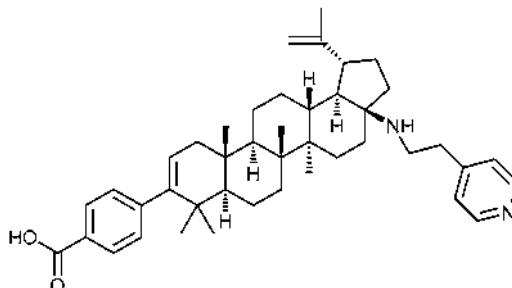
Preparación de ácido 4-((1*R*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametil-3*a*-(3-morfolinopropilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]crisen-9-il)benzoico



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1*R*,3*aS*,5*aR*, 5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-(dimetilamino)-2-oxoetilamino)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]crisen-9-il)benzoico usando clorhidrato de 4-(3-cloropropil)morfolina como el reactivo de alquilación en la Etapa 1. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (60 mg, 48,1 %). CLEM: *m/e* 657,55 (M+H)⁺, 2,24 min (procedimiento 13). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 7,95 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 7,26 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 5,33 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,97 (m, 4H), 3,30 - 3,04 (m, 8H), 2,85 - 2,66 (m, 1H), 2,46 - 2,24 (m, 2H), 2,24 -1,85 (m, 7H), 1,82 -1,65 (m, 7H), 1,65 -1,45 (m, 7H), 1,45 -1,26 (m, 4H), 1,22 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).

Ejemplo 166

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

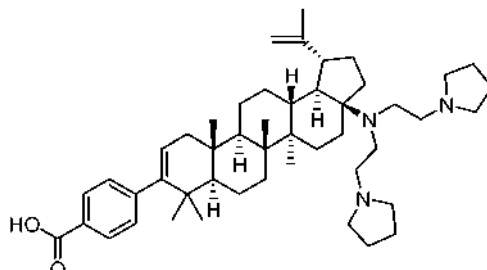


El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1*R*,3*aS*,5*aR*, 5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-(dimetilamino)-2-oxoetilamino)-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]crisen-9-il)benzoico usando 4-(2-cloroetil)piridina como el reactivo de alquilación en la Etapa 1. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (10 mg, 2,9 %). CLEM: *m/e* 635,40 (M+H)⁺, 2,31 min (procedimiento 13). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,83 (d, *J*=5,8 Hz, 2H), 8,06 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,33 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 3,57 - 3,46 (m, 4H), 2,86 - 2,75 (m, 1H), 2,27 - 2,08 (m, 5H), 2,05 -1,89 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,85 -1,67 (m, 4H), 1,66 -1,49 (m, 7H), 1,45 -1,23 (m, 4H), 1,21 (s, 3H),

1,14 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).

Ejemplo 167

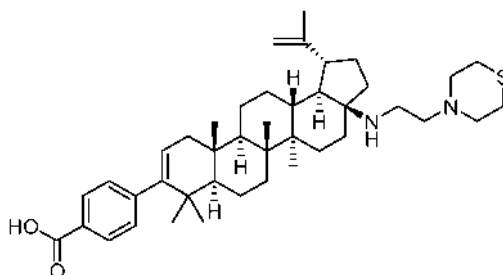
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(bis(2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR, 5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)-2-oxoetilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico usando clorhidrato de 1-(2-cloroetil)pirrolidina como el reactivo de alquilación en la Etapa 1. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (10 mg, 2,57 %). CLEM: m/e 724,52 (M+H)⁺, 1,43 min (procedimiento 15). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d) δ 7,88 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,26 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,03 - 3,86 (m, 4H), 3,86 - 3,62 (m, 6H), 3,59 - 3,29 (m, 6H), 2,81 - 2,58 (m, 1H), 2,26 (s a, 4H), 2,21 - 1,88 (m, 9H), 1,82 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,73 - 1,62 (m, 5H), 1,62 - 1,40 (m, 9H), 1,40 - 1,19 (m, 4H), 1,13 (s, 4H), 1,06 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,91 (s, 3H),

Ejemplo 168

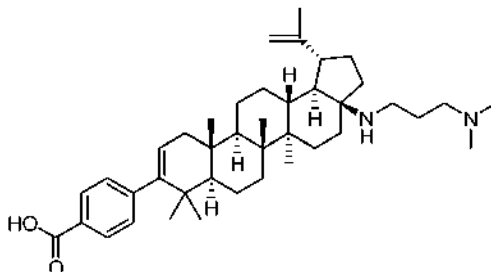
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(2-tiomorfolinoetilamino)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR, 5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)-2-oxoetilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3 a,4,5,5 a,5b,6,7,7a, 8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico usando clorhidrato de 4-(2-cloroetil)tiomorfolina (preparado como se describe en el documento WO 2009058859) como el reactivo de alquilación en la Etapa 1. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (3 mg, 0,85 %). CLEM: m/e 659,37 (M+H)⁺, 2,38 min (procedimiento 13). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,00 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,32 - 5,19 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,11-2,98 (m, 1H), 2,89 (m, 5H), 2,75 (m, 5H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,31 - 2,16 (m, 1H), 2,14 - 1,85 (m, 6H), 1,71 (s, 7H), 1,59 - 1,40 (m, 6H), 1,38 - 1,15 (m, 8H), 1,08 - 0,96 (m, 10H), 0,94 (s, 3H)

Ejemplo 169

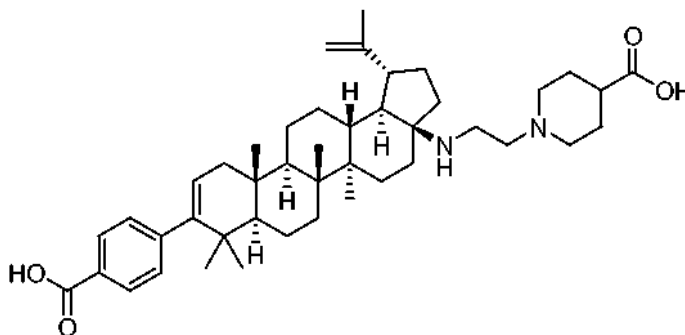
Preparación de ácido 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico



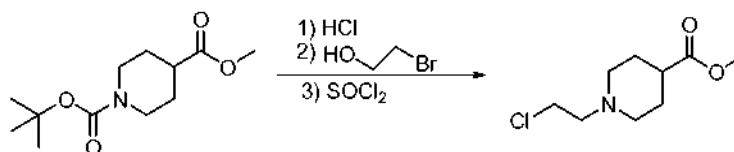
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-(((1R,3aS,5aR, 5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)-2-oxoetilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico usando clorhidrato de 3-cloro-*N,N*-dimetilpropan-1-amina como el reactivo de alquilación en la Etapa 1. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (3 mg, 0,85 %). CLEM: *m/e* 615,75 (M+H)⁺, 2,24 min (procedimiento 13). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 7,95 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,34 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,58 - 3,36 (m, 2H), 3,26 (s a, 8H), 2,78 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 2,51 - 2,26 (m, 3H), 2,26 - 1,97 (m, 7H), 1,92 (m, 1H), 1,78 (m, 6H), 1,63 -1,47 (m, 6H), 1,45 -1,36 (m, 2H), 1,32 -1,18 (m, 5H), 1,14 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,98 (s, 3H)

Ejemplo 170

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



20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-(((1R,3aS,5aR, 5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)-2-oxoetilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico usando clorhidrato de 1-(2-cloroetil)piperidin-4-carboxilato de metilo (preparado como se describe a continuación) como el reactivo de alquilación en la Etapa 1. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (8 mg, 83 %). CLEM: *m/e* 685,6 (M+H)⁺, 2,33 min (procedimiento 10). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 7,94 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,31 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,48 - 3,36 (m, 5H), 3,12 - 2,88 (m, 2H), 2,79 - 2,69 (m 1H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,24 - 2,11 (m, 4H), 2,11 - 2,00 (m, 4H), 1,97 -1,81 (m, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,81 -1,71 (m, 2H), 1,70 -1,46 (m, 10H), 1,45 -1,27 (m, 4H), 1,21 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

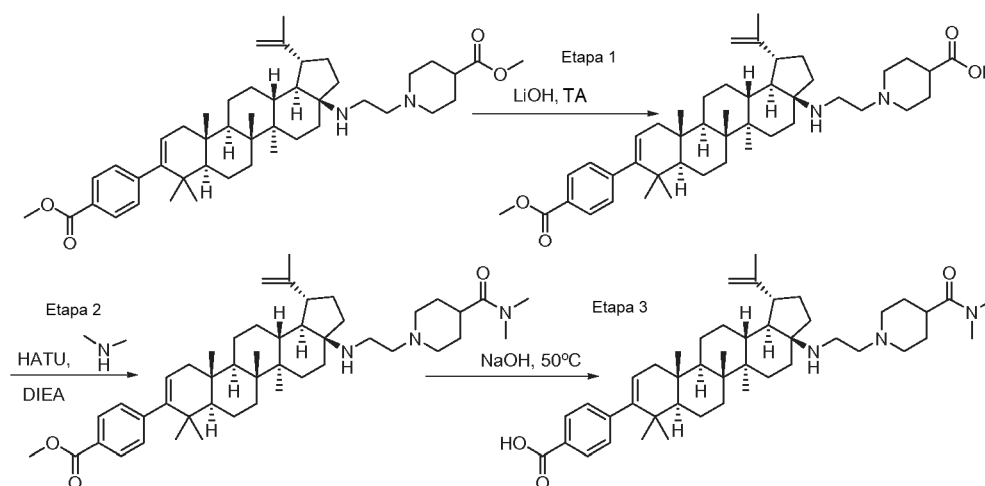
Preparación de 1-(2-cloroetil)piperidin-4-carboxilato de metilo

A una solución de 4-metil piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (5,4 g, 22,19 mmol) en éter se le añadió cloruro de hidrógeno (27,7 ml, 111 mmol) en dioxano. La solución transparente resultante se agitó durante 4 horas. Se

observaron burbujas y precipitados de color blanco. Después el disolvente se retiró y se secó al vacío. El residuo se suspendió en acetonitrilo (50 ml) y se añadió 2-bromoetanol (1,567 ml, 22,19 mmol) seguido de K_2CO_3 en polvo (14,72 g, 107 mmol). Después de la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió de nuevo en agua (50,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en DCE (50,0 ml) antes de añadirse dicloruro sulfuroso (2,428 ml, 33,3 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 horas, después todos los volátiles se retiraron al vacío, el sólido resultante se suspendió en éter, después se filtró y se lavó con éter (50,0 ml), se volvió a suspender en acetato de etilo y se neutralizó con bicarbonato sódico. La capa orgánica se recogió y se secó con sulfato sódico para proporcionar 1-(2-cloroetil)piperidin-4-carboxilato de metilo (1 g, 4,86 mmol, 21, rendimiento del 91 %) en forma de un aceite de color pardo. RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 3,70 (s, 3H), 3,61 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,97 - 2,86 (m, 2H), 2,75 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,40 - 2,27 (m, 1H), 2,19 (m, 2H), 2,01 - 1,88 (m, 2H), 1,87 - 1,72 (m, 2H).

Ejemplo 171

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



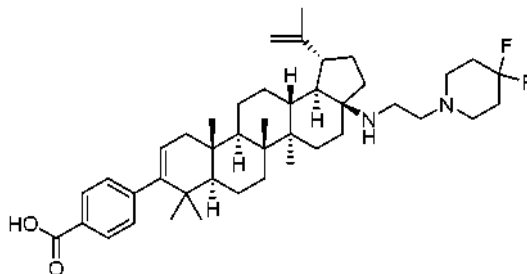
Etapa 1. A una solución de 1-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-ilamino)etil)piperidin-4-carboxilato de metilo (40 mg) en dioxano (1 ml) se le añadió hidróxido de litio (2,7 mg, 0,112 mmol) en agua (1 ml). Se observó un precipitado de color blanco. La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas. El producto deseado se observó a m/e 699,7 (M+H)⁺, 2,703 min, procedimiento 10. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1 N a pH~4 y se diluyó con cloruro de metileno (10 ml). Después, la capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después de retirar el disolvente, el producto en bruto se obtuvo en forma de un aceite (40 mg, ~ 100 %) que se usó sin purificación adicional.

Etapa 2. A una solución de ácido 1-(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)piperidin-4-carboxílico (40 mg, 0,057 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) a ta se le añadieron dimetilamina (7,6 mg, 0,17 mmol) y HATU (65 mg, 0,18 mmol) seguido de DIEA (29 mg, 0,23 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a ta. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El producto en bruto se obtuvo después de la retirada del disolvente en forma de un sólido de color blanco (40 mg, ~ 100 %) que se usó sin purificación adicional.

Etapa 3. Se preparó ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)etilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico siguiendo la etapa 2 del procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)-2-oxoetilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (9 mg, 23,0 %). CLEM: m/e 712,64 (M+H)⁺, 2,265 min (procedimiento 11). RMN 1H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,95 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,25 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 5,33 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,65 - 3,38 (m, 6H), 3,16 (s, 3H), 3,05 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,23 - 1,85 (m, 11H), 1,82 - 1,74 (m, 6H), 1,70 - 1,48 (m, 9H), 1,44 - 1,28 (m, 3H), 1,22 (m, 4H), 1,13 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).

Ejemplo 172

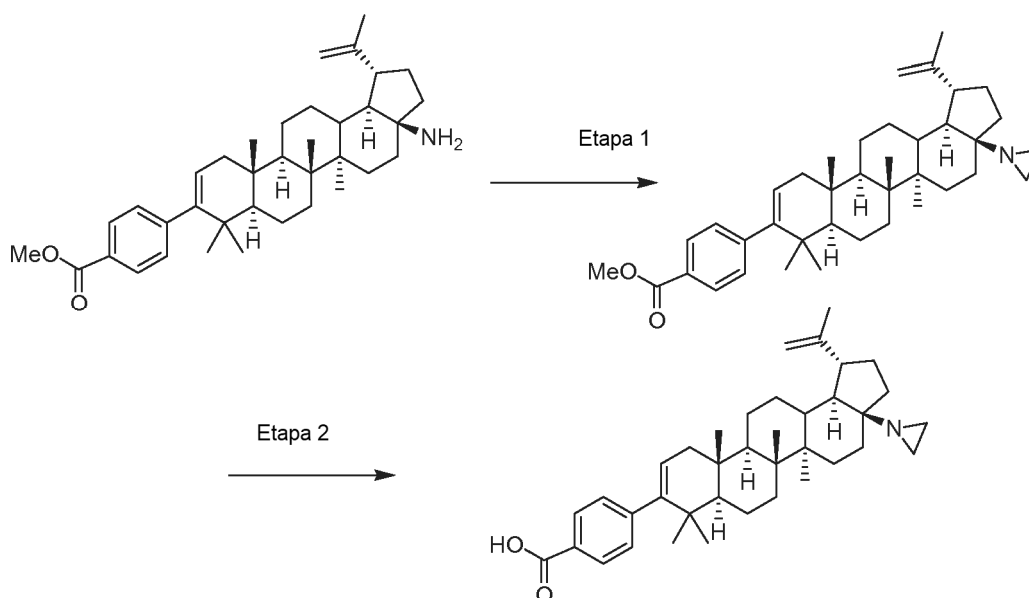
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico



5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-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,a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico usando clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina como el reactivo de alquilación en la
10 Etapa 3. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 58,3 %). CLEM: m/e 677,57 (M+H)⁺, 2,30 min (procedimiento 11). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,97 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,27 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,19 - 3,05 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,83 - 2,68 (m, 5H), 2,36 - 2,21 (m, 2H), 2,15 - 1,90 (m, 7H), 1,74 (s a, 7H), 1,60 - 1,45 (m, 6H), 1,44 - 1,30 (m, 4H), 1,26 (s, 2H), 1,18 (s, 3H), 1,06 (s, 4H) 0,98 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,95 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -98,39 (s a, 2F)

Ejemplo 173

Preparación de ácido -4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,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)benzoico



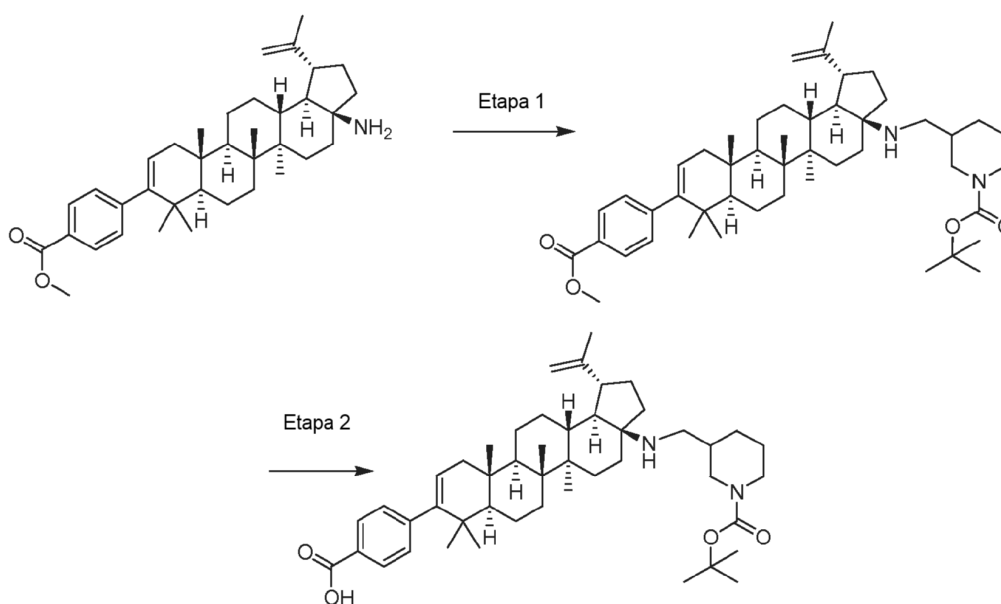
20 Etapa 1. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13bR)-3a-(aziridin-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo. A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 (0,160 g, 0,276 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (25 ml) y dicloroetano
25 (5 ml) se le añadió fosfato potásico anhidro (0,25 gm, 1,18 mmol). La suspensión resultante se calentó a 120 °C en nitrógeno en un tubo de paredes gruesas durante 24 horas. La suspensión de reacción enfriada se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice (Type-H), se lavó con acetato de etilo (60 ml). El filtrado transparente se concentró al vacío para dar un sólido de color blanco (0,150 g, 96 %). CLEM: m/e 570,5 (M+H)⁺, 3,32 min (procedimiento 12, pero modificado a gradiente durante 3 minutos). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,95 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,22 (d,

$J = 8,5$ Hz, 2H), 5,31 (dd, $J=6,1$, 1,6 Hz, 1H), 4,81 - 4,73 (m, 1H), 4,67 - 4,59 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,82 - 2,45 (m, 1H), 2,19 - 2,04 (m, 1H), 1,88 - 1,74 (m, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,68 (s a, 1H), 1,63 - 1,21 (m, 7H), 1,11 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,95 (s, 6H).

5 Etapa 2. A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,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 (0,150 g, 0,264 mmol) en una mezcla de metanol (2 ml) y THF (6 ml) a ta se le añadió una solución stock de hidróxido de litio (1,0 Molar, 2 ml, 2,0 mmol) que formó una suspensión espesa. La mezcla se mantuvo a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 60 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl (0,5 Molar, 10 ml), el material orgánico se extrajo en acetato de etilo (30 ml). Mientras que la mezcla de fase 2 se agitó a
10 ta, lentamente se separó un precipitado de color blanco. Se filtró para dar ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,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)benzoico en forma de un sólido de color blanco (99 mg, 68 %). CLEM: m/e 592,5 (M+MeOH+Na)⁺, 3,03 min (procedimiento 12, pero modificado a gradiente durante 3 minutos). Seleccionado RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,01 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 5,28 (m, 1H), 4,94 (s a, 1H), 4,73 (s a, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

Ejemplo 174

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-3-il)metilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico
20



Etapa 1. Preparación de 3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.
25

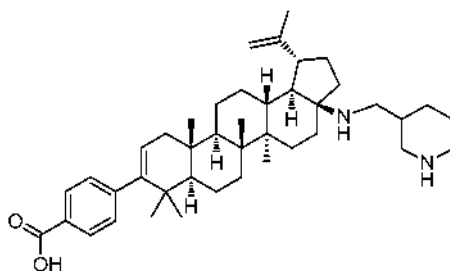
A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (30 mg, 0,055 mmol) en dicloroetano (0,5 ml) se le añadió éster *tert*-butilico del ácido 3-formil-piperidin-1-carboxílico (14,71 mg, 0,069 mmol) e isopropóxido de titanio (IV) (0,020 ml, 0,069 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (23,38 mg, 0,110 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 16,5 h, después se diluyó con 3 ml de NaHCO₃ sat. y se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se adsorbió a gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo al 0-10 % en hexanos y una columna de gel de sílice de 12 g de Thomson. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color blanquecino. CLEM: m/e 741,7 (M+H)⁺, 3,76 min (procedimiento 2).
30
35

Etapa 2. A una solución de 3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,029 g, 0,039 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadió NaOH (IN) (0,196 ml, 0,196 mmol). La mezcla se calentó a 85°C durante 22 h, después se enfrió a ta, se diluyó con MeOH, y se purificó por HPLC prep. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron
40

y se concentraron a presión reducida para dar ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-3-il)metilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (24 mg, 0,031 mmol, rendimiento del 56 % en 2 etapas) en forma de una película incolora transparente. CLEM: m/e 727,7 (M+H)⁺, 2,00 min (procedimiento 2). RMN ¹H (500 MHz, *Cloroformo-d*) δ ppm 7,98 (d, *J*=7,93 Hz, 2 H), 7,21 (d, *J*=7,93 Hz, 2 H), 5,29 (d, *J* = 5,49 Hz, 1H), 4,70 (s a, 1H), 4,58 (s a, 1H), 3,82 - 4,51 (m, 5 H), 1,68 (s, 3 H), 1,47 (d, *J*=4,58 Hz, 9 H), 1,10 (d, *J*=7,93 Hz, 3 H), 0,98 (s a, 6 H), 0,93 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H), 0,90 - 2,85 (m, 30 H).

Ejemplo 175

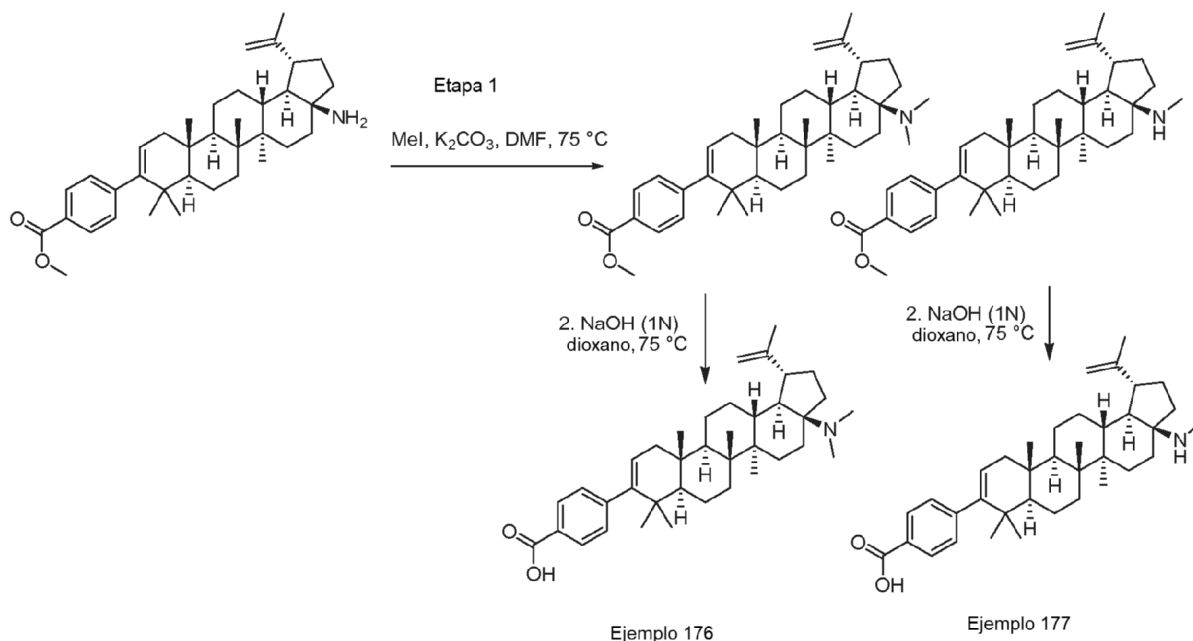
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(piperidin-3-ilmetilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



A una solución de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-3-il)metilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (0,019 g, 0,026 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió TFA (0,25 ml, 3,24 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1,75 h, después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. 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)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(piperidin-3-ilmetilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (14,2 mg, 0,021 mmol, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 627,6 (M+H)⁺, 1,50 min (procedimiento 2).

Ejemplos 176 y 177

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(metilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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-(dimetilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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. A un vial sellable que contenía 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 (1,0 g, 1,72 mmol) se le añadió carbonato potásico (0,48 g, 3,45 mmol). La mezcla se diluyó con DMF (15 ml) y se añadió yoduro de metilo (323 ml, 3,45 mmol). El vial se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 75 °C durante 4 h, después se enfrió a ta. El vial se abrió al aire y se agitó a ta durante una noche. La mezcla se diluyó con 20 ml de tiosulfato sódico acuoso saturado. Se formaron sólidos y se recogieron por filtración y se lavaron con agua. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo al 0-25 % en hexanos con hidróxido de amonio al 0,1 % añadido a la mezcla. Los dos aislados principales se recuperaron de la columna. El producto menos polar, 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(dimetilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (0,247 g, 0,405 mmol, rendimiento del 23,5 %) se recuperó en forma de una espuma de color blanco. El aislado más polar, 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(metilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (0,5 g, 0,807 mmol, rendimiento del 46,8 %), se recuperó en forma de un sólido de color blanco. CLEM del aislado menos polar: m/e 572,6 (M+H)⁺, 2,03 min (procedimiento 2). RMN ¹H (400 MHz, *Cloroformo-d*) δ = 7,96 - 7,92 (m, 2H), 7,23 - 7,19 (m, 2H), 5,31 - 5,29 (m, 1H), 4,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,61 (dd, J=2,3, 1,3 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,86 (td, J=11,2, 6,1 Hz, 1H), 2,34 - 2,24 (m, 7H), 2,12 (dd, J=17,1, 6,5 Hz, 1H), 2,04 - 1,80 (m, 5H), 1,70 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 1,74 - 0,85 (m, 15H). CLEM del aislado más polar: m/e 558,6 (M+H)⁺, 2,04 min (procedimiento 2). RMN ¹H (400 MHz, *Cloroformo-d*) = 7,93 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,30 (dd, J=6,1, 1,6 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,60 (td, J=10,9, 5,8 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (dd, J=17,2, 6,1 Hz, 1H), 2,03 - 1,91 (m, 2H), 1,88 - 1,79 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 1,69 - 0,91 (m, 20H).

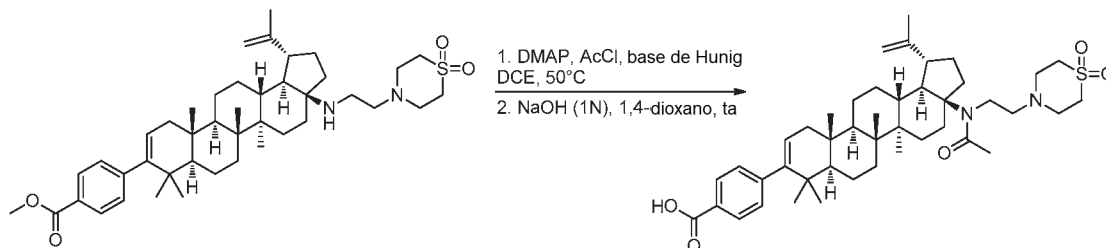
Etapa 2. La saponificación de los aislados se llevó a cabo independientemente:

Ejemplo 176: Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(metilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, HCl. A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(metilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 (88 mg, 0,158 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió NaOH (1 M) (1 ml, 1,000 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante 17 h, después se enfrió a ta y se acidificó con 3 ml de HCl 1 N. Tras el reposo se formaron sólidos y se recogieron por filtración y se lavaron con agua. Los sólidos se disolvieron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de metanol al 0-40 % en acetato de etilo y una columna de gel de sílice de 25 g de Thomson. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida, después se volvieron a disolver en diclorometano y metanol y se filtraron a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR, 7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(metilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6, 7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, HCl (40 mg, 0,065 mmol, rendimiento del 41 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 544,5 (M+H)⁺, 1,79 min (procedimiento 2). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d₄*) δ = 8,01 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,34 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 2,85 - 2,77 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 2,24 - 0,95 (m, 22H).

Ejemplo 177: Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(dimetilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 suspensión de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(dimetilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 (100 mg, 0,164 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se le añadió NaOH 1 N (1 ml, 1,000 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C. Después de 3,75 h la mezcla se enfrió a ta y se diluyó con 2 ml de MeOH y después se añadió HCl 1 N (6 ml). Los sólidos que se formaron se recogieron por filtración y se lavaron con agua. Los sólidos se disolvieron en dioxano y metanol y se purificaron por HPLC prep. 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-(dimetilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (45 mg, 0,077 mmol, rendimiento del 46,6 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 558,3 (M+H)⁺, 2,28 min (procedimiento 11). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d₄*) δ ppm 8,04 (2 H, d, J=8,2 Hz), 7,30 (2 H, d, J=8,2 Hz), 5,37 (1 H, d, J=4,9 Hz), 4,92 (1 H, s), 4,77 (1 H, s), 3,08 (7 H, s a), 1,80 (3 H, s), 1,22 (3 H, s), 1,18 (3 H, s), 1,09 (3 H, s), 1,02 (3 H, s), 1,00 (3 H, s), 0,98 - 2,46 (22 H, m).

Ejemplo 178

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



5

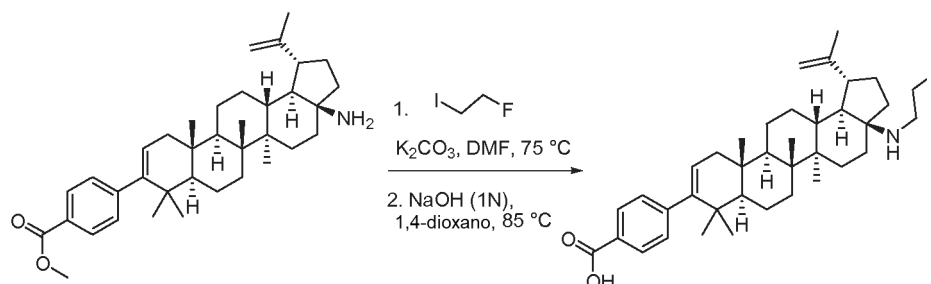
Etapa 1. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(acetil(2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)amino)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo.

A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)acetil)amino)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (0,05 g, 0,071 mmol) en dicloroetano (1 ml) y base de Hunig (0,062 ml, 0,355 mmol) se le añadió cloruro de acetilo (0,020 ml, 0,284 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C. Después de calentarse la mezcla durante 71,25 h, la mezcla se enfrió a ta y se cargó directamente sobre una columna de gel de sílice de 12 g de Thomson y se purificó por cromatografía ultrarrápida Biotage usando un gradiente de MeOH al 0-5 % en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(acetil(2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)amino)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (40 mg, 0,054 mmol, 75 %) en forma de una película incolora transparente. CLEM: m/e 747,5 (M+H)⁺, 2,26 min (procedimiento 2).

Etapa 2. A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(acetil(2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)amino)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (40 mg, 0,054 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se le añadió NaOH (1N) (0,27 ml, 0,27 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 16,5 h, después se purificó directamente por HPLC prep. 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-(acetil(2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)amino)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (14 mg, 0,018 mmol, 33 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 733,5 (M+H)⁺, 1,96 min (procedimiento 2). RMN ¹H (400 MHz, *Cloroformo-d*) δ = 7,99 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,23 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,85 (s a, 1H), 4,68 (s a, 1H), 3,65 (s a, 2H), 3,40 - 3,04 (m, 8H), 2,97 - 2,46 (m, 4H), 1,74 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,03 - 0,98 (m, 9H), 0,95 (s a, 3H), 0,89 (s a, 3H), 2,20 - 0,71 (m, 21H).

Ejemplo 179

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



35

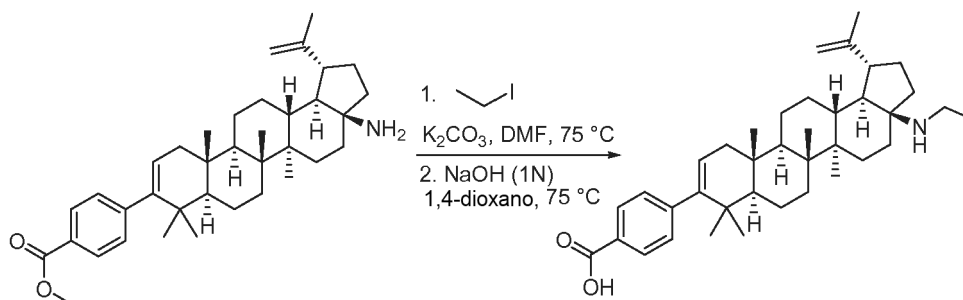
Etapa 1. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-fluoroetil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo.

A un vial sellable que contenía 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 (0,075 g, 0,129 mmol) se le añadió carbonato potásico (0,036 g, 0,258 mmol). La mezcla se diluyó con DMF (1 ml) y se añadió 1-fluoro-2-yodoetano (0,032 ml, 0,388 mmol). El vial se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 75 °C durante 26 h, después se enfrió a ta. La mezcla se diluyó con 3 ml de tiosulfato sódico ac. sat. y se extrajo con diclorometano (3 x 4 ml). Las capas 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 disolvió en tolueno y se cargó sobre una columna de gel de sílice de 12 g de Thomson y se purificó por cromatografía ultrarrápida Biotage usando un gradiente de acetato de etilo al 0-15 % en hexanos con hidróxido de amonio al 0,1 % añadido a la mezcla. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-fluoroetil)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 (0,062 g, 0,103 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de una espuma de color blanco. CLEM: m/e 590,6 (M+H)⁺, 2,05 min (procedimiento 2). RMN ¹H (400 MHz, *cloroformo-d*) δ 7,94 (d, J=8,53 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 5,30 (dd, J=2,01, 6,27 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 4,58-4,64 (m, 2H), 4,50 (t, J=4,89 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,57-2,85 (m, 3H), 2,11 (dd, J=6,40, 17,19 Hz, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,86-2,05 (m, 21H).

Etapa 2. A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-fluoroetil)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 (0,059 g, 0,100 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadió NaOH (1 N) (0,5 ml, 0,500 mmol). La mezcla se calentó a 85°C durante 15,25 h, se enfrió a ta, después se diluyó con metanol y 1,4-dioxano y se purificó por HPLC prep. 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-fluoroetil)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 (29,2 mg, 0,048 mmol, rendimiento del 48,2 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 576,6 (M+H)⁺, 1,74 min (procedimiento 2). RMN ¹H (400 MHz, *Ácido acético d₄*) δ 7,99 (d, J=8,53 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 5,33 (d, J = 4,77 Hz, 1H), 4,73-4,99 (m, 3H), 4,70 (s, 1H), 3,41-3,73 (m, 2H), 2,83-2,94 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,82-2,27 (m, 22H).

Ejemplo 180

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

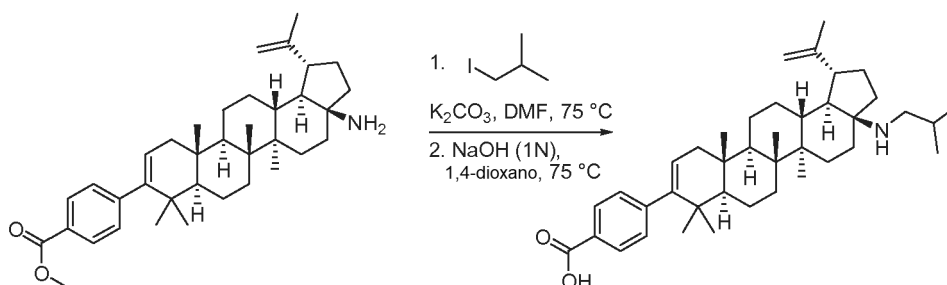
A un vial sellable que contenía 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo, HCl (0,075 g, 0,129 mmol) se le añadió carbonato potásico (0,036 g, 0,258 mmol). La mezcla se diluyó con DMF (1 ml) y se añadió yodoetano (0,031 ml, 0,388 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante 23 h, después se enfrió a ta. La mezcla se diluyó con 1 ml de DMF y se añadió yodoetano (0,031 ml, 0,388 mmol) adicional a la mezcla. El vial se cerró herméticamente y se calentó a 75 °C durante 24 h, después se concentró a presión reducida y se adsorbió a gel de sílice. La mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de EtOAc al 0-25 % en hexanos con hidróxido de amonio al 0,1 % añadido y una columna de gel de sílice de 12 g de Thomson. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(etilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (0,039 g, 0,065 mmol, rendimiento del 50,1 %) en forma de una espuma de color blanco. CLEM: m/e 572,7 (M+H)⁺, 2,16 min (procedimiento 2). RMN ¹H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ 7,94 (d, J=8,28 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 5,30 (dd, J=1,76, 6,27 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 2,51 Hz, 1H), 4,59 (dd,

$J=1,38, 2,38$ Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,62 (dt, $J=5,40, 10,98$ Hz, 1H), 2,38-2,53 (m, 2H), 2,11 (dd, $J=6,40, 17,19$ Hz, 1H), 1,88-2,03 (m, 3H), 1,83 (dd, $J=7,78, 12,55$ Hz, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,11 (t, $J=7,03$ Hz, 3H), 0,99 (s, 6H), 0,94 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,91-1,74 (m, 17H).

5 Etapa 2. A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(etilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (0,037 g, 0,065 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se le añadió NaOH (1 N) (0,3 ml, 0,300 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante 18,5 h, después se enfrió a ta, se diluyó con metanol y 1,4-dioxano, se filtró a través de un lecho de lana de vidrio y se purificó por HPLC prep. Las fracciones que
10 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-(etilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (0,023 g, 0,040 mmol, rendimiento del 61,2 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 558,6 (M+H)⁺, 1,77 min (procedimiento 2). RMN ¹H (400 MHz, *Ácido acético d₄*) δ 7,99 (d, $J=8,53$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J=8,28$ Hz, 2H), 5,33 (d, $J=4,52$ Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,23 (c, $J=7,11$ Hz, 2H), 2,81-2,92 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,40 (t, $J=7,15$ Hz, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,83-2,24 (m, 22H).

Ejemplo 181

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



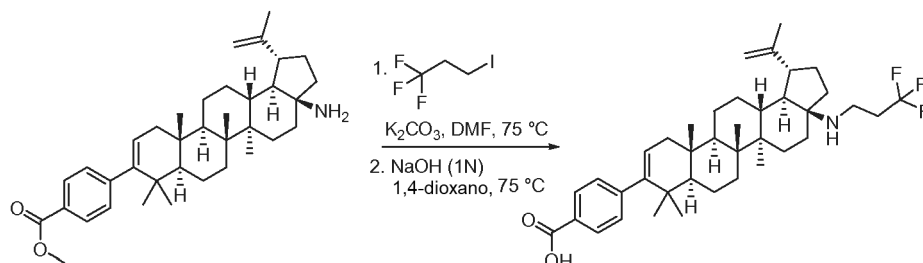
20 Etapa 1. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(isobutilamino)-5a,5b,8, 8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo. A un vial sellable que contenía 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-
25 2,3,3a,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 (0,075 g, 0,129 mmol) se le añadió carbonato potásico (0,036 g, 0,258 mmol). La mezcla se diluyó con DMF (1 ml) y se añadió yoduro de isobutilo (0,045 ml, 0,388 mmol). El vial se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 75 °C durante 23 h, después la mezcla se enfrió a ta. La CLEM mostró la formación del producto esperado, pero el material de partida aún permanecía. A la mezcla se le añadió yoduro de isobutilo adicional (0,045 ml, 0,388 mmol) y el vial se cerró herméticamente y se calentó a 75 °C durante 48 h. La mezcla se enfrió a ta, después se diluyó con
30 5 ml de agua. Los sólidos que se formaron se recogieron por filtración, después se lavaron con agua para dar el producto esperado, 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(isobutilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 (53 mg, 0,075 mmol, rendimiento del 58,1 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: m/e 600,6 (M+H)⁺, 2,14 min (procedimiento 2).

Etapa 2. A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(isobutilamino)-5a,5b, 8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 (52 mg, 0,087 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se le añadió NaOH (1 N) (0,3 ml, 0,300 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante 67 h, después se enfrió a ta. La mezcla se diluyó con 1,4-dioxano y metanol, se filtró a través de un lecho de lana de vidrio y se purificó por HPLC prep. Las fracciones que
40 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-(isobutilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (25,2 mg, 0,041 mmol, rendimiento del 47,1 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 586,6 (M+H)⁺, 1,85 min (procedimiento 2). RMN ¹H (400 MHz, *Ácido acético d₄*) δ 8,00 (d, $J=8,28$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J=8,28$ Hz, 2H), 5,33 (d, $J=4,52$ Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,15 (dd, $J=5,02, 12,05$ Hz, 1H), 2,88-2,98 (m, 1H), 2,78 (dd, $J=9,03, 11,80$ Hz, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,09 (d, $J=6,78$ Hz, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,01 (d, $J=6,78$ Hz, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,83-2,31 (m, 23H).

50

Ejemplo 182

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



5

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

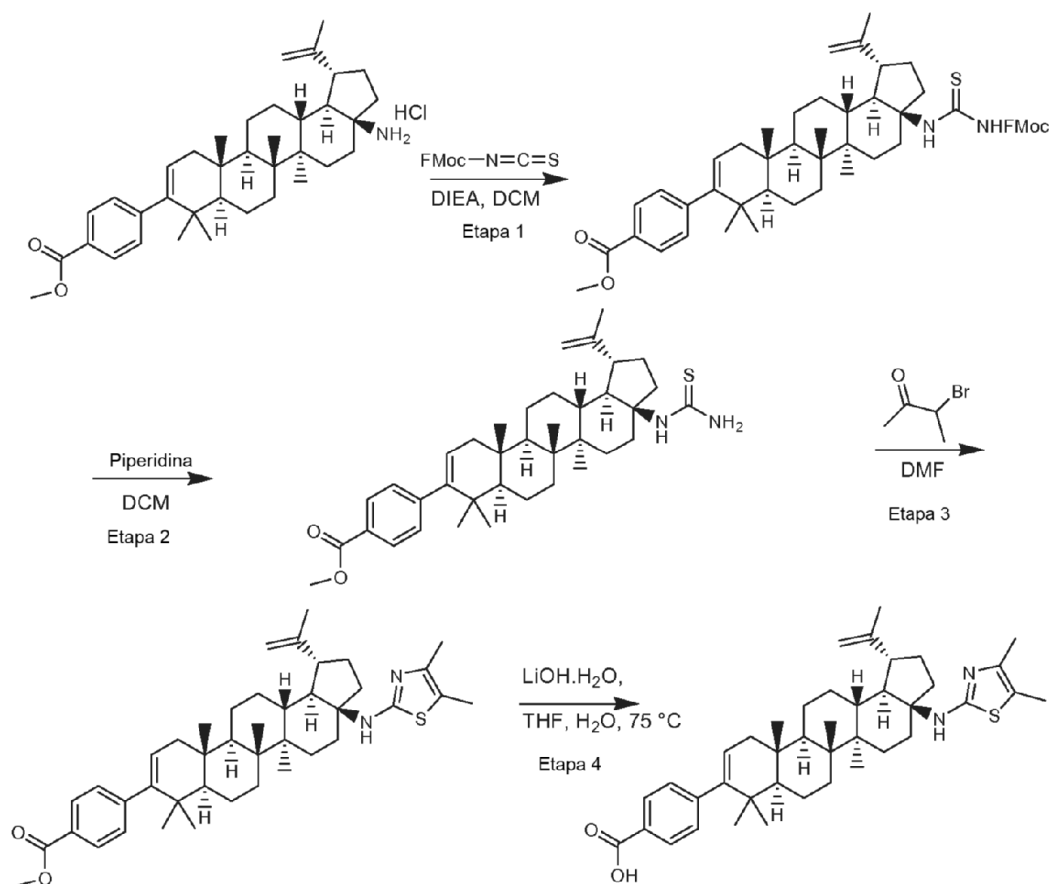
A un vial sellable que contenía 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo, HCl (0,075 g, 0,129 mmol) se le añadió carbonato potásico (0,036 g, 0,258 mmol). La mezcla se diluyó con DMF (1 ml) y se añadió 1-yodo-3,3,3-trifluoropropano (0,045 ml, 0,388 mmol). El vial se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 75 °C durante 23 h, después se enfrió a ta. La CL/EM mostró una mezcla de material de partida y producto. Se añadió un adicional de 0,045 ml de 1-yodo-3,3,3-trifluoropropano y la mezcla y se calentó a 75 °C durante 48 h, después se enfrió a ta. La CL/EM mostró progresión adicional, pero la reacción todavía no se completó. Se añadió un adicional de 0,045 ml de 1-yodo-3,3,3-trifluoropropano y la mezcla se calentó a 75 °C durante 71 h, después se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. La mezcla se adsorbió a gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de EtOAc al 0-15 % en hexanos con hidróxido de amonio al 0,1 % añadido a la mezcla y una columna de gel de sílice de 12 g de Thomson. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-((3,3,3-trifluoropropil)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)benzoato de metilo (0,032 g, 0,044 mmol, rendimiento del 34,1 %) en forma de una espuma de color blanco. CLEM: m/e 640,6 (M+H)⁺, 2,15 min (procedimiento 2). RMN ¹H (500 MHz, *cloroformo-d*) δ 7,92 (d, J=8,24 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 5,28 (dd, J=1,53, 6,10 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,60-2,73 (m, 2H), 2,56 (dt, J=5,34, 10,91 Hz, 1H), 2,21-2,32 (m, 2H), 2,09 (dd, J=6,41, 17,09 Hz, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,98 (s, 6H), 0,92 (s, 3H), 0,92 (s a, 3H), 0,84-2,01 (m, 21H).

Etapa 2. A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-((3,3,3-trifluoropropil)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)benzoato de metilo (0,032 g, 0,050 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se le añadió NaOH (1 N) (0,2 ml, 0,200 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante 22,5 h, después se enfrió a ta. La mezcla se diluyó con metanol, se filtró a través de un lecho de lana de vidrio y se purificó por HPLC prep. 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)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-((3,3,3-trifluoropropil)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 (0,022 g, 0,033 mmol, rendimiento del 66,8 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 626,6 (M+H)⁺, 1,87 min (procedimiento 2). RMN ¹H (400 MHz, *Ácido acético d₄*) δ 7,99 (d, J=8,28 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 5,33 (d, J = 4,77 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,36-3,51 (m, 2H), 2,81-2,97 (m, 3H), 2,12-2,28 (m, 4H), 1,72 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,82-2,11 (m, 18H).

40

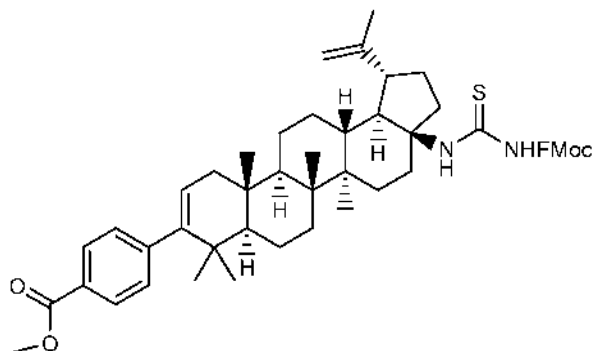
Ejemplo 183

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



5

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

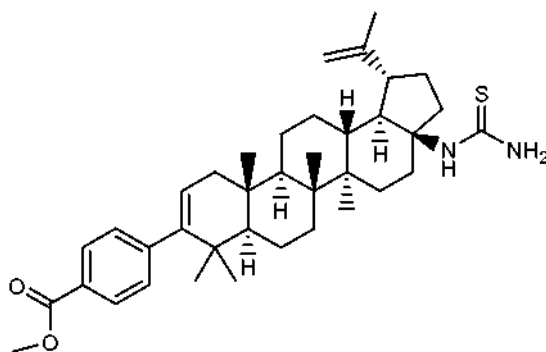


10 A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo, HCl (2 g, 3,45 mmol) en DCM (50 ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (3,00 ml, 17,23 mmol) y Fmoc-isotioisocianato (1,939 g, 6,89 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta. Después de 3 h, la reacción se lavó con HCl 0,1 N (50 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a aproximadamente 30 ml de DCM y se trató con MeOH (100 ml). La mezcla se concentró para retirar todo el DCM hasta que permanecieron aproximadamente 50 ml de MeOH. El precipitado resultante de color amarillo se filtró y se lavó con MeOH. El producto sólido se guardó y el filtrado líquido se concentró para efectuar más precipitación. El sólido resultante se aisló por filtración y se lavó con MeOH. El

15

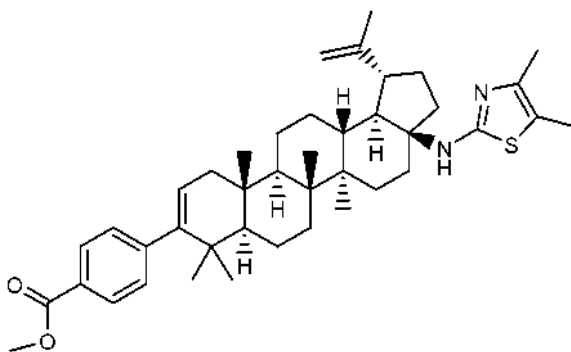
producto sólido combinado se secó en un horno de vacío a 50 °C para dar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(((9H-fluoren-9-yl)metoxi)carbonil)tioureido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (2,52 g, 3,05 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,84 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,82 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,64 (t, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,49 - 7,44 (m, 2 H), 7,38 (tt, J = 1,5, 7,4 Hz, 2 H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 5,33 - 5,27 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,58 - 4,53 (m, 2 H), 4,29 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 3,93 (s, 3 H), 3,39 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 8,2, 12,8 Hz, 1H), 2,50 (dt, J = 5,3, 10,8 Hz, 1H), 2,13 (dd, J = 6,4, 17,1 Hz, 1H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 1,87 - 1,77 (m, 3 H), 1,74 (s, 3 H), 1,70 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 1,54 - 1,42 (m, 8 H), 1,41 - 1,29 (m, 3 H), 1,24 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,19 - 1,10 (m, 2 H), 1,05 (s, 3 H), 1,00 (s, 6 H), 0,94 (s, 6 H).

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



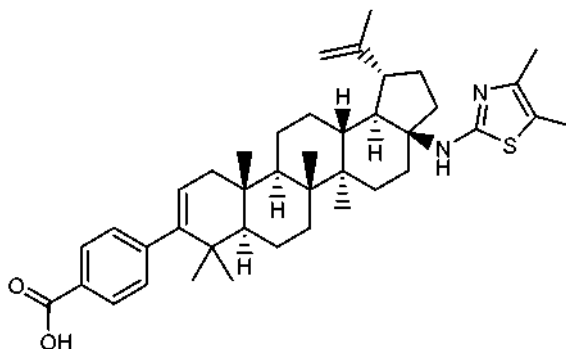
A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(((9H-fluoren-9-yl)metoxi)carbonil)tioureido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (2,51 g, 3,04 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió piperidina (1,502 ml, 15,21 mmol). La mezcla de reacción resultante de color pardo se agitó a ta durante 5 h. La reacción se concentró y se trituró con MeOH para dar un producto sólido de color blanco y aducto de fulveno. Después, este material se volvió a disolver DCM caliente y se dejó enfriar a ta. El precipitado resultante de color blanco se filtró y se lavó con DCM frío. El filtrado líquido se concentró y se filtró más precipitado de color blanco. El producto sólido combinado de color blanco se secó en un horno de vacío. El filtrado líquido se concentró y se cargó sobre una columna de SiO₂ (90 g) y eluyó con DCM (1 l) para retirar el subproducto del colorante superior, el producto deseado eluyó con 97:3 de DCM:MeOH. Después de secarse en un horno de vacío, todo el producto sólido se combinó para dar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-tioureido-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (1,7 g, 2,82 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 603,5 (M+H)⁺, 2,51 min (procedimiento 1). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,94 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,28 (s, 1H), 7,21 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 6,07 (s a, 1H), 5,94 (s a, 1H), 5,34 - 5,28 (m, 2 H), 4,78 (s, 1H), 4,68 (s a, 1H), 3,92 (s, 3 H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,17 - 2,02 (m, 2 H), 1,85 - 1,74 (m, 3 H), 1,71 (s, 3 H), 1,67 (s a, 1H), 1,60 - 1,38 (m, 10 H), 1,35 - 1,35 (m, 1H), 1,27 - 1,17 (m, 2 H), 1,13 (s, 4 H), 1,02 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 0,95 (s a, 3 H), 0,94 (s a, 3 H), 0,91 - 0,90 (m, 1H). RMN ¹³C (126 MHz, CLOROFORMO-d) δ 182,0, 167,4, 148,8, 148,4, 146,4, 130,2, 128,6, 128,0, 124,0, 111,0, 66,8, 53,5, 53,0, 52,1, 50,3, 49,5, 46,8, 42,0, 41,8, 40,6, 37,9, 37,6, 36,4, 34,2, 33,5, 29,7, 29,5, 29,5, 27,6, 25,1, 21,3, 21,1, 19,8, 19,4, 16,5, 15,9, 14,6.

Etapa 3. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4,5-dimetiltiazol-2-ilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-tioureido-2,3,3a,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, 0,249 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,173 ml, 0,995 mmol) y 3-bromobutan-2-ona (56,4 mg, 0,373 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta. Después de 18 h, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación que contenía H₂O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta un sólido de color blanco. El material se disolvió de nuevo en DCM (5 ml) y se añadió MeOH se añadió para efectuar la precipitación. La mezcla se concentró para retirar la mayoría del DCM y el precipitado resultante de color blanco se filtró, se lavó con MeOH frío, y se secó en un horno de vacío para dar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4,5-dimetiltiazol-2-ilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 (121 mg, 0,175 mmol, rendimiento del 70,5 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 655,3 (M+H)⁺, 2,72 min (procedimiento 2). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,95 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,21 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 5,31 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,76 (s a, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,93 (s, 3 H), 2,43 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 2,21 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 2,11 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,07 -1,96 (m, 1H), 1,80 -1,65 (m, 6 H), 1,57 -1,36 (m, 8 H), 1,35 -1,27 (m, 2 H), 1,23 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 1,17 -1,11 (m, 1H), 1,09 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 0,94 (s, 6 H).

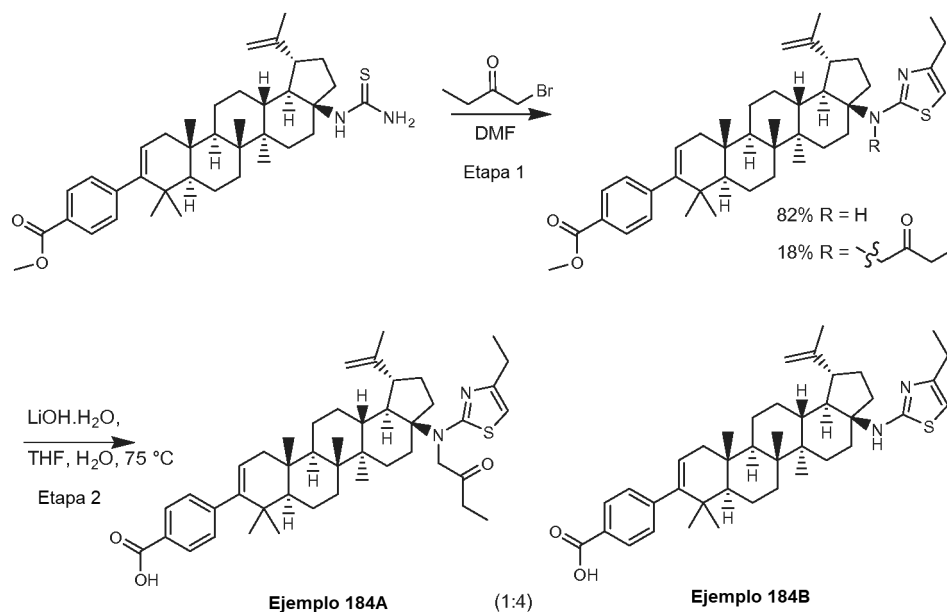
Etapa 4. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4,5-dimetiltiazol-2-ilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, TFA.



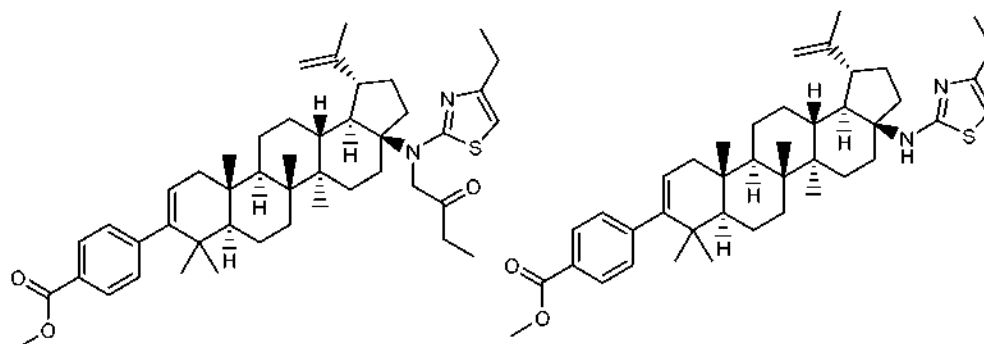
20 A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4,5-dimetiltiazol-2-ilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (107 mg, 0,163 mmol) en THF (3 ml) se le añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (20,57 mg, 0,490 mmol) en agua (1,000 ml). La reacción se calentó a 75 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró, se volvió a disolver en MeOH (2 ml) y THF (1 ml), se filtró y después se inyectó (2 inyecciones) en HPLC de fase inversa por purificación usando HPLC prep. procedimiento 3 para dar ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4,5-dimetiltiazol-2-ilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, TFA (58,3 mg, 0,073 mmol, rendimiento del 44,4 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 641,3 (M+H)⁺, 2,51 min (procedimiento 2). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 10,10 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 5,33 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 2,97 (dt, *J* = 5,2, 11,0 Hz, 1H), 2,48 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 2,32 - 2,25 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 2,16 (dd, *J* = 6,4, 17,1 Hz, 1H), 2,03 -1,89 (m, 1H), 1,89 -1,79 (m, 2 H), 1,74 (s, 3 H), 1,71 (s a, 1H), 1,60 -1,34 (m, 11H), 1,26 -1,19 (m, 1H), 1,12 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 1,06 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,96 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H). RMN ¹³C (126 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 171,0, 164,9, 149,8, 148,9, 146,2, 132,4, 130,3, 129,2, 127,0, 124,4, 117,7, 111,4, 110,7, 68,1, 53,1, 50,3, 49,8, 45,4, 41,9, 40,8, 37,6, 36,5, 36,4, 33,8, 33,1, 29,6, 27,3, 25,3, 21,2, 19,9, 19,6, 16,5, 15,7, 14,5, 11,4, 10,8.

Ejemplos 184A y 184B

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



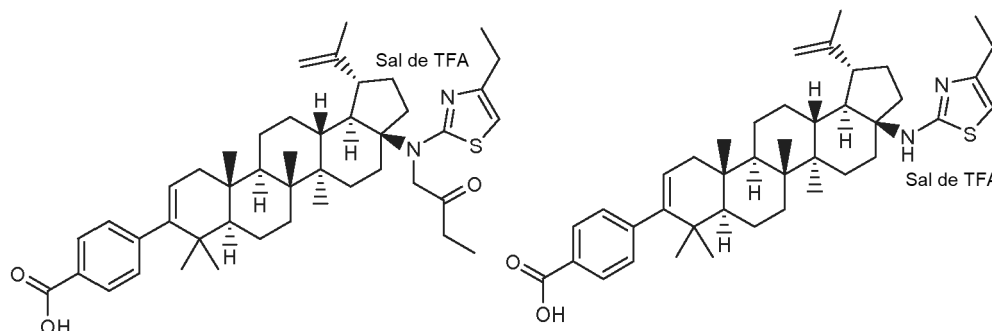
Etapa 1. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((4-etiltiazol-2-il)(2-oxobutil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo y 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-etiltiazol-2-ilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-tioureido-2,3,3a,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 (158 mg, 0,262 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,183 ml, 1,048 mmol) y 1-bromobutan-2-ona (0,042 ml, 0,393 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta. Después de 16 h, la mezcla de reacción se vertió en H₂O (5 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se disolvió en DCM y se trató con MeOH para efectuar la precipitación. La mezcla se concentró para retirar todo el DCM y el precipitado resultante de color blanco se filtró y se lavó con MeOH. El producto se secó en un horno de vacío para dar una mezcla de etil 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((4-etiltiazol-2-il)(2-oxobutil)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 y 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-etiltiazol-2-ilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 con rendimiento cuantitativo (173 mg, 0,264 mmol). CL/EM: m/e 725,4 (M+H)⁺, 2,70 min y m/e 655,3 (M+H)⁺, 2,95 min (procedimiento 9),

respectivamente. La HPLC analítica de fase inversa mostró una relación del producto principal con $t_r = 23,45$ min (m/e 655,3 (M+H)⁺) al producto menor con $t_r = 26,86$ min (m/e 725,4 (M+H)⁺) de 82 %: 18 % (usando HPLC analítica procedimiento 1).

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



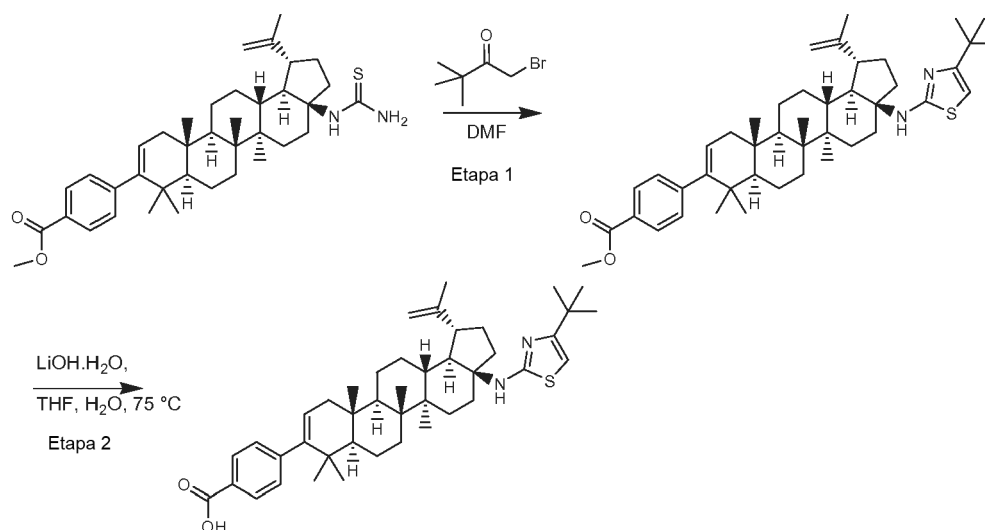
- 10 A una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((4-etiltiazol-2-il)(2-oxobutil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo y 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-etiltiazol-2-ilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 THF (3 ml) se le añadió una solución de Li.HO.H₂O (32,7 mg, 0,779 mmol) en agua (1,50 ml). La reacción se calentó a 75 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró, se volvió a disolver en MeOH (2 ml) y THF (1 ml), se filtró y después se inyectó (2 inyecciones) en HPLC de fase inversa por purificación usando HPLC prep. procedimiento 3 para dar ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((4-etiltiazol-2-il)(2-oxobutil)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, TFA (22,3 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 10,31 %) y ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-etiltiazol-2-ilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, TFA (91,7 mg, 0,118 mmol, rendimiento del 45,4 %) ambos en forma de un sólido de color blanco.

- 25 **Ejemplo 184A:** CL/EM: m/e 711,4 (M+H)⁺, 2,45 min (procedimiento 11), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,14 (s a, 1H), 7,97 (d, $J = 7,9$ Hz, 2 H), 7,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 6,56 - 6,45 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,26 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 5,16 (d, $J = 19,5$ Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,67 (s a, 1H), 3,11 - 2,98 (m, 1H), 2,89 - 2,77 (m, 1H), 2,73 - 2,61 (m, 2 H), 2,54 - 2,47 (m, 1H), 2,43 (dd, $J = 7,6, 16,2$ Hz, 1H), 2,30 - 2,22 (m, 1H), 2,21 - 2,11 (m, 1H), 2,11 - 1,98 (m, 2 H), 1,95 - 1,87 (m, 1H), 1,71 (s, 3 H), 1,63 (d, $J = 16,2$ Hz, 2 H), 1,51 (d, $J = 11,0$ Hz, 2 H), 1,48 - 1,37 (m, 6 H), 1,34 - 1,25 (m, 6 H), 1,23 - 1,19 (m, 1H), 1,16 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,11 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 1,00 (s a, 3 H), 0,99 (s a, 3 H), 0,96 (s a, 6 H), 0,95 (s a, 2 H). RMN ¹³C (126 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 203,2, 170,6, 167,1, 149,4, 148,6, 146,3, 144,3, 130,2, 129,1, 127,8, 124,6, 110,7, 100,1, 70,7, 55,2, 53,0, 50,7, 49,4, 44,3, 42,0, 41,8, 40,7, 37,6, 36,4, 36,3, 33,6, 33,4, 32,7, 29,6, 29,4, 27,3, 27,2, 25,2, 21,5, 21,2, 20,7, 19,8, 19,7, 16,5, 15,5, 14,5, 10,8, 7,3.

- 35 **Ejemplo 184B:** CL/EM: m/e 641,3 (M+H)⁺, 2,51 min (procedimiento 11), RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 10,17 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,25 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 6,07 (s, 1H), 5,33 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 2,97 (dt, $J = 5,0, 11,1$ Hz, 1H), 2,71 (dc, $J = 0,9, 7,5$ Hz, 2 H), 2,53 - 2,45 (m, 1H), 2,32 (dd, $J = 7,8, 13,0$ Hz, 1H), 2,26 (dt, $J = 2,9, 12,1$ Hz, 1H), 2,16 (dd, $J = 6,3, 17,2$ Hz, 1H), 2,05 - 1,92 (m, 1H), 1,90 - 1,79 (m, 2 H), 1,74 (s, 3 H), 1,69 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 1,60 - 1,35 (m, 11H), 1,30 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H), 1,23 (dd, $J = 4,1, 9,6$ Hz, 1H), 1,13 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 1,06 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,96 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H). RMN ¹³C (126 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 171,5, 167,1, 163,3, 163,0, 149,8, 148,8, 146,2, 144,6, 130,3, 129,3, 127,1, 124,4, 117,5, 115,2, 110,8, 98,3, 68,3, 53,1, 50,3, 49,7, 45,4, 41,9, 40,8, 37,6, 36,5, 36,4, 33,8, 32,8, 29,6, 27,3, 27,1, 25,3, 21,7, 21,2, 19,8, 19,6, 16,5, 15,7, 14,5, 11,8.

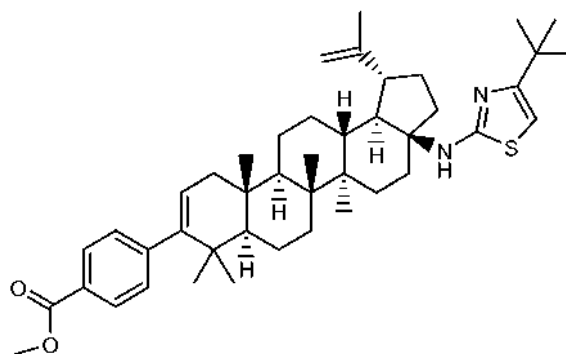
Ejemplo 185

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



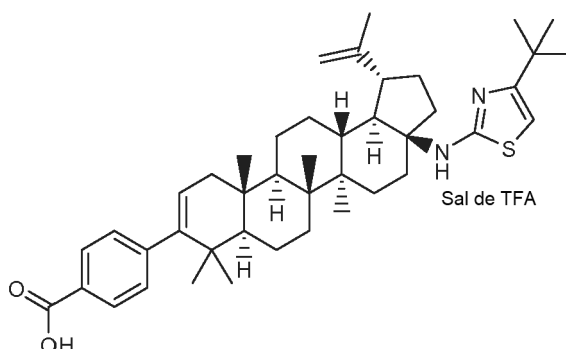
5

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



- 10 A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-tioureido-2,3,3a,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, 0,249 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,217 ml, 1,244 mmol) y 1-bromopinacolona (0,056 ml, 0,373 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Después de 18 h,
- 15 la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación que contenía H₂O (5 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta un sólido de color blanco. El material se disolvió de nuevo en DCM (3 ml), se añadió MeOH lavado y se concentró para retirar la mayoría del DCM. El precipitado resultante de color blanco se filtró, se lavó con MeOH frío y se secó en un horno de vacío para dar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-*tert*-butiltiazol-2-ilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 (154,0 mg, 0,225 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM: m/e 683,4 (M+H)⁺, 2,88 min (procedimiento 11). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,95 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,22 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 6,06 (s, 1H), 5,31 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,93 (s, 3 H), 2,72 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 2,68 - 2,62 (m, 1H), 2,55 (dd, *J* = 8,1, 12,7 Hz, 1H), 2,13 (dd, *J* = 6,4, 17,1 Hz, 1H), 2,07 -1,98 (m, 1H), 1,92 -1,83 (m, 1H), 1,82 -1,76 (m, 1H), 1,74 (s, 3 H), 1,73 -1,66 (m, 2 H), 1,61 (s, 1H), 1,57 -1,49 (m, 3 H), 1,49 -1,40 (m, 4 H), 1,40 -1,31 (m, 3 H), 1,29 (s, 9 H), 1,27 -1,21 (m, 1H), 1,18 -1,12 (m, 1H), 1,10 (s, 3 H), 1,04 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,95 (s, 6 H).
- 25

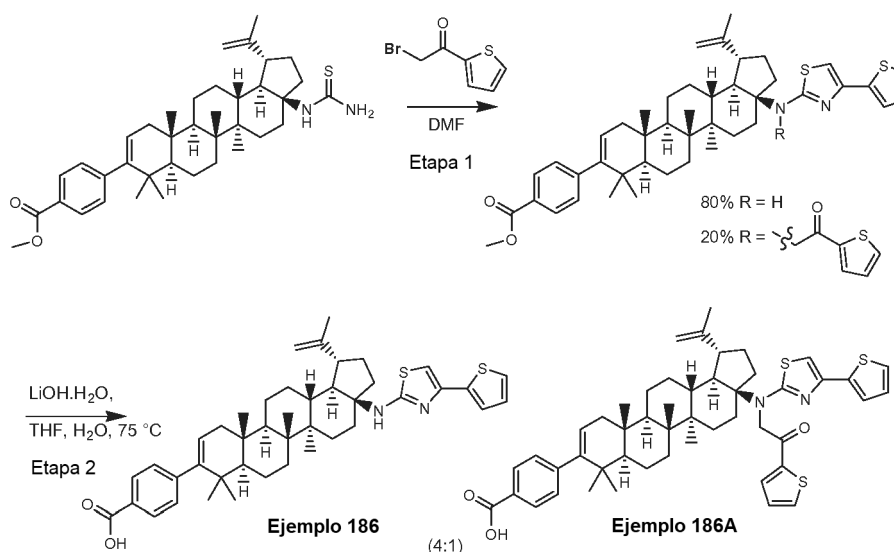
Etapa 2. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-*tert*-butiltiazol-2-ilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, TFA.



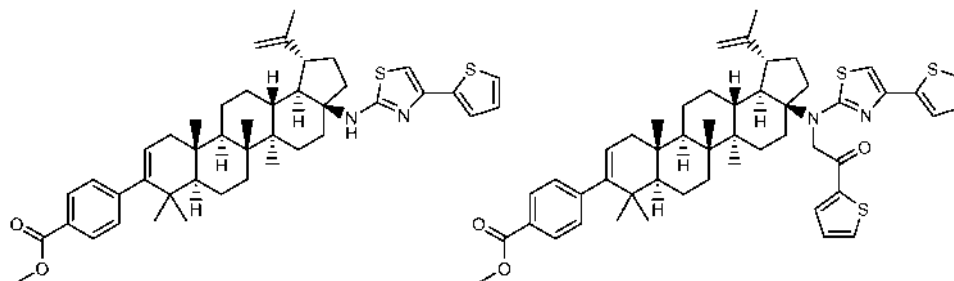
- 5 A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-*tert*-butiltiazol-2-ilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (139 mg, 0,204 mmol) en THF (3 ml) se le añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (25,6 mg, 0,611 mmol) en agua (1 ml). La reacción se calentó a 75 °C durante 6 h.
- 10 La mezcla de reacción se concentró, se volvió a disolver en MeOH (2 ml) y THF (1 ml), se filtró y después se inyectó (2 inyecciones) en HPLC de fase inversa por purificación usando HPLC prep. procedimiento 3 para dar ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-*tert*-butiltiazol-2-ilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, TFA
- 15 (49,3 mg, 0,059 mmol, rendimiento del 28,8 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM: m/e 669,4 (M+H)⁺, 2,61 min (procedimiento 11). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,02 (d, *J* = 7,9 Hz, 2 H), 7,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 6,05 (s, 1H), 5,33 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,03 (dt, *J* = 5,0, 10,9 Hz, 1H), 2,54 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 2,34 (dd, *J* = 8,1, 12,7 Hz, 1H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 2,16 (dd, *J* = 6,3, 17,2 Hz, 1H), 2,09 - 1,96 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 2 H), 1,75 (s, 3 H), 1,69 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 1,58 (s a, 1H), 1,53 - 1,42 (m, 8 H), 1,39 (s, 9 H), 1,28 (s, 2 H), 1,23 (d, *J* = 9,2 Hz, 2 H), 1,13 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 1,08 (s, 4 H), 1,04 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,95 (s a, 3 H), 0,95 (s a, 3 H). RMN ¹³C (126 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 170,9, 167,4, 151,7, 149,5, 148,3, 145,6, 129,9, 128,8, 126,5, 124,0, 110,5, 96,6, 68,0, 52,7, 50,0, 49,3, 44,9, 41,5, 41,5, 40,3, 37,2, 36,1, 36,0, 33,5, 33,4, 32,3, 29,2, 29,2, 28,5, 27,0, 26,8, 24,9, 20,8, 20,7, 19,4, 19,3, 16,1, 15,4, 14,1.
- 20

Ejemplo 186

- Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(4-(tiofen-3-il)tiazol-2-ilamino)-2,3,3a,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)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-oxo-2-(tiofen-3-il)etil)(4-(tiofen-3-il)tiazol-2-il)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.
- 25

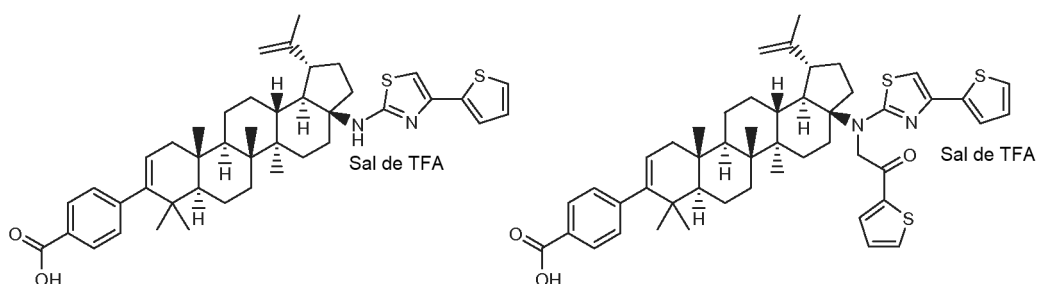


Etapa 1. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(4-(tiofen-3-il)tiazol-2-ilamino)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo y 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-oxo-2-(tiofen-3-il)etil)(4-(tiofen-3-il)tiazol-2-il)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)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-tioureido-2,3,3a,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, 0,249 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,217 ml, 1,244 mmol) y 2-bromo-1-(tiofen-3-il)etanol (77 mg, 0,373 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Después de 18 h, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación que contenía H₂O (5 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta un sólido de color blanco. El material se disolvió de nuevo en DCM (3 ml). Se añadió MeOH y la mezcla se concentró para retirar la mayoría del DCM. El precipitado resultante de color blanco se filtró, se lavó con MeOH frío, y se secó en un horno de vacío para dar una mezcla 4:1 de (como se determinó por la integración HPLC) 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(4-(tiofen-3-il)tiazol-2-ilamino)-2,3,3a,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 y 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-oxo-2-(tiofen-3-il)etil)(4-(tiofen-3-il)tiazol-2-il)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 (134 mg, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM: m/e 709,3 (M+H)⁺, 3,62 min y m/e 833,3 (M+H)⁺, 2,63 min (procedimiento 9), respectivamente. La HPLC analítica de fase inversa mostró una relación del producto principal con tr = 16,04 min (m/e 709,3 (M+H)⁺) al producto secundario con tr = 15,42 min (m/e 833,3 (M+H)⁺) producto de 80 %:20 % (usando HPLC analítica procedimiento 2).

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



A una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(4-(tiofen-3-il)tiazol-2-ilamino)-2,3,3a,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 (119,36 mg, 0,168 mmol) y 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-oxo-2-(tiofen-3-il)etil)(4-(tiofen-3-il)tiazol-2-il)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 (29,84 mg, 0,036 mmol) en THF (3 ml) se le añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (25,4 mg, 0,606 mmol) en agua (1 ml). La reacción se calentó a 75 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró, se volvió a disolver en MeOH (2 ml) y THF (1 ml), se filtró y después se inyectó (2 inyecciones) en HPLC de fase inversa por purificación usando HPLC prep. procedimiento 3 para dar ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(4-(tiofen-3-il)tiazol-2-ilamino)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, TFA (110,7 mg, 0,134 mmol, rendimiento del 80 %) y ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-

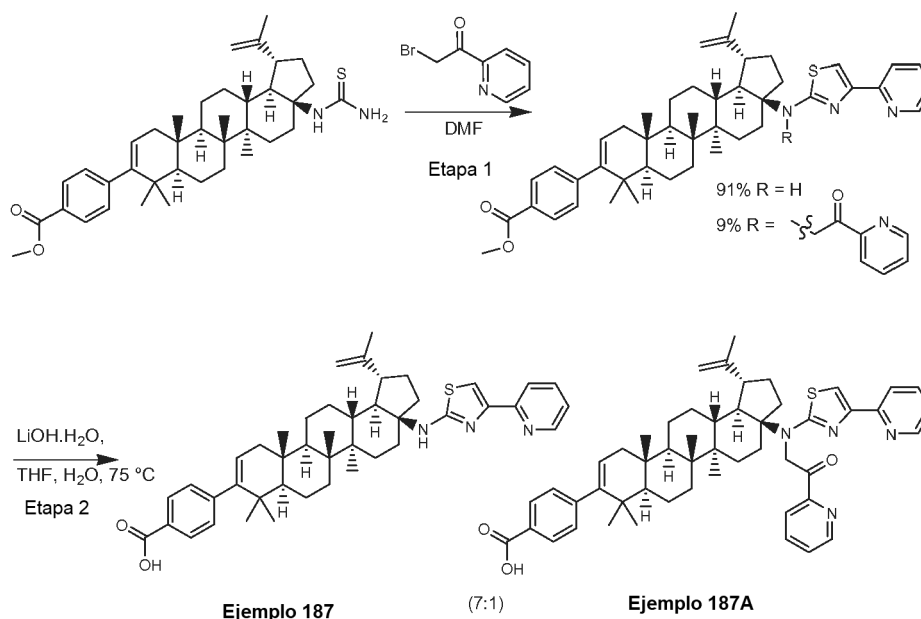
5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-oxo-2-(tiofen-3-il)etil)(4-(tiofen-3-il)tiazol-2-il)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, TFA
(13,4 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 9,52 %).

Ejemplo 186: CL/EM: m/e 695,3 (M+H)⁺, 2,92 min (procedimiento 11). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,12 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,42 - 7,39 (m, 1H), 7,38 - 7,36 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,33 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,04 (dt, J = 5,0, 11,1 Hz, 1H), 2,58 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,39 (dd, J = 7,9, 12,8 Hz, 1H), 2,33 - 2,25 (m, 1H), 2,15 (dd, J = 6,4, 17,1 Hz, 1H), 2,06 - 1,98 (m, 1H), 1,92 - 1,82 (m, 2H), 1,76 (s, 3H), 1,70 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 1,64 - 1,56 (m, 1H), 1,55 - 1,47 (m, 5H), 1,46 - 1,37 (m, 5H), 1,23 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,15 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,06 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,94 (s, 3H). RMN ¹³C (126 MHz, CLOROFORMO-d) δ 171,2, 167,1, 163,3, 149,3, 148,5, 145,9, 129,9, 128,8, 127,0, 126,9, 124,7, 124,4, 123,9, 117,4, 115,1, 110,4, 98,1,68,0, 52,6, 50,0, 49,3, 45,0, 41,6, 41,5, 40,4, 37,2, 36,2, 36,0, 33,4, 32,6, 29,2, 29,2, 27,0, 26,9, 24,9, 20,8, 19,5, 19,2, 16,1, 15,3, 14,1.

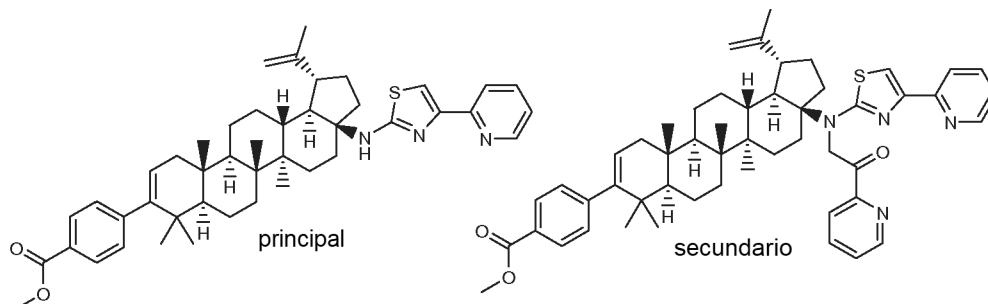
Ejemplo 186A: CL/EM: m/e 818,4 (M+H)⁺, 2,50 min (procedimiento 11).

Ejemplos 187 y 187A

15 Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-ilamino)-2,3,3a,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)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-oxo-2-(piridin-2-il)etil)(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)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.

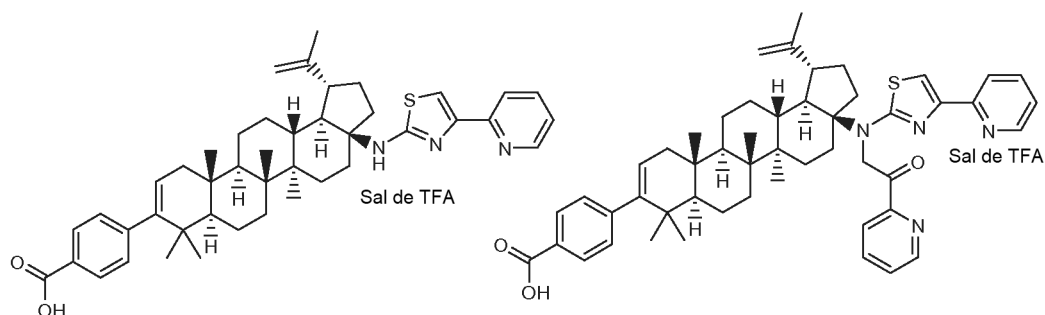


20 Etapa 1. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-ilamino)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo y 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-oxo-2-(piridin-2-il)etil)(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)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)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-tioureido-2,3,3a,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, 0,249 mmol) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,217 ml, 1,244 mmol) y 2-bromo-1-(piridin-2-il)etanona, bromhidrato (116 mg, 0,373 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Después de 18 h, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación que contenía H₂O (5 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta un sólido de color pardo. El material se disolvió de nuevo en DCM (3 ml), se añadió MeOH y la mezcla resultante se concentró para retirar la mayoría del DCM. El precipitado resultante de color blanco se filtró, se lavó con MeOH frío, y se secó en un horno de vacío para dar una mezcla 91:9 (como se determinó por integración HPLC) de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-ilamino)-2,3,3a,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 y 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-oxo-2-(piridin-2-il)etil)(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)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 (137 mg, rendimiento del 76,57 %) en forma de un sólido de color pardo. CL/EM: m/e 704,3 (M+H)⁺, 3,72 min y m/e 823,4 (M+H)⁺, 2,56 min (procedimiento 9), respectivamente. La HPLC analítica de fase inversa mostró una relación del producto principal con tr = 22,43 min (m/e 704,3 (M+H)⁺) al producto secundario con tr = 23,61 min (m/e 823,4 (M+H)⁺) producto de 91 %:9 % (usando HPLC analítica procedimiento 1).

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

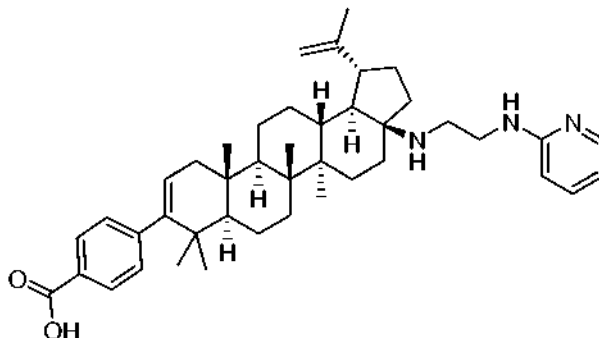


A una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-ilamino)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (117,66 mg, 0,167 mmol) y 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-oxo-2-(piridin-2-il)etil)(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)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 (19,6 mg, 0,024 mmol) en THF (3 ml) se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (25,2 mg, 0,602 mmol) en agua (1 ml). La reacción se calentó a 75 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró, se volvió a disolver en MeOH (2 ml) y THF (1 ml), se filtró y se inyectó sobre HPLC de fase inversa por purificación usando HPLC prep. procedimiento 3 para dar ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(4-(piridin-2-il)tiazol-2-ilamino)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, TFA (70,2 mg, 0,085 mmol, rendimiento del 50,7 %) y ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-oxo-2-(piridin-2-il)etil)(4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)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, TFA (10,3 mg, 0,011 mmol, rendimiento del 6,86 %). **Ejemplo 187:** CL/EM: m/e 690,3 (M+H)⁺, 2,53 min (procedimiento 11). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,67 (s a, 1H), 8,73 (td, J = 0,9, 5,0 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,96 (dt, J = 1,7, 7,9 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,40 (ddd, J = 0,9, 4,9, 7,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 5,33 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 2,99 (dt, J = 4,9, 11,0 Hz, 1H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,41 (dd, J = 8,1, 12,7 Hz, 1H), 2,23 (dt, J = 3,1, 12,1 Hz, 1H), 2,16 (dd, J = 6,3, 17,2 Hz, 1H), 2,06 - 2,00 (m, 1H), 1,90 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 1,85 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,76 (s, 3 H), 1,70 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 1,64 - 1,55 (m, 1H), 1,55 - 1,39 (m, 9 H), 1,30 - 1,21 (m, 1H), 1,17 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,08 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H). RMN ¹³C (126 MHz, CLOROFORMO-d) δ 170,8, 167,4, 149,3, 148,4, 146,3, 145,9, 141,1, 138,6, 129,9, 128,8, 126,8, 123,9, 123,9, 121,2, 110,4, 104,8, 77,3, 68,1, 52,6, 49,9, 49,3, 45,2, 41,6, 41,5, 40,4, 37,2, 36,5, 36,0, 33,3, 32,7, 29,2, 29,2, 26,9, 24,9, 20,8, 19,4, 19,2, 16,1, 15,4, 14,2. **Ejemplo 187A:** CL/EM: m/e 809,5 (M+H)⁺, 2,38 min (procedimiento 11).

50

Ejemplo 188

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

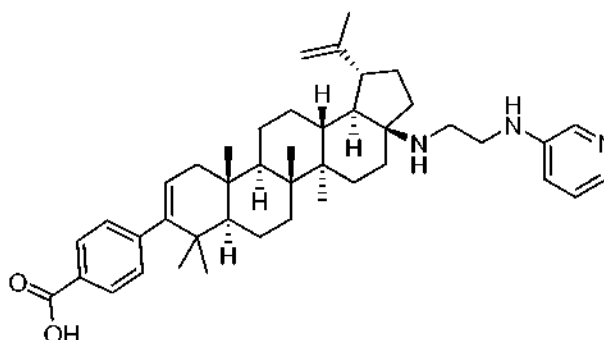


5

En un vial de 1 dracma en una atmósfera de nitrógeno se combinaron (2R)-1-[(1R)-1-[bis(1,1-dimetiletil)fosfino]etil]-2-(diciclohexilfosfino)ferroceno (n.º de CAS 158923-11-6) (2,101 mg, 3,79 µmol), acetato de paladio (II) (0,851 mg, 3,79 µmol) y DME seco (0,5 ml). Los contenidos del vial se agitaron durante 10 min, y después se añadieron todos de una vez a una mezcla separada de 2-bromopiridina (0,012 g, 0,076 mmol) y *tert*-butóxido sódico (0,032 g, 0,333 mmol) en DME seco (0,5 ml) contenido en un vial separado de 1 dracma. La mezcla resultante se dejó en agitación muy brevemente (1 min) antes de añadirse TBDMSCI (0,025 g, 0,167 mmol). El vial se agitó brevemente, y se añadió en una porción 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-aminoetilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 sólido, sal bis HCl (0,050 g, 0,076 mmol). Una exotermia leve dio como resultado tras la adición final. La mezcla se calentó a 110 °C durante 15 min. La CLEM indicó esencialmente el consumo completo del material de partida. A la mezcla se le añadieron agua (0,5 ml) y metanol (1,5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 2 días. La purificación de la mezcla en bruto por HPLC preparativa de fase inversa usando HPLC prep. Procedimiento 6 dio el compuesto del título (0,0092 g, rendimiento del 13,1 %) en forma de un polvo beis, sal bis TFA. CLEM: m/e 650,4 (M+H)⁺, 3,76 min (rendimiento 16). RMN ¹H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃ y MeOD, MeOD lock) δ ppm 8,01 (d, J=4,9 Hz, 1H), 7,95 - 7,88 (m, J=8,2 Hz, 2H), 7,72 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,23 - 7,16 (m, J=8,2 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,85 (t, J=6,3 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,74 (s a, 1H), 3,90 - 3,72 (m, 2H), 3,23 - 3,14 (m, 1H), 2,78 - 2,67 (m, 1H), 2,17 - 2,04 (m, 2H), 2,03 -1,82 (m, 5H), 1,73 (s, 3H), 1,71 -1,66 (m, 1H), 1,65 -1,46 (m, 6H), 1,45 -1,22 (m, 9H), 1,21 -1,09 (m, 1H), 1,06 (s, 3H), 0,99 (s a, 3H), 0,98 (s a, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,93 (s a, 3H), 0,91 - 0,84 (m, J=6,7, 3,4 Hz, 1 H).

Ejemplo 189

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

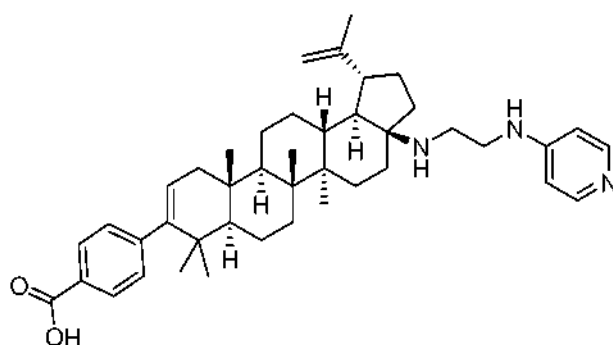


En un vial de 1 dracma en una atmósfera de nitrógeno se combinaron (2R)-1-[(1R)-1-[bis(1,1-dimetiletil)fosfino]etil]-2-(diciclohexilfosfino)ferroceno (n.º de CAS 158923-11-6) (2,101 mg, 3,79 µmol), acetato de paladio (II) (0,851 mg, 3,79 µmol) y DME seco (0,5 ml). Los contenidos del vial se agitaron durante 10 min, y después se añadieron de una vez a una mezcla separada de mezcla de 3-bromopiridina (0,014 g, 0,091 mmol) y *tert*-butóxido sódico, solución 2,0 M en THF (0,167 ml, 0,333 mmol) en DME seco (0,333 ml) contenido en un vial separado de 1 dracma. La mezcla resultante se dejó en agitación muy brevemente (1 min) antes de añadirse en una porción 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-aminoetilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 sólido, sal bis HCl (0,050 g, 0,076 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante una noche. A la mezcla se le

añadió monohidrato de hidróxido de litio (6,4 mg, 0,152 mmol) con agua (0,2 ml) y metanol (0,5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 4 días. La purificación de la mezcla en bruto por HPLC preparativa de fase inversa usando HPLC prep. Procedimiento 7 dio el compuesto del título (0,0407 g, rendimiento del 57,5 %) en forma de un polvo beis, sal bis TFA. CLEM: m/e 650,4 (M+H)⁺, 2,26 min (procedimiento 11). RMN ¹H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃ y MeOD, MeOD lock) δ ppm 8,26 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,94 - 7,87 (m, J=8,2 Hz, 2H), 7,77 (dd, J=8,9, 1,5 Hz, 1H), 7,67 (dd, J=8,9, 5,2 Hz, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 2H), 5,28 (dd, J=6,3, 1,7 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,89 - 3,78 (m, 1H), 3,70 (dt, J = 14,6, 4,5 Hz, 1H), 3,30 - 3,23 (m, 2H), 2,85 (td, J=11,1, 5,5 Hz, 1H), 2,21 - 2,05 (m, 3H), 2,03 - 1,94 (m, 2H), 1,94 - 1,85 (m, 1H), 1,85 - 1,76 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,70 - 1,64 (m, 1H), 1,64 - 1,51 (m, 3H), 1,51 - 1,44 (m, 3H), 1,43 - 1,20 (m, 6H), 1,19 - 1,08 (m, 2H), 1,07 - 1,04 (m, 3H), 1,04 - 1,00 (m, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 - 0,88 (m, 7H).

Ejemplo 190

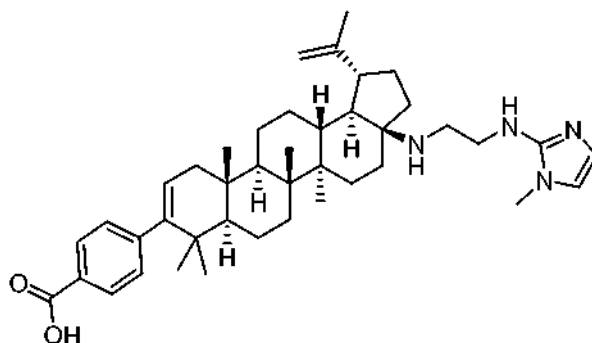
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(2-(piridin-4-ilamino)etilamino)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar como el que se describe para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS, 5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(2-(piridin-3-ilamino)etilamino)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó clorhidrato de 4-bromopiridina (0,018 g, 0,091 mmol) en lugar de 3-bromopiridina y se empleó un adicional de 1,2 equivalentes de *terc*-butóxido sódico, solución 2,0 M en THF (para un total de 5,6 equivalentes, 0,212 ml, 0,424 mmol). El producto se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa usando HPLC prep. Procedimiento 7 en forma de un sólido de color beis (74 mg, rendimiento del 54 %) sal bis TFA. CLEM: m/e 650,4 (M+H)⁺, 3,85 min (procedimiento 16). RMN ¹H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃ y MeOD, MeOD lock) δ ppm 8,19 - 7,97 (m, 2H), 7,91 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,06 (s a, 2H), 5,28 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,96 - 3,81 (m, 2H), 3,31 - 3,19 (m, 2H), 2,88 - 2,76 (m, 1H), 2,18 - 2,03 (m, 3H), 1,97 (dd, J=10,4, 6,4 Hz, 3H), 1,83 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,68 (s a, 1H), 1,66 - 1,45 (m, 7H), 1,44 - 1,28 (m, 5H), 1,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 1,18 - 1,11 (m, 1H), 1,09 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).

Ejemplo 191

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

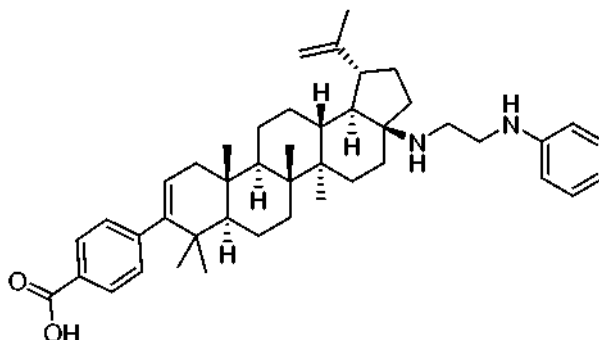


El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar como el que se describe para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS, 5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(2-(piridin-3-ilamino)etilamino)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó 2-bromo-1-metil-1H-imidazol (0,015 g, 8,88 μl, 0,091 mmol) en lugar de 3-

bromopiridina. Asimismo, la adición de LiOH, agua y metanol fue innecesaria para este ejemplo, como la hidrólisis del éster se produjo espontáneamente durante el transcurso de la reacción de aminación. El producto se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa usando HPLC prep. Procedimiento 8 en forma de un sólido de color beis (38,1 mg, rendimiento del 51,5 %) sal bis TFA. CLEM: m/e 653,4 (M+H)⁺, 3,88 min (procedimiento 16). RMN ¹H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃ y MeOD, MeOD lock) δ ppm 7,91 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,83 - 6,79 (m, 1H), 5,28 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,71 (s a, 1H), 3,98 - 3,82 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,25 (s a, 1H), 2,89 - 2,78 (m, 1H), 2,18 - 2,07 (m, 3H), 2,05 - 1,92 (m, 3H), 1,90 - 1,79 (m, 1H), 1,72 (s, 4H), 1,69 (s a, 1H), 1,62 - 1,54 (m, 3H), 1,53 - 1,47 (m, 3H), 1,46 - 1,34 (m, 5H), 1,28 - 1,20 (m, 2H), 1,18 - 1,12 (m, 1H), 1,11 (s, 3H), 1,09 - 1,03 (m, 4H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (s a, 3H), 0,93 (s a, 3H).

10 Ejemplo 192

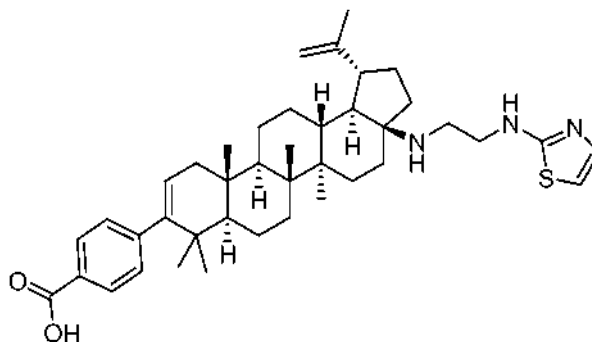
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-(fenilamino)etilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



15 El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar como el que se describe para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS, 5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(2-(piridin-3-ilamino)etilamino)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó bromobenceno (0,014 g, 9,58 μl, 0,091 mmol) en lugar de 3-bromopiridina. El producto se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa usando HPLC prep.
 20 Procedimiento 7 en forma de un sólido de color beis (29,7 mg, rendimiento del 42 %) sal bis TFA. CLEM: m/e 649,4 (M+H)⁺, 2,42 min (procedimiento 11). RMN ¹H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃ y MeOD, MeOD lock) δ ppm 7,94 - 7,88 (m, J=7,9 Hz, 2H), 7,22 (t, J=7,8 Hz, 2H), 7,20 - 7,15 (m, J=8,2 Hz, 2H), 6,82 (t, J=7,3 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,27 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,68 - 3,58 (m, 1H), 3,58 - 3,51 (m, 1H), 3,25 - 3,17 (m, 2H), 2,82 (td, J=11,0, 5,2 Hz, 1H), 2,18-2,05 (m, 2H), 2,01 - 1,92 (m, 2H), 1,90 (s a, 1H), 1,83 - 1,72 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,68 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 1,64 - 1,46 (m, 6H), 1,45 - 1,30 (m, 5H), 1,27 - 1,11 (m, 4H), 1,10 - 1,02 (m, 2H), 1,02 - 0,99 (m, 6H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,91 (s, 3H).

Ejemplo 193

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

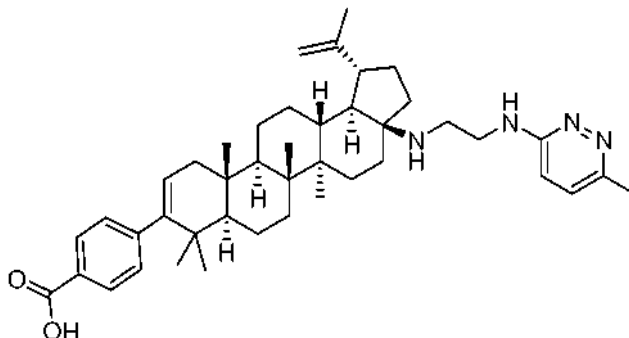


35 El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar como el que se describe para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS, 5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(2-(piridin-3-ilamino)etilamino)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó 2-bromotiazol (0,015 g, 0,091 mmol) en lugar de 3-bromopiridina. El producto se aisló después de la purificación por HPLC preparativa de fase inversa usando HPLC prep. Procedimiento 7 en forma de un sólido de color beis (12,8 mg, rendimiento del 18 %) sal bis TFA. CLEM: m/e 656,4 (M+H)⁺, 2,38 min

(procedimiento 11). RMN ^1H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl_3 y MeOD , MeOD lock) δ ppm 7,91 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 5,28 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,69 (dd, $J=9,9, 5,3$ Hz, 1H), 3,43 - 3,36 (m, 1H), 2,13 (dd, $J=17,2, 6,3$ Hz, 1H), 2,05 (d, $J=15,0$ Hz, 1H), 2,01 - 1,79 (m, 6H), 1,73 (s, 4H), 1,70 - 1,46 (m, 8H), 1,46 - 1,27 (m, 6H), 1,27 - 1,22 (m, 2H), 1,22 - 1,10 (m, 2H), 1,07 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).

Ejemplo 194

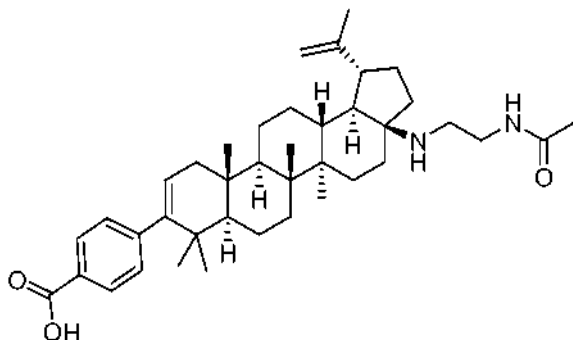
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-(6-metilpiridazin-3-ilamino)etilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



En un vial de 1 dracma en una atmósfera de nitrógeno se combinaron (2R)-1-[(1R)-1-[bis(1,1-dimetiletil)fosfino]etil]-2-(diciclohexilfosfino)ferroceno (n.º de CAS 158923-11-6) (2,52 mg, 4,55 μmol), acetato de paladio (II) (1,02 mg, 4,55 μmol) y DME seco (0,5 ml). Los contenidos del vial se agitaron durante 10 min, y después se añadieron de una vez a una mezcla separada de mezcla de 3-bromo-6-metilpirazina (0,017 g, 0,100 mmol) y *tert*-butóxido sódico, solución 2,0 M en THF (0,200 ml, 0,400 mmol) en DME seco (0,500 ml) contenido en un vial separado de 1 dracma. La mezcla resultante se dejó en agitación muy brevemente (1 min) antes de añadirse en una porción 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-aminoetilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 sólido, sal bis HCl (0,060 g, 0,091 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante una noche. La purificación iterativa de la mezcla en bruto por HPLC preparativa de fase inversa usando primero HPLC prep. Procedimiento 9 y después la repurificación por HPLC prep. Procedimiento 10 dio el compuesto del título (0,0070 g, rendimiento del 8,3 %) en forma de un sólido vídrioso de color blanco, sal bis TFA. CLEM: m/e 665,5 (M+H) $^+$, 2,22 min (procedimiento 11). RMN ^1H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl_3 y MeOD , MeOD lock) δ ppm 7,90 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 1H), 7,18 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 5,27 (dd, $J=6,0, 1,4$ Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,94 - 3,84 (m, 1H), 3,84 - 3,73 (m, 1H), 3,26 - 3,13 (m, 1H), 2,84 (d, $J=12,5$ Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,12 (dd, $J=16,9, 6,3$ Hz, 1H), 2,05 (d, $J=15,6$ Hz, 1H), 2,01 - 1,91 (m, 2H), 1,91 - 1,74 (m, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,69 - 1,59 (m, 2H), 1,59 - 1,43 (m, 4H), 1,43 - 1,28 (m, 4H), 1,28 - 1,18 (m, 4H), 1,18 - 1,06 (m, 2H), 1,05 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,92 - 0,89 (m, 3H).

Ejemplo 195

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

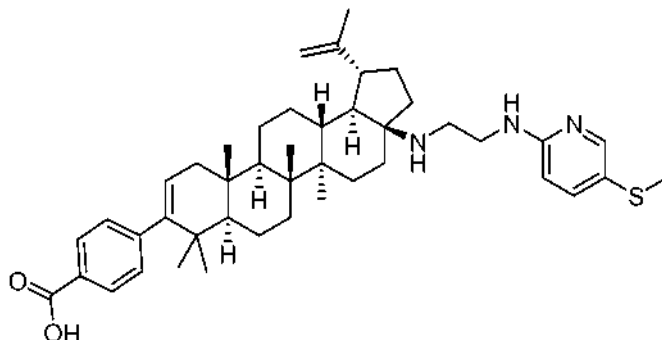


El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar como el que se describe para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-(6-metilpiridazin-3-ilamino)etilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó 4-bromopirimidina (0,016 g, 0,100 mmol) en lugar de 3-bromo-

6-metilpiridazina. La reacción no produjo el producto deseado sino que produjo el compuesto del título del subproducto como el principal aislado. La purificación iterativa de la mezcla en bruto por HPLC preparativa de fase inversa usando primero HPLC prep. Procedimiento 9 y después la repurificación por HPLC prep. Procedimiento 10 dio el compuesto del título como un sólido vidrioso de color blanco (7,5 mg, rendimiento del 9,6 %) sal mono TFA. CLEM: m/e 615,5 (M+H)⁺, 2,42 min (procedimiento 11). RMN ¹H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃ y MeOD, MeOD lock) δ ppm 8,18 (s, 1H), 7,94 - 7,84 (m, J=8,2 Hz, 2H), 7,24 - 7,13 (m, J=8,2 Hz, 2H), 5,27 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,72 (s a, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,61 (s a, 2H), 3,18 (s a, 2H), 2,71 (td, J=11,1, 6,3 Hz, 2H), 2,12 -1,92 (m, 6H), 1,90 -1,76 (m, 3H), 1,76 -1,66 (m, 5H), 1,66 -1,43 (m, 9H), 1,42 -1,33 (m, 3H), 1,24 (s a, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,92 (s a, 3H).

10 Ejemplo 196

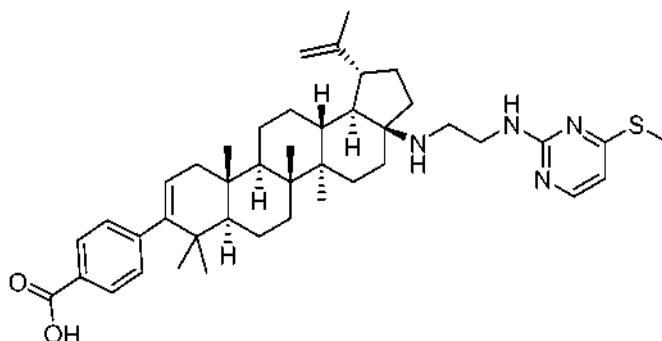
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-(5-(metiltio)piridin-2-ilamino)etilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



15 El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar como el que se describe para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-(6-metilpiridazin-3-ilamino)etilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó 2-bromo-5-(metiltio)piridina (0,020 g, 0,100 mmol) en lugar de 3-bromo-6-metilpiridazina. La purificación iterativa de la mezcla en bruto por HPLC preparativa de fase inversa usando primero HPLC prep. Procedimiento 9 y después la repurificación por HPLC prep. Procedimiento 10 dio el compuesto del título como un sólido vidrioso de color blanco (5,2 mg, rendimiento del 5,9 %) sal bis TFA. CLEM: m/e 696,5 (M+H)⁺, 2,34 min (procedimiento 11). RMN ¹H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃ y MeOD, MeOD lock) δ ppm 8,03 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,93 - 7,88 (m, J=8,2 Hz, 2H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,21 - 7,14 (m, J=8,2 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,27 (dd, J=6,1, 1,5 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,75 (s a, 1H), 4,72 (s a, 1H), 3,80 - 3,72 (m, 1H), 3,72 - 3,63 (m, 1H), 3,18 - 3,09 (m, 1H), 2,72 - 2,64 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,11 (dd, J=17,1, 6,4 Hz, 1H), 2,08 - 2,01 (m, 1H), 2,00 -1,90 (m, 3H), 1,90 -1,74 (m, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,71 -1,66 (m, 2H), 1,65 -1,44 (m, 7H), 1,44 -1,33 (m, 3H), 1,33 -1,12 (m, 7H), 1,04 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,91 (s a, 3H), 0,91 (s a, 3H), 0,87 (s, 3H).

Ejemplo 197

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

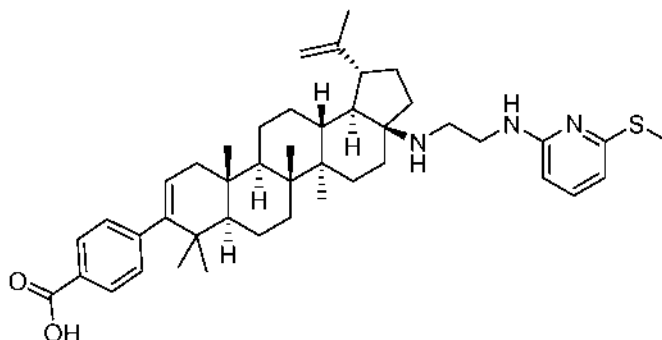


35 El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar como el que se describe para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-(6-metilpiridazin-3-ilamino)etilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó 2-cloro-4-(metiltio)pirimidina (0,016 g, 0,100 mmol) en lugar de 3-bromo-6-metilpiridazina. La purificación iterativa de la mezcla en bruto por HPLC preparativa de fase inversa

usando primero HPLC prep. Procedimiento 9 y después la repurificación por HPLC prep. Procedimiento 10 dio el compuesto del título como un sólido vidrioso de color blanco (12,0 mg, rendimiento del 14 %) sal bis TFA. CLEM: m/e 697,5 (M+H)⁺, 2,30 min (procedimiento 11). RMN ¹H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃ y MeOD, MeOD lock) δ ppm 7,99 - 7,85 (m, 3H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,75 - 6,63 (m, 1H), 5,26 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,70 (s a, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,85 (s a, 2H), 3,43 - 3,34 (m, 1H), 3,25 (s a, 1H), 2,72 (s a, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,10 (dd, J=17,1, 6,4 Hz, 1H), 2,04 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 2,01 -1,89 (m, 3H), 1,89 -1,77 (m, 2H), 1,70 (s, 4H), 1,68 -1,49 (m, 5H), 1,46 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,42 -1,18 (m, 7H), 1,18 -1,06 (m, 2H), 1,03 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,91 (s a, 3H).

Ejemplo 198

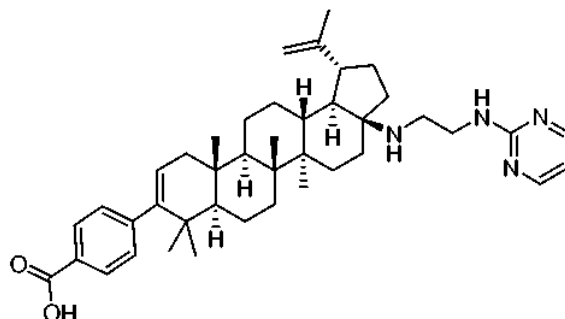
- 10 Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-(6-(metilitio)piridin-2-ilamino)etilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar como el que se describe para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS, 5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-(6-metilpiridazin-3-ilamino)etilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó 2-bromo-6-(metilitio)piridina (0,020 g, 0,100 mmol) en lugar de 3-bromo-6-metilpiridazina. La purificación iterativa de la mezcla en bruto por HPLC preparativa de fase inversa usando primero HPLC prep. Procedimiento 9 y después la repurificación por HPLC prep. Procedimiento 10 dio el compuesto del título como un sólido vidrioso de color blanco (10,3 mg, rendimiento del 12 %) sal bis TFA. CLEM: m/e 696,5 (M+H)⁺, 2,34 min (procedimiento 11). RMN ¹H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃ y MeOD, MeOD lock) δ ppm 7,95 - 7,85 (m, J=8,2 Hz, 2H), 7,39 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,20 - 7,12 (m, J=8,2 Hz, 2H), 6,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,72 (s a, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,78 - 3,59 (m, 2H), 3,28 - 3,13 (m, 2H), 2,95 - 2,83 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,08 -1,86 (m, 6H), 1,78 -1,69 (m, 4H), 1,69 -1,52 (m, 5H), 1,52 -1,31 (m, 6H), 1,31 -1,07 (m, 7H), 1,01 (s, 3H), 0,95 - 0,83 (m, 9H), 0,57 (s, 3H).

Ejemplo 199

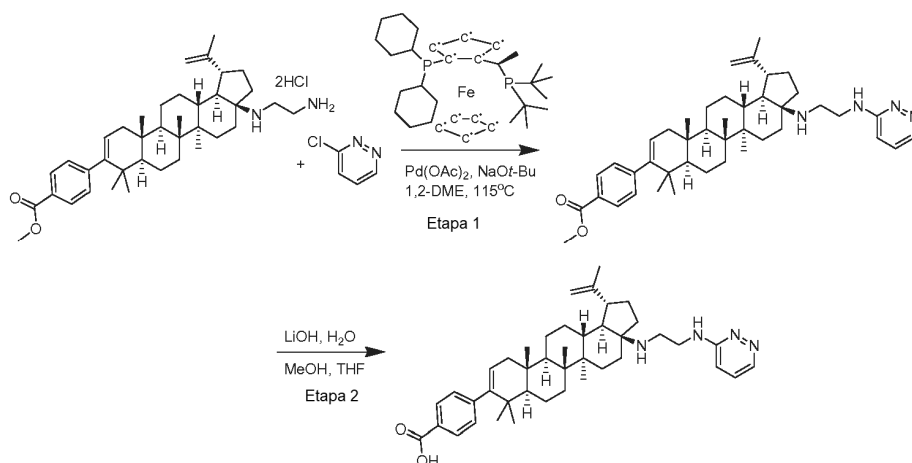
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(2-(pirimidin-2-ilamino)etilamino)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



- 30 El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar como el que se describe para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS, 5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-(6-metilpiridazin-3-ilamino)etilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó 2-bromopirimidina (0,016 g, 0,100 mmol) en lugar de 3-bromo-6-metilpiridazina. La purificación iterativa de la mezcla en bruto por HPLC preparativa de fase inversa usando primero HPLC prep. Procedimiento 9 y después la repurificación por HPLC prep. Procedimiento 10 dio el compuesto del título como un sólido vidrioso de color blanco (8,0 mg, rendimiento del 8,2 %) sal bis TFA. CLEM: m/e 651,5 (M+H)⁺, 2,27 min (procedimiento 11).

Ejemplo 200

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



5

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

El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar como el que se describe para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-(6-metilpiridazin-3-ilamino)etilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó 3-cloropiridazina (0,011 g, 0,100 mmol) en lugar de 3-bromo-6-metilpiridazina. La purificación de la mezcla en bruto por HPLC preparativa de fase inversa usando HPLC prep. Procedimiento 9 dio el compuesto del título en forma de un sólido vídrio de color blanco (4,9 mg, rendimiento del 6,0 %) sal bis TFA. CLEM: m/e 665,5 (M+H)⁺, 2,40 min (procedimiento 11).

15

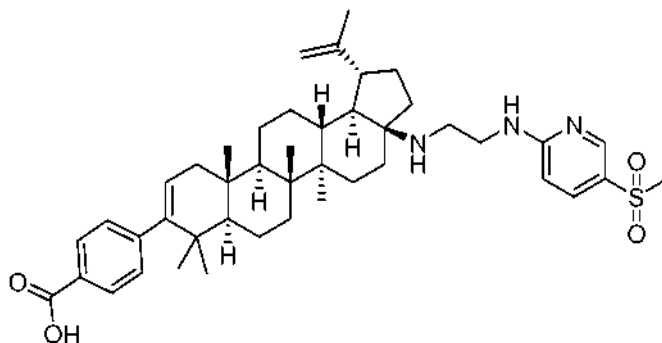
Etapa 2. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(2-(piridazin-3-ilamino)etilamino)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

Una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(2-(piridazin-3-ilamino)etilamino)-2,3,3a,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 y monohidrato de hidróxido de litio (2,3 mg, 0,055 mmol) en una mezcla de agua (0,5 ml), THF (0,25 ml) y MeOH (0,25 ml) se agitó a ta durante 2,5 días. La purificación de la mezcla en bruto por HPLC preparativa de fase inversa usando HPLC prep. Procedimiento 10 dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,0 mg, rendimiento del 100 %) sal bis TFA. CLEM: m/e 651,5 (M+H)⁺, 2,26 min (procedimiento 11).

25

Ejemplo 201

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



30

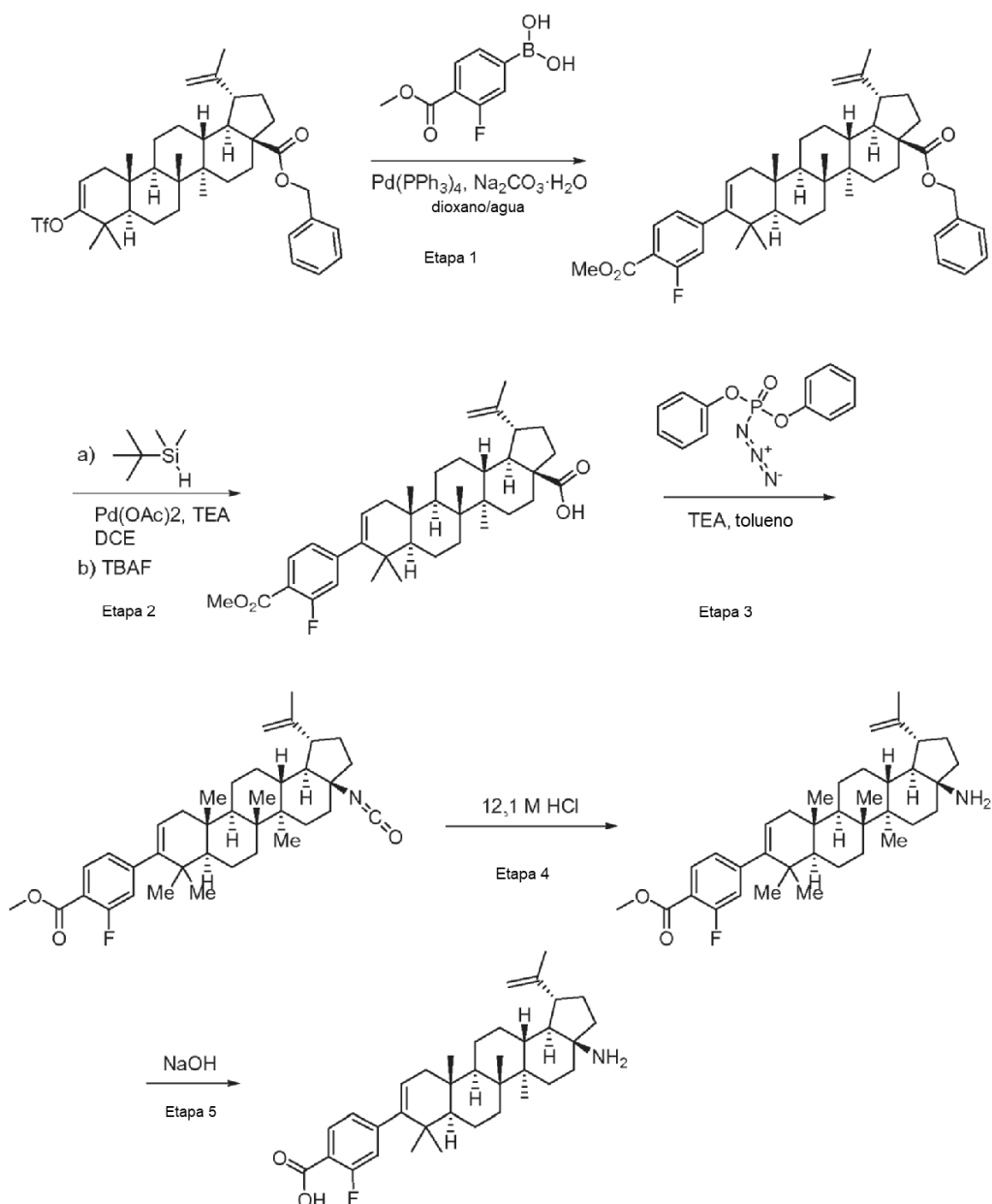
El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar como el que se describe para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(2-(piridazin-3-ilamino)etilamino)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, excepto que se usó 2-bromo-5-(metilsulfonyl)piridina (0,024 g, 0,100 mmol) en lugar de 3-cloropiridazina.

- 5 La purificación de la mezcla de la Etapa 2 en bruto por HPLC preparativa de fase inversa usando HPLC prep. Procedimiento 10 dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (10,6 mg, rendimiento del 11,9 % durante 2 etapas) sal bis TFA. CLEM: m/e 728,5 (M+H)⁺, 2,22 min (procedimiento 11). RMN ¹H (500 MHz, mezcla 1:1 de *CDC*₃ y *MeOD*, *MeOD* lock) δ ppm 8,61 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 3H), 7,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,80 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,29 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,82 (s a, 1H), 3,96 - 3,85 (m, 1H), 3,85 - 3,71 (m, 1H), 3,42 (s a, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,27 - 3,18 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,70 (s a, 1H), 2,14 (dd, *J*=17,2, 6,3 Hz, 1H), 2,10 - 1,95 (m, 5H), 1,91 - 1,77 (m, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,71 (d, *J* = 17,4 Hz, 2H), 1,65 - 1,47 (m, 6H), 1,47 - 1,34 (m, 3H), 1,34 - 1,11 (m, 6H), 1,06 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,94 (s, 6H), 0,93 (s, 3H).

Sección 6. Derivados del ácido F-benzoico

Ejemplo A1

- 15 Preparación de ácido 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)-2-fluorobenzoico.



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

Una suspensión de 5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-9-(trifluorometilsulfonyloxi)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-bencilo (4,0 g, 5,91 mmol), ácido 3-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico (1,287 g, 6,50 mmol), monohidrato de carbonato sódico (2,198 g, 17,73 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,205 g, 0,177 mmol) en 1,4-dioxano (24 ml) y agua (6 ml), se lavó abundantemente con N₂ y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 2 h de calentamiento, la mezcla se enfrió a ta. La mezcla se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se filtró a través de una capa de celite y gel de sílice, se lavó con una solución de EtOAc al 25 % en hexanos. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (3,59 g, 5,27 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de una espuma de color gris oscuro. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,80 (1 H, t, *J*=7,8 Hz), 7,29 - 7,42 (5 H, m), 6,96 (1 H, d, *J*=7,9 Hz), 6,91 (1 H, d, *J*=11,9 Hz), 5,28 - 5,33 (1 H, m), 5,16 (1 H, d, *J*=12,5 Hz), 5,09 (1 H, d, *J*=12,2 Hz), 4,73 (1 H, s), 4,59 (1 H, s), 3,92 (3 H, s), 3,03 (1 H, td, *J*=10,8, 4,7 Hz), 2,20 - 2,33 (2 H, m), 2,09 (1 H, dd, *J*=17,1, 6,4 Hz), 1,81 - 1,97 (2 H, m), 1,68 (3 H, s), 0,96 (3 H, s), 0,92 (3 H, s), 0,92 (3 H, s), 0,91 (3 H, s), 0,81 (3 H, s), 0,79 - 1,75 (17 H, m).

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

A una solución de 9-(3-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-bencilo (3,59 g, 5,27 mmol) en DCE (25 ml) se le añadieron TEA (1,176 ml, 8,44 mmol), *t*-butildimetilsilano (1,749 ml, 10,54 mmol) y acetato de paladio (II) (0,118 g, 0,527 mmol). La mezcla se lavó abundantemente con N₂ y se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a ta y se filtró a través de un lecho de celite y gel de sílice (lavado con EtOAc al 25 % en hexanos). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con 25 ml de dioxano y se añadió TBAF (75 % en agua) (2,76 g, 7,91 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos a ta después se diluyó con 50 ml de HCl 1 N. Los sólidos que se formaron se recogieron por filtración y se lavaron con agua para dar el compuesto del título (2,95 g, 4,99 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,83 (1 H, t, *J*=7,9 Hz), 6,90 - 7,00 (2 H, m), 5,34 (1 H, dd, *J*=6,1, 1,6 Hz), 4,77 (1 H, d, *J*=2,0 Hz), 4,64 (1 H, s), 3,94 (3 H, s), 3,04 (1 H, td, *J*=10,7, 4,8 Hz), 2,24 - 2,34 (2 H, m), 2,13 (1 H, dd, *J*=17,3, 6,3 Hz), 1,96 - 2,06 (2 H, m), 1,72 (3 H, s), 1,03 (3 H, s), 1,02 (3 H, s), 0,98 (3 H, s), 0,93 - 0,96 (6 H, m), 0,91 - 1,80 (17 H, m).

Etapa 3. Preparación de 2-fluoro-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.

A una solución de ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(3-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico (2,95 g, 4,99 mmol) en tolueno (50 ml) y TEA (1,39 ml, 9,99 mmol) se le añadió fosforazidato de difenilo (1,614 ml, 7,49 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se adsorbió a gel de sílice, y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de EtOAc al 0-10 % en hexanos para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 7,81 (1 H, t, *J*=7,8 Hz), 6,96 (1 H, dd, *J*=7,9, 1,5 Hz), 6,92 (1 H, dd, *J*=11,9, 1,5 Hz), 5,31 (1 H, dd, *J*=6,3, 1,7 Hz), 4,75 (1 H, s), 4,64 (1 H, s), 3,92 (3 H, s), 2,55 (1 H, td, *J*=10,8, 5,8 Hz), 2,05 - 2,16 (2 H, m), 1,76 - 1,92 (4 H, m), 1,68 (3 H, s), 1,09 - 1,11 (3 H, m), 0,97 (3 H, s), 0,96 (3 H, s), 0,94 (3 H, s), 0,92 (3 H, s), 0,88 - 1,75 (16 H, m).

Etapa 4. Preparación de diclorhidrato 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)-2-fluorobenzoato de metilo.

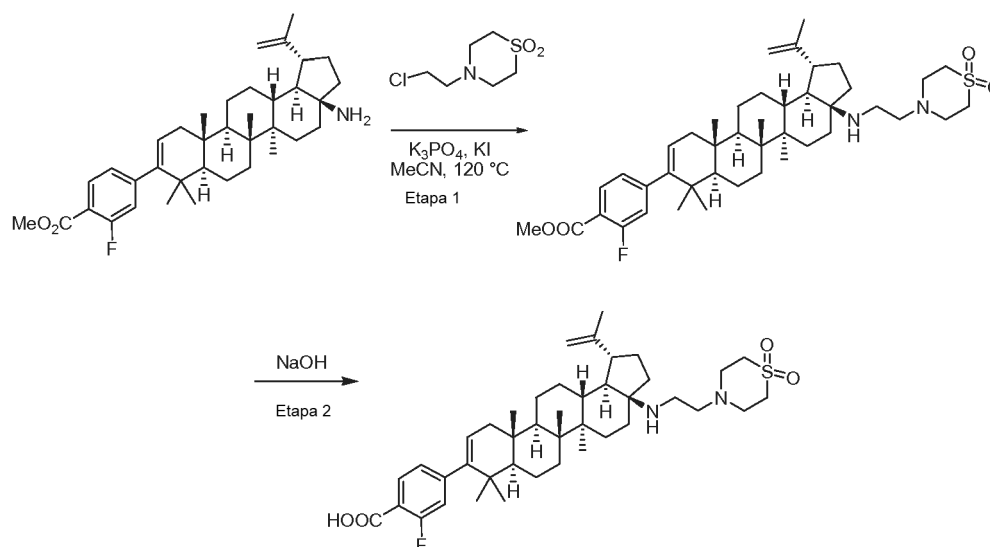
A una solución de 2-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-isocianato-5a,5b, 8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo en bruto (2,93 g, 4,99 mmol) en THF (35 ml) se le añadió HCl 12 N (10 ml, 121 mmol). Después de agitar la mezcla durante 24 h, la mezcla se diluyó con agua (100 ml) hasta que los sólidos precipitaron. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con agua para proporcionar el compuesto del título (2,75 g, 4,33 mmol, rendimiento del 87 %), en forma de un sólido de color blanquecino que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: m/e 562 (M+H)⁺, 1,96 min (procedimiento 2).

Etapa 5. Preparación de ácido 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)-2-fluorobenzoico.

5 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)-2-fluorobenzoato de metilo (100 mg, 0,178 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadió NaOH 1 N (0,890 ml, 0,890 mmol). Los sólidos se formaron tras la adición del NaOH. La mezcla se calentó a 60 °C. Después de 20 minutos de calentamiento, la mezcla aún contenía sólidos. La mezcla se diluyó adicionalmente con 1 ml de MeOH y 2 ml de dioxano, después se calentó a 60 °C durante una noche (los sólidos no se disolvieron completamente).
 10 Después de 21 h de calentamiento, la mezcla se enfrió a ta. La mezcla se diluyó con 3 ml de agua y los sólidos que permanecían se recogieron por filtración y se lavaron con agua, después con éter para dar ácido 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)-2-fluorobenzoico (67 mg, 0,113 mmol, rendimiento del 63,2 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 548,4 (M+H)⁺, 2,29 min (procedimiento 11).

Ejemplo A2

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



20 Etapa 1. Preparación de ácido benzoico, 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil]amino]-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metiletenil)-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il]-2-fluoro-, éster metílico.

25 A un matraz sellable que contenía 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)-2-fluorobenzoato de metilo, HCl (319 mg, 0,533 mmol) se le añadieron tiomorfolina, 4-(2-cloroetil)-, 1, 1-dióxido, HCl (385 mg, 1,644 mmol), yoduro potásico (240 mg, 1,446 mmol) y ácido fosfórico, sal potásica (500 mg, 2,356 mmol). La mezcla se diluyó con acetonitrilo (10 ml), se lavó abundantemente con N₂, después el vial se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 115 h. La mezcla se enfrió a ta y se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de MeOH al 0-5 % en DCM. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,308 g, 0,426 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de una espuma de color blanquecino. CLEM: m/e 723,5 (M+H)⁺, 1,94 min (procedimiento 2).

35 Etapa 2. Preparación de ácido benzoico, 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil]amino]-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metiletenil)-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il]-2-fluoro-, HCl.

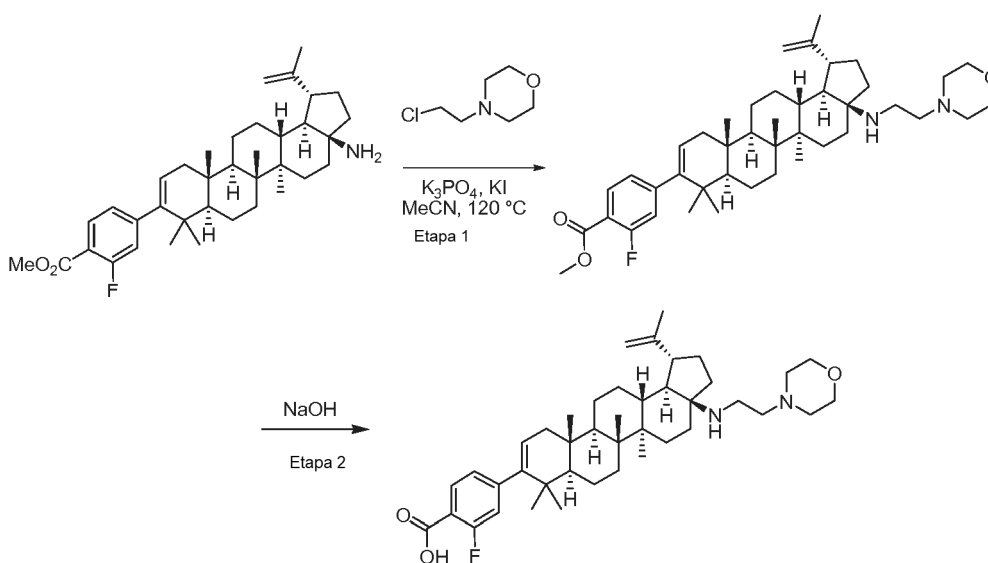
A una solución de ácido benzoico, 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil]amino]-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metiletenil)-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il]-2-fluoro-, éster metílico (0,308 g, 0,426 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le

añadió hidróxido sódico 1 N (2,130 ml, 2,130 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 18 h, después se enfrió a ta. A la mezcla se le añadió HCl 1 N hasta que los sólidos comenzaron a formarse. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con agua para dar ácido benzoico, 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,3bR)-3a-[[2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil]amino]-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metiletenil)-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il]-2-fluoro-, HCl en forma de un sólido de color blanquecino (0,295 g, 0,396 mmol, rendimiento del 93 %).

CLEM: m/e 709,5 (M+H)⁺, 1,66 min (procedimiento 2). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 7,96 (1 H, t, J=7,8 Hz), 7,09 (1 H, dd, J=7,9, 1,5 Hz), 7,03 (1 H, d, J=11,9 Hz), 5,43 (1 H, d, J=4,6 Hz), 4,84 (1 H, s), 4,74 (1 H, s), 3,43 - 3,49 (1 H, m), 3,02 - 3,36 (11H, m), 2,91 - 3,00 (1 H, m), 1,77 (3 H, s), 1,30 (3 H, s), 1,15 (3 H, s), 1,10 (3 H, s), 1,04 (3 H, s), 1,01 (3 H, s), 0,98 - 2,34 (22 H, m).

Ejemplo A3

Preparación de ácido 2-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-morfolinoetilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 2-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-morfolinoetilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 un matraz sellable que contenía 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)-2-fluorobenzoato de metilo, HCl (0,1 g, 0,167 mmol) se le añadieron 4-(2-cloroetil)morfolina, HCl (0,093 g, 0,501 mmol), ácido fosfórico, sal potásica (0,156 g, 0,735 mmol) y yoduro potásico (0,075 g, 0,451 mmol). La mezcla se diluyó con acetonitrilo (3 ml), se lavó abundantemente con N₂, y el vial se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C. Después de calentarse la mezcla durante 16 h, se enfrió a ta. El producto en bruto se adsorbió a gel de sílice, después se purificó por cromatografía ultrarrápida usando una columna de gel de sílice de 12 g de Thomson y un gradiente de MeOH al 0-5 % en DCM. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 2-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11R,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-morfolinoetilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (77 mg, 0,114 mmol, rendimiento del 68,3 %) en forma de una espuma de color blanquecino. CLEM: m/e 675,5 (M+H)⁺, 1,91 min (procedimiento 2).

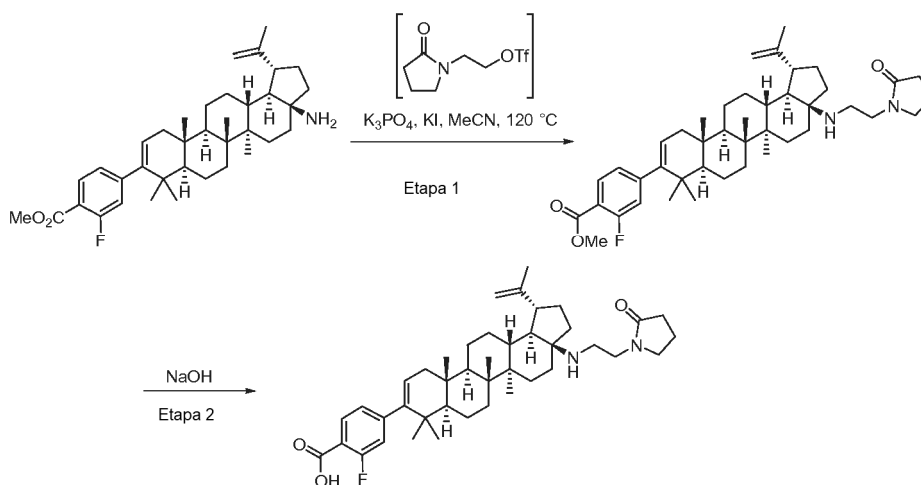
Etapa 2. Preparación de ácido 2-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-morfolinoetilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

A una solución de 2-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-morfolinoetilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (0,075 g, 0,111 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se le añadió NaOH (1 M) (0,5 ml, 0,500 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante 15 h, después se enfrió a ta. La mezcla se purificó por HPLC prep. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 2-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-

5 morfolinoetilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (30 mg, 0,043 mmol, rendimiento del 38,8 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 661,5 (M+H)⁺, 1,66 min (procedimiento 2). RMN ¹H (500 MHz, Ácido acético d₄) δ ppm 7,96 (1 H, t, J=7,9 Hz), 7,09 (1 H, dd, J=8,2, 1,2 Hz), 7,03 (1 H, d, J=11,6 Hz), 5,42 (1 H, d, J=4,6 Hz), 4,86 (1 H, s), 4,74 (1 H, s), 3,89 - 3,99 (4 H, m), 3,53 - 3,69 (4 H, m), 3,29 (4 H, s a), 2,81 - 2,90 (1 H, m), 1,77 (3 H, s), 1,23 (3 H, s), 1,13 (3 H, s), 1,08 (3 H, s), 1,04 (3 H, s), 1,01 (3 H, s), 0,85 - 2,26 (22 H, m).

Ejemplo A4

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



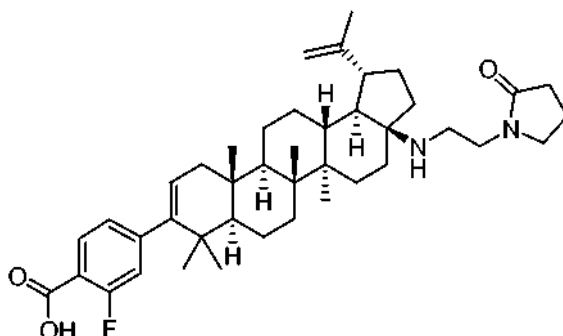
Etapa 1. Preparación de 2-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo.

15 A un vial que contenía N-(2-hidroxietyl)-2-pirrolidona (0,5 ml, 4,42 mmol) se le añadieron DMAP (0,054 g, 0,442 mmol) y TEA (0,925 ml, 6,64 mmol). La mezcla se diluyó con d-cloroformo (10 ml) y se enfrió a 0 °C, después e añadió lentamente anhídrido triflico (0,822 ml, 4,87 mmol). La mezcla se volvió de un color rojo oscuro cuando se añadió el anhídrido. La mezcla se calentó a ta y se agitó durante 45 minutos. La solución 0,442 M se usó directamente como el agente de alquilación para la siguiente reacción.

20 A u matraz sellable que contenía 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)-2-fluorobenzoato de metilo (50 mg, 0,089 mmol) se le añadieron añadió yoduro potásico (39,9 mg, 0,240 mmol) y ácido fosfórico, sal potásica (83 mg, 0,392 mmol). La mezcla se diluyó con acetonitrilo (1 ml) y se añadió la solución de alquilación en bruto descrita anteriormente (1,007 ml, 0,445 mmol). La mezcla se lavó abundantemente con N₂ y el vial se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C. Después de 15,5 h de calentamiento, la mezcla se enfrió a ta. Se añadió un adicional de 0,5 ml de la solución de alquilación en bruto y la mezcla se calentó de nuevo a 120 °C. Después de 70,25 h, la mezcla se enfrió a ta. La mezcla se adsorbió a gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de MeOH al 0-5 % en DCM y una columna de gel de sílice de 12 g de Thomson. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 2-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 (25 mg, 0,037 mmol, rendimiento del 41,7 %) en forma de una película de color amarillo. CLEM: m/e 673,5 (M+H)⁺, 2,03 min (procedimiento 2).

35

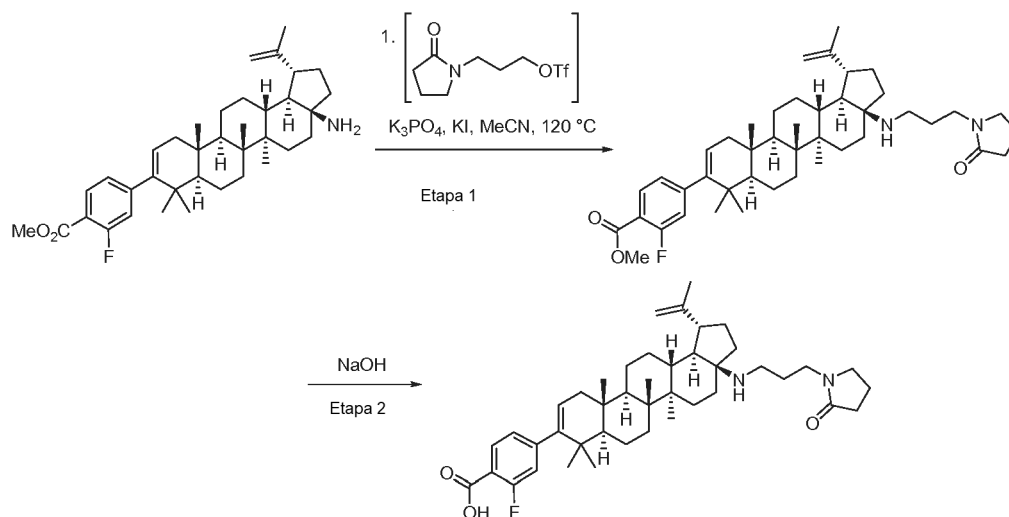
Etapa 2. Preparación de ácido 2-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



- 5 A una solución de 2-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (0,025 g, 0,037 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se le añadió NaOH (1 N) (0,5 ml, 0,500 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 15,5 h, después se enfrió a ta y se purificó por HPLC prep. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 2-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (11 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 42,2 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 659,5 (M+H)⁺, 1,77 min (procedimiento 2). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,82 (t, J=6,9 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,54 - 3,43 (m, 3H), 3,39 - 3,31 (m, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 2,75 - 0,66 (m, 29H).

Ejemplo A5

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

- 25 A un vial que contenía 1-(3-hidroxipropil)-2-pirrolidona (0,5 ml, 3,84 mmol) se le añadieron DMAP (0,047 g, 0,384 mmol) y TEA (0,803 ml, 5,76 mmol). La mezcla se diluyó con d-cloroformo (10 ml) y se enfrió a 0 °C. A la solución enfriada se le añadió lentamente trifluorometanosulfónico anhídrido (0,714 ml, 4,23 mmol). La mezcla se volvió de color rojo oscuro cuando se añadió el anhídrido. La mezcla se calentó lentamente a ta cuando el baño de hielo se fundió. Después de 1 h de agitación a ta, la RMN ¹H mostró que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción en bruto se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación.

30

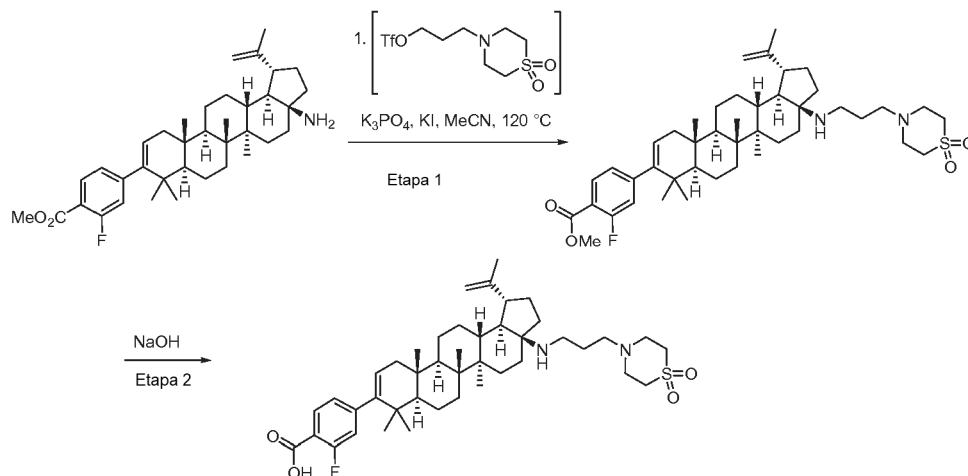
A un matraz sellable de fondo redondo que contenía 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-2-fluorobenzoato de metilo (50 mg, 0,089 mmol) se le añadieron yoduro potásico (39,9 mg, 0,240 mmol) y ácido fosfórico, sal potásica (83 mg, 0,392 mmol). La mezcla se diluyó con acetonitrilo (1 ml) y se añadió trifluorometanosulfonato de 3-(2-oxopirrolidin-1-il)propilo (la solución en bruto preparada anteriormente) (1,0 ml, 0,384 mmol). La mezcla se lavó abundantemente con N₂, después, el vial se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C. Después de 15,5 h de calentamiento, la mezcla se enfrió a ta. Se añadió un adicional de 0,5 ml de la solución e bruto anterior que contenía el triflato y la mezcla se calentó de nuevo a 120 °C. Después de calentarse la mezcla durante un adicional de 70,25 h, la mezcla se enfrió a ta. La mezcla se adsorbió a gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de MeOH al 0-5 % en DCM y una columna de gel de sílice de 12 g de Thomson. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 2-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 (16 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 26,2 %) en forma de una película de color amarillo. CLEM: m/e 687,5 (M+H)⁺, 2,04 min (procedimiento 2).

Etapla 2. Preparación de ácido 2-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 2-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 (16 mg, 0,023 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se le añadió NaOH (1 N) (0,25 ml, 0,250 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante una noche durante 15,25 h, después se enfrió a ta. La mezcla se cargó directamente sobre la HPLC prep. para la purificación. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 2-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (6 mg, 8,02 μmol, rendimiento del 34,5 %) en forma de una película incolora transparente. CLEM: m/e 673,5 (M+H)⁺, 1,75 min (procedimiento 2). RMN ¹H (500 MHz, Ácido acético d₄) δ 7,96 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,09 (dd, J=7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,58 - 3,40 (m, 4H), 3,26 - 3,16 (m, 2H), 2,94 - 2,85 (m, 1H), 2,56 - 2,48 (m, 2H), 1,76 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 2,29 - 0,85 (m, 26H).

Ejemplo A6

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



Etapla 1. Preparación de ácido benzoico, 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[3-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)propil]amino]-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metiletetil)-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il]-2-fluoro-, éster metílico.

A un vial que contenía N-(3-hidroxiopropil)tiomorfolina-1,1-dióxido (0,15 g, 0,776 mmol) se le añadieron DMAP (9,48 mg, 0,078 mmol) y TEA (0,162 ml, 1,164 mmol). La mezcla se diluyó con d-cloroformo (2 ml) y se enfrió a 0 °C. A la solución enfriada se le añadió lentamente trifluorometanosulfónico anhídrido (0,144 ml, 0,854 mmol). La mezcla se volvió de color naranja cuando se añadió el anhídrido y se convirtió en un gel espeso que no se agitó bien.

Después de 2 h la mezcla se diluyó con un adicional de 1 ml de d-cloroformo y se usó directamente en la siguiente reacción como la mezcla de reacción en bruto.

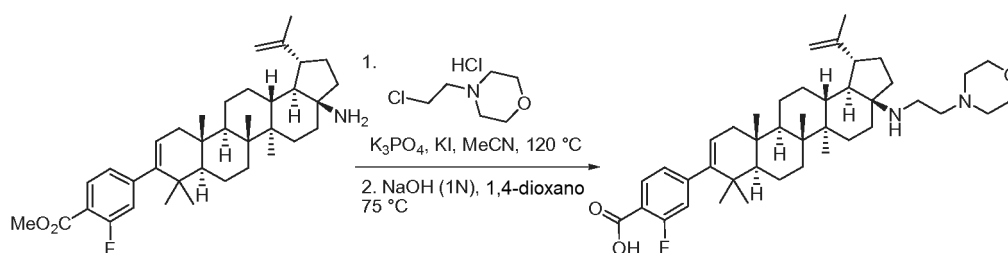
5 A un matraz sellable de fondo redondo que contenía 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-2-fluorobenzoato de metilo (50 mg, 0,089 mmol) se le añadieron yoduro potásico (39,9 mg, 0,240 mmol) y ácido fosfórico, sal potásica (83 mg, 0,392 mmol). La mezcla se diluyó con acetonitrilo (1 ml) y se añadió una solución de la mezcla en bruto de la reacción anterior (1,718 ml, 0,445 mmol). La mezcla se lavó abundantemente con N₂ y el vial se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C. Después de agitar la mezcla durante 66 h se enfrió a ta. La mezcla se adsorbió a gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando una columna de gel de sílice de 12 g de Thomson y un gradiente de MeOH al 0-5 % en DCM. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar ácido benzoico, 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[3-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)propil]amino]-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metiletenil)-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-2-fluoro-, éster metílico (43 mg, 0,058 mmol, rendimiento del 65,6 %) en forma de una película de color amarillo. CLEM: m/e 737,5 (M+H)⁺, 1,88 min (procedimiento 2).

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

20 A una solución de ácido benzoico, 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[3-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)propil]amino]-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metiletenil)-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-2-fluoro-, éster metílico (0,043 g, 0,058 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se le añadió NaOH (1 M) (0,5 ml, 0,500 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 15,25 h y se enfrió a ta. La mezcla se cargó directamente sobre la HPLC prep. para la purificación. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar ácido benzoico, 4-[(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-[[3-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)propil]amino]-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metiletenil)-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-2-fluoro- (13,2 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 29,4 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 723,5 (M+H)⁺, 1,62 min (procedimiento 2). RMN ¹H (400 MHz, *Ácido acético d*₄) δ 7,92 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,71 (s a, 4H), 3,48 (s a, 4H), 3,25 (t, J=7,5 Hz, 4H), 2,82 (s a, 1H), 2,46 - 2,30 (m, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 2,24 - 0,82 (m, 22H).

Ejemplo A7

35 **Preparación de ácido 2-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-morfolinoetilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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 2-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13 R,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-morfolinoetilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,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.

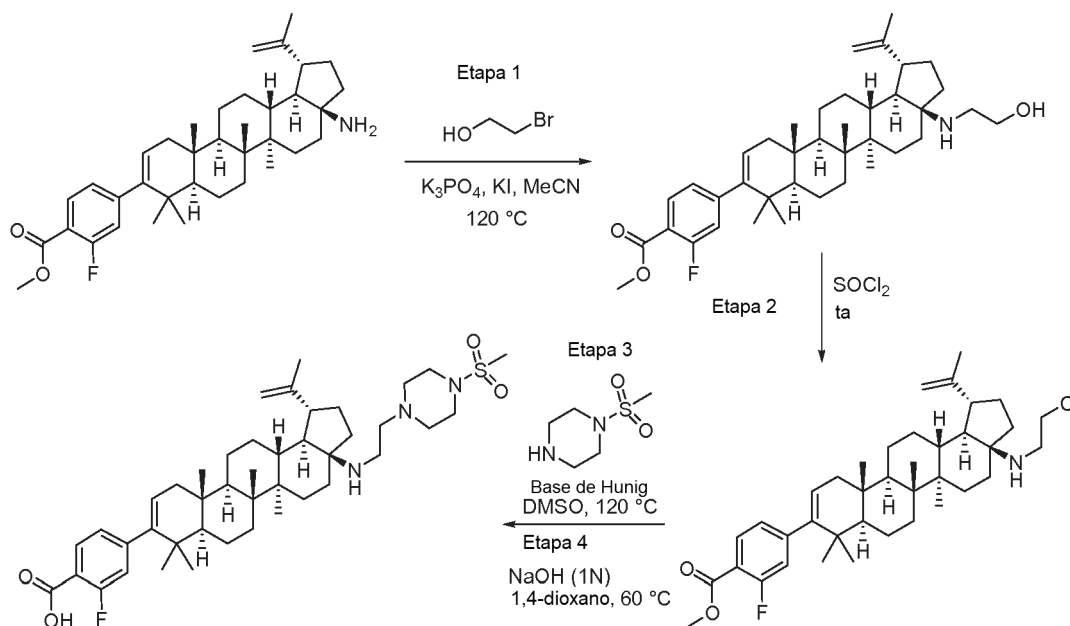
40 A un matraz sellable que contenía clorhidrato 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-2-fluorobenzoato de metilo (0,1 g, 0,167 mmol) se le añadieron clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (0,093 g, 0,501 mmol), ácido fosfórico, sal potásica (0,156 g, 0,735 mmol) y yoduro potásico (0,075 g, 0,451 mmol). La mezcla se diluyó con acetonitrilo (3 ml), se lavó abundantemente con nitrógeno, después el vial se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C. Después de calentarse la mezcla durante 16 h, la mezcla se enfrió a ta. El producto en bruto se adsorbió a gel de sílice, después se purificó por cromatografía ultrarrápida usando una columna de gel de sílice de 12 g de Thomson y un gradiente de metanol al 0-5 % en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 2-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-morfolinoetilamino)-1-(prop-

1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (77 mg, 0,114 mmol, rendimiento del 68,3 %) en forma de una espuma de color blanquecino. CLEM: m/e 675,5 (M+H)⁺, 1,91 min (procedimiento 2).

5 Etapa 2. A una solución de 2-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-morfolinoetilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (0,075 g, 0,111 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se le añadió NaOH (1M) (0,5 ml, 0,500 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante 15 h, después se enfrió a ta. La mezcla se acidificó con HCl 1 N (3 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con 15 ml de agua y los sólidos que permanecieron se recogieron por filtración y se lavaron con agua, después con éter. El compuesto se disolvió en DMF y metanol y se purificó por HPLC prep. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 2-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-morfolinoetilamino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (30 mg, 0,043 mmol, rendimiento del 38,8 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 661,5 (M+H)⁺, 1,67 min (procedimiento 2). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d₄*) ppm 7,96 (1 H, t, J=7,9 Hz), 7,09 (1 H, dd, J=8,2, 1,2 Hz), 7,03 (1 H, d, J=11,6 Hz), 5,42 (1 H, d, J=4,6 Hz), 4,86 (1 H, s), 4,74 (1 H, s), 3,89 - 3,99 (4 H, m), 3,53 - 3,69 (4 H, m), 3,29 (4 H, s a), 2,81 - 2,90 (1 H, m), 1,77 (3 H, s), 1,23 (3 H, s), 1,13 (3 H, s), 1,08 (3 H, s), 1,04 (3 H, s), 1,01 (3 H, s), 0,85 - 2,26 (22 H, m).

Ejemplo A8

20 **Preparación de ácido 2-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-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**



25 Etapa 1. Preparación de 2-fluoro-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.

30 A un matraz sellable que contenía 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)-2-fluorobenzoato de metilo, HCl (1,0 g, 1,671 mmol) se le añadieron yoduro potásico (0,694 g, 4,18 mmol), ácido fosfórico, sal potásica (1,774 g, 8,36 mmol) y 2-bromoetano (0,475 ml, 6,69 mmol). La mezcla se diluyó con acetonitrilo (15 ml) y el vial se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 21 h, después se enfrió a ta y se diluyó con agua (50 ml). Los sólidos se recogieron por filtración, después se lavaron con agua. Los sólidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un gradiente de metanol al 0-5 % en diclorometano con hidróxido de amonio al 0,1 % añadido a la mezcla. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida. El producto se volvió a purificar una segunda vez usando un gradiente de EtOAc al 0-20 % en hexanos con TEA al 0,1 % añadida a la mezcla. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 2-fluoro-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

(0,135 g, 0,223 mmol, rendimiento del 13 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM: m/e 606,7 (M+H)⁺, 2,02 min (procedimiento 2).

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)-2-fluorobenzoato de metilo, HCl.

A un matraz que contenía 2-fluoro-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 (0,135 g, 0,223 mmol) se le añadió cloruro de tionilo (2,5 ml, 34,3 mmol). La solución incolora transparente se agitó a ta durante 2,5 h, la reacción se detuvo cuidadosamente con agua (20 ml) y los sólidos que se formaron se recogieron por filtración y se lavaron con agua. El producto esperado, 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)-2-fluorobenzoato de metilo, HCl (0,173 g, 0,262 mmol, rendimiento del 117 %), se aisló en forma de un sólido de color blanquecino que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: m/e 624,6 (M+H)⁺, 2,42 min (procedimiento 11).

Etapa 3. Preparación de 2-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-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 suspensión 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)-2-fluorobenzoato de metilo, HCl (0,147 g, 0,223 mmol) en DMSO (2 ml) se le añadieron 1-metanosulfonylpiperazina (0,073 g, 0,446 mmol) y Base de Hunig (0,195 ml, 1,115 mmol). Después de la adición de la base, los sólidos se disolvieron. La solución se calentó a 120 °C durante 2 h, después se enfrió a ta, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 30 ml), después con salmuera (20 ml), después se secaron sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un gradiente de añadido acetato de etilo al 0-50 % en hexanos con trietilamina al 0,1 % añadida a la mezcla. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 2-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-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 (0,056 g, 0,074 mmol, rendimiento del 33,4 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM: m/e 752,7 (M+H)⁺, 1,95 min (procedimiento 2).

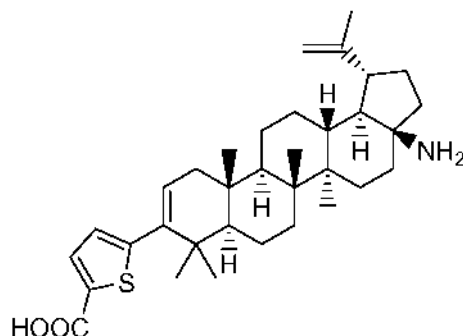
Etapa 4. A una solución de 2-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (0,056 g, 0,074 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadió NaOH (1 N) (0,372 ml, 0,372 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 6,5 h, después se enfrió a ta. La mezcla se diluyó con metanol y 1,4-dioxano, se filtró a través de un lecho de lana de vidrio y se purificó por HPLC prep. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 2-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-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 (30,1 mg, 0,039 mmol, rendimiento del 52,0 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 738,6 (M+H)⁺, 1,66 min (procedimiento 2). RMN ¹H (400 MHz, *Ácido acético d₄*) δ 7,92 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, J=8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,01 - 6,96 (m, 1H), 5,38 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,59 - 3,25 (m, 8H), 3,15 (s a, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,94 - 2,81 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 2,23 - 0,83 (m, 22H).

Sección B. Aminas (Continuación)

Ejemplo B1

Preparación de ácido 5-((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)tiofeno-2-carboxílico

5

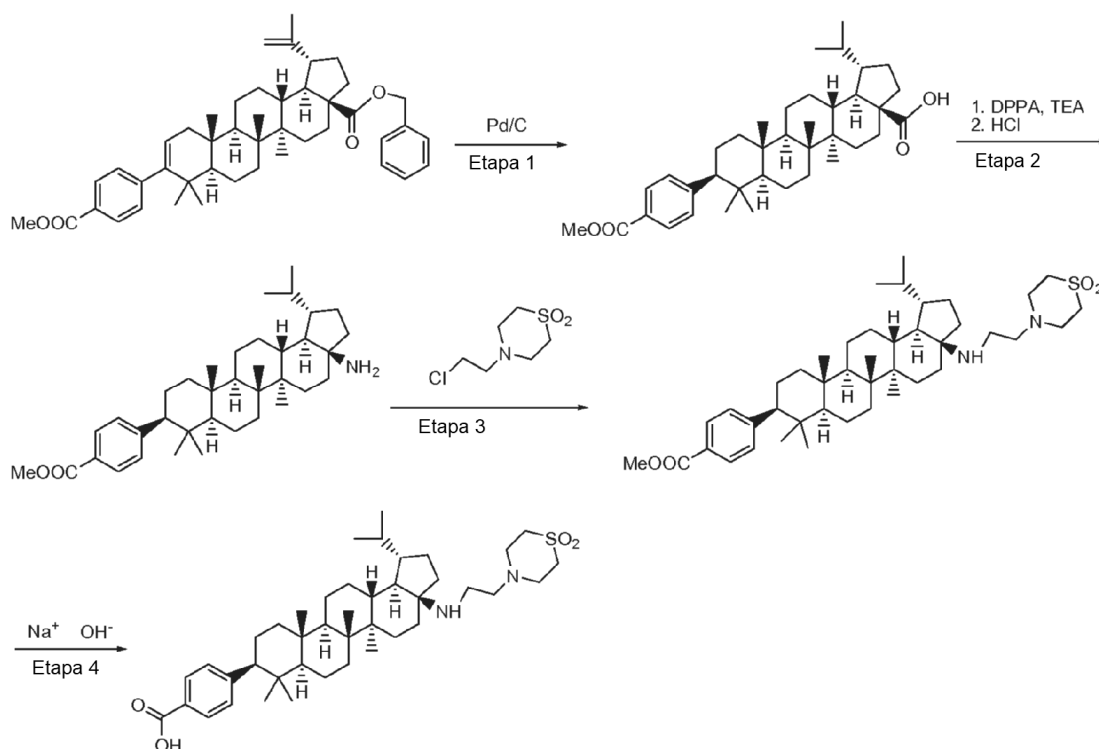


El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-2-fluorobenzoico usando ácido 5-(metoxicarbonil)tiofeno-2-ilborónico como el reactivo de acoplamiento en la Etapa 1. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (2,7 mg, 44 %). CLEM: m/e 536,30 (M+H)⁺, 2,25 min (procedimiento 10). RMN ¹H (500 MHz, Acético) δ 7,77 (d, J=4,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 2,79 (td, J=10,5, 6,7 Hz, 1H), 2,35 - 2,13 (m, 4H), 1,98 -1,85 (m, 4H), 1,83 -1,07 (m, 14H), 1,77 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).

10

15 Ejemplo B2

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



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

Una mezcla de paladio sobre carbono (67,4 mg, 0,063 mmol) y 9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8, 11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-bencilo (140 mg, 0,211 mmol) en metanol (2 ml) se agitó a 20 °C en hidrógeno a 1 atmósfera de presión durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite para retirar Pd/C. Los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (100 mg, 82 %). CLEM: m/e 577,33 (M+H)⁺, 3,22 min (procedimiento 10).

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

Una mezcla de ácido (1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-isopropil-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico (100 mg, 0,173 mmol), fosforazidato de difenilo (0,056 ml, 0,260 mmol) y trietilamina (0,072 ml, 0,520 mmol) en tolueno (4 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. La TLC indicó el consumo del material de partida y la formación del producto deseado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de gel de sílice y los filtrados se concentraron a presión reducida para producir el intermedio deseado en forma de un aceite incoloro. A este intermedio (70 mg, 0,122 mmol) en THF (4 ml) se le añadió HCl (0,037 ml, 1,220 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 20-70 %/hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (50 mg, 50 %). CLEM: m/e 548,49 (M+H)⁺, 2,58 min (procedimiento 11).

Etapa 3. Preparación de 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo

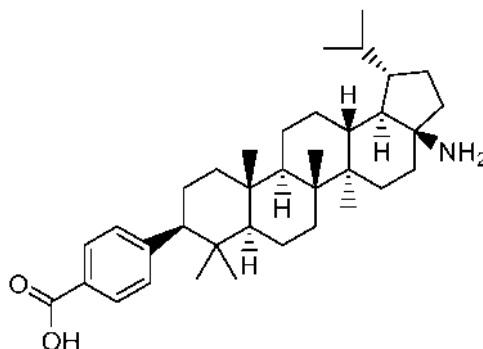
Una mezcla de 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (50 mg, 0,091 mmol), 1,1-dióxido de 4-(2-cloroetil)tiomorfolina (54,1 mg, 0,274 mmol), fosfato potásico (77 mg, 0,365 mmol) y yoduro potásico (36,4 mg, 0,219 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se calentó hasta 120 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua destilada (5 ml), se extrajo con diclorometano (3x 5 ml), las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo (40 mg, 62 %). CLEM: m/e 709,53 (M+H)⁺, 2,46 min (procedimiento 11).

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

Una mezcla de 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (40 mg, 0,056 mmol) e hidróxido sódico (0,564 ml, 0,564 mmol) en dioxano (1 ml) se calentó hasta 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (30 mg, 73 %). CLEM: m/e 695,46 (M+H)⁺, 2,55 min (procedimiento 10). RMN ¹H (500 MHz, Acético) δ 8,02 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,44 - 3,36 (m, 1H), 3,35 - 3,21 (m, 6H), 3,19 - 2,99 (m, 5H), 2,50 (dd, J=13,0, 2,9 Hz, 1H), 2,34 -1,01 (m, 26H), 1,28 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,80 (s, 3H).

Ejemplo B3

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

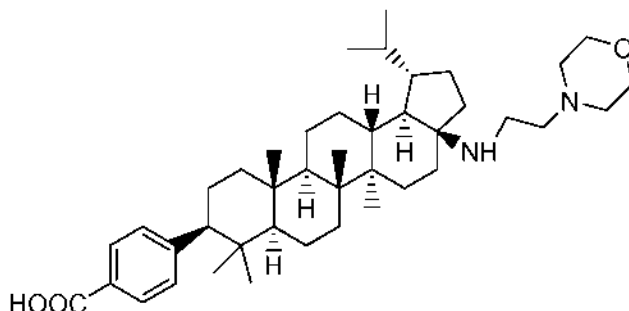


El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1*S*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aR*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-amino-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,7,7*a*,8,11,11*a*,11*b*,12,13,13*a*,13*b*-octadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]crisen-9-il)-2-fluorobenzoico usando

- 5 4-((1*S*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aS*,9*S*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-amino-1-isopropil-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametilicosahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]crisen-9-il)benzoato de metilo como el material de partida en la Etapa 5. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (12 mg, 47 %). CLEM: *m/e* 532,43 (M-H)⁻, 2,37 min (procedimiento 10). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-*d*₄) δ 7,84 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 2,42 (dd, *J*=13,0, 2,9 Hz, 1H), 2,18 (cd, *J*=13,3, 3,1 Hz, 1H), 2,07 -1,24 (m, 25H), 1,16 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,83 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,79 (s, 3H), 0,74 (s, 3H).

10 Ejemplo B4

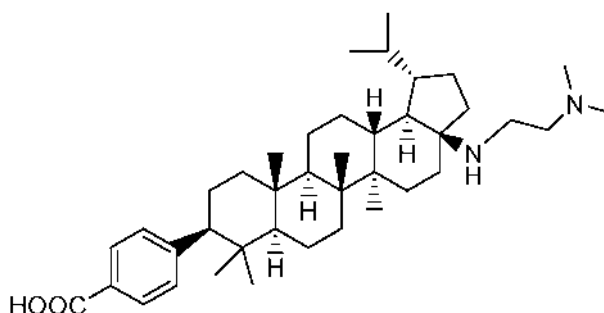
Preparación de ácido 4-((1*S*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aS*,9*S*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-1-isopropil-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametil-3*a*-((2-morfolinoetil)amino)icosahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]crisen-9-il)benzoico



- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1*S*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aS*,9*S*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-1-isopropil-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametilicosahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]crisen-9-il)benzoico usando 4-(2-cloroetil)morfolina como el reactivo de alquilación en la Etapa 3. El producto se aisló en forma de un aceite incoloro (4 mg, 39 %). CLEM: *m/e* 647,58 (M+H)⁺, 2,35 min (procedimiento 11). RMN ¹H (500 MHz, Acético) δ 8,02 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 3,94 (d, *J* = 3,7 Hz, 4H), 3,73 - 3,44 (m, 4H), 3,27 (s a, 4H), 2,50 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 2,32 -1,01 (m, 26H), 1,21 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,86 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,83 (s, 3H), 0,79 (s, 3H).

Ejemplo B5

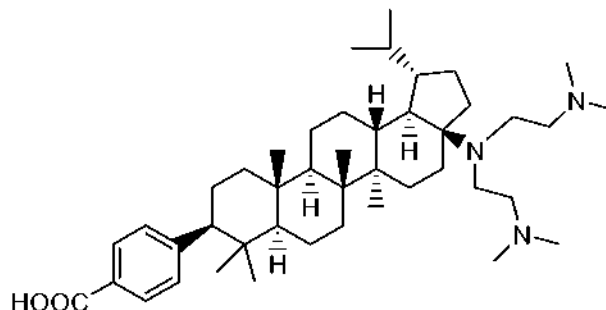
Preparación de ácido 4-((1*S*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aS*,9*S*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-(dimetilamino)etil)amino)-1-isopropil-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametilicosahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]crisen-9-il)benzoico



- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1*S*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,7*aS*,9*S*,11*aS*,11*bR*,13*aR*,13*bR*)-3*a*-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-1-isopropil-5*a*,5*b*,8,8,11*a*-pentametilicosahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]crisen-9-il)benzoico usando 2-cloro-*N,N*-dimetiletanamina como el reactivo de alquilación en la Etapa 3. El producto se aisló en forma de un aceite incoloro (0,9 mg, 37 %). CLEM: *m/e* 605,56 (M+H)⁺, 2,35 min (procedimiento 11). RMN ¹H (500 MHz, Acético) δ 8,02 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 3,89 - 3,72 (m, 2H), 3,70 - 3,55 (m, 1H), 3,07 - 2,91 (m, 1H), 3,00 (s, 6H), 2,60 - 2,40 (m, 1H), 2,34 -1,04 (m, 26H), 1,18 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,86 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,83 (s, 3H), 0,79 (s, 3H).

Ejemplo B6

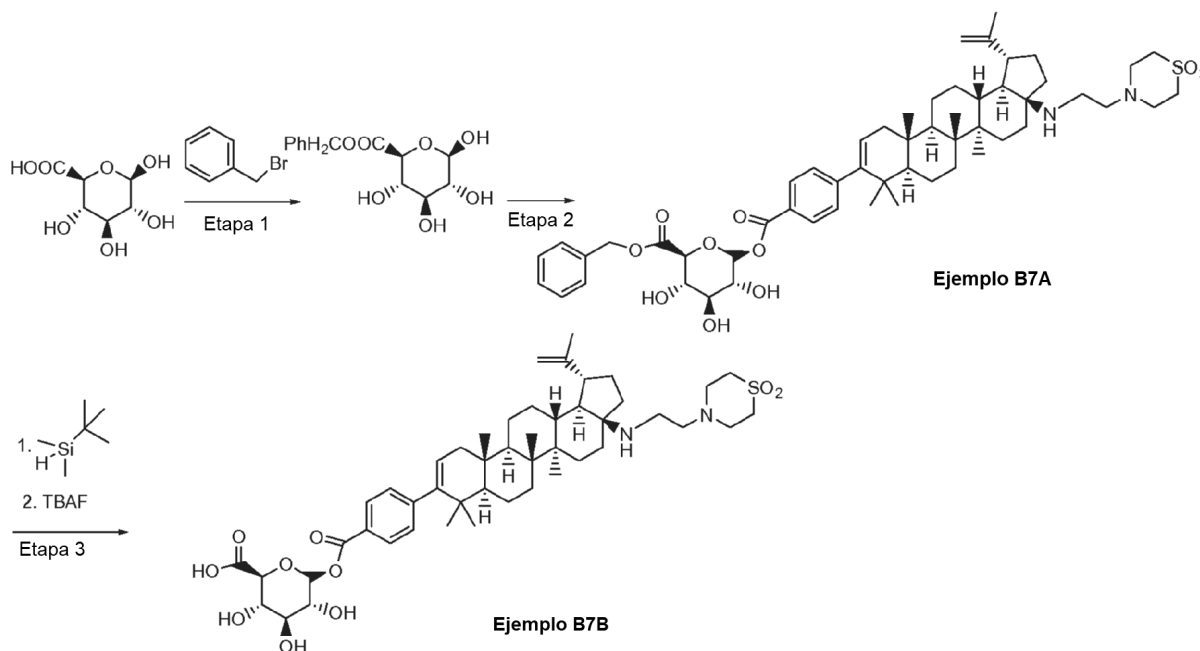
Preparación de ácido 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(bis(2-(dimetilamino)etil)amino)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico



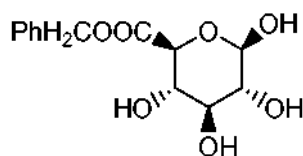
- 5 El compuesto del título se obtuvo como el producto secundario en la preparación de ácido 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(dimetilamino)etil)amino)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico. El producto se aisló en forma de un aceite incoloro (0,7 mg, 26 %). CLEM: m/e 676,63 (M+H)⁺, 2,33 min (procedimiento 11). RMN ¹H (500 MHz, Acético) δ 8,02 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,33 - 4,09 (m, 4H), 3,85 (s a, 3H), 3,73 (s a, 1H), 3,40 (s, 6H), 3,01 (s, 6H), 2,50 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,37 -1,04 (m, 26H), 1,17 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,8s (s, 3H), 0,79 (s, 3H).

Ejemplo B7A y B7B

- 15 Preparación de ácido (2S,3S,4S,5R,6R)-6-(((4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)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)benzoil)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-piran-2-carboxílico

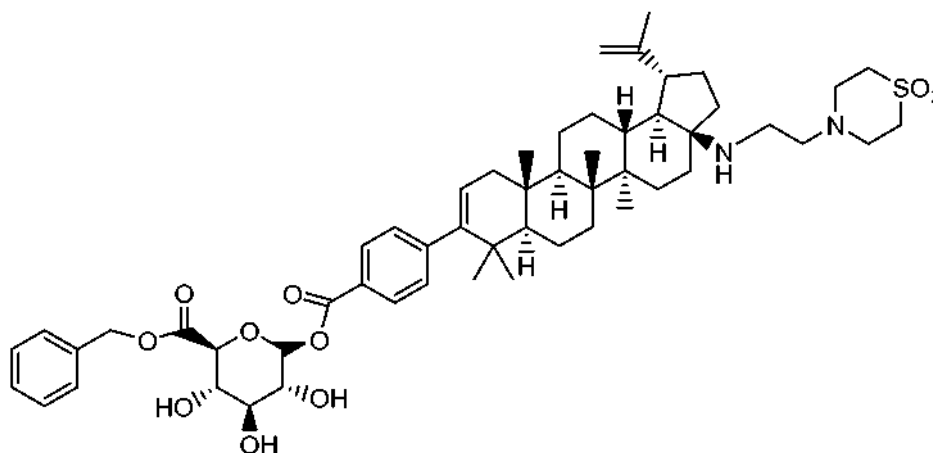


Etapa 1. Preparación de 3,4,5,6-tetrahidroxitetrahidro-2H-piran-2-carboxilato de (2S,3S,4S,5R,6R)-bencilo



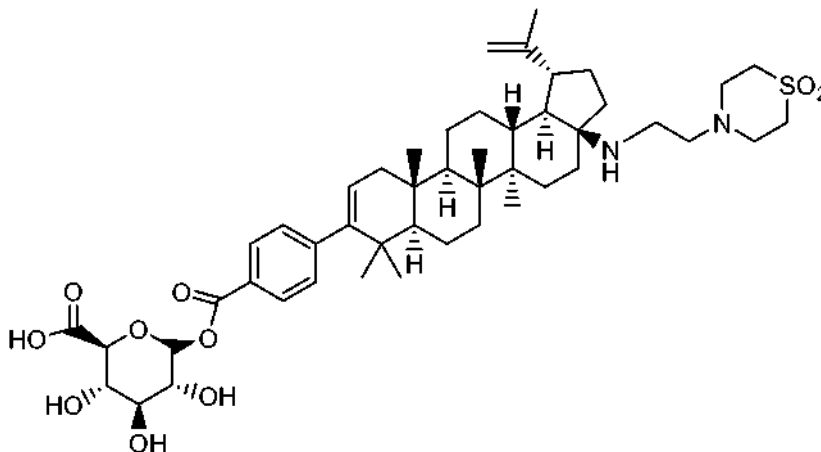
5 A una solución de ácido (2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5,6-tetrahidroxitetrahydro-2H-piran-2-carboxílico (1 g, 5,15 mmol) y TBAF en THF (6,18 ml, 6,18 mmol) en DMF (7 ml) se le añadió lentamente (bromometil)benzeno (0,925 g, 5,41 mmol) a 0 °C. La solución transparente se calentó hasta temperatura ambiente lentamente y se dejó agitar durante 17 horas. La TLC indicó que la reacción se completó (iPrOH al 20 %/CH₂Cl₂). El disolvente se retiró y el residuo de la reacción se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con iPrOH al 10-20 %/CH₂Cl₂ para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (950 mg, 65 %). CLEM: m/e 283,31 (M-H)⁻, 2,55 min (procedimiento 10).

10 Etapa 2. Preparación de 6-((4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)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)benzoil)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahydro-2H-piran-2-carboxilato de (2S,3S,4S,5R,6R)-bencilo



15 Una mezcla de 3,4,5,6-tetrahidroxitetrahydro-2H-piran-2-carboxilato de (2S,3S,4S,5R)-bencilo (61,7 mg, 0,217 mmol), ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)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 (100 mg, 0,145 mmol), HATU (88 mg, 0,232 mmol) y N-metilmorfolina (0,048 ml, 0,434 mmol) en dioxano (3 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, la solución transparente se purificó por HPLC prep. con acetonitrilo/agua/acetato amónico para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 14 %). CLEM: m/e 957,7 (M+H)⁺, 2,36 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz, Acético) δ 8,05 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,58 - 7,14 (m, 7H), 5,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,84 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,30 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,05 - 3,78 (m, 3H), 3,46 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,38 - 3,22 (m, 6H), 3,20 - 3,11 (m, 3H), 3,07 (s a, 2H), 2,95 (dt, J = 10,8, 5,5 Hz, 1H), 2,42 - 1,01 (m, 22H), 1,77 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,00 (s, 3H).

25 Etapa 3. Preparación de ácido (2S,3S,4S,5R,6R)-6-((4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)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)benzoil)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahydro-2H-piran-2-carboxílico

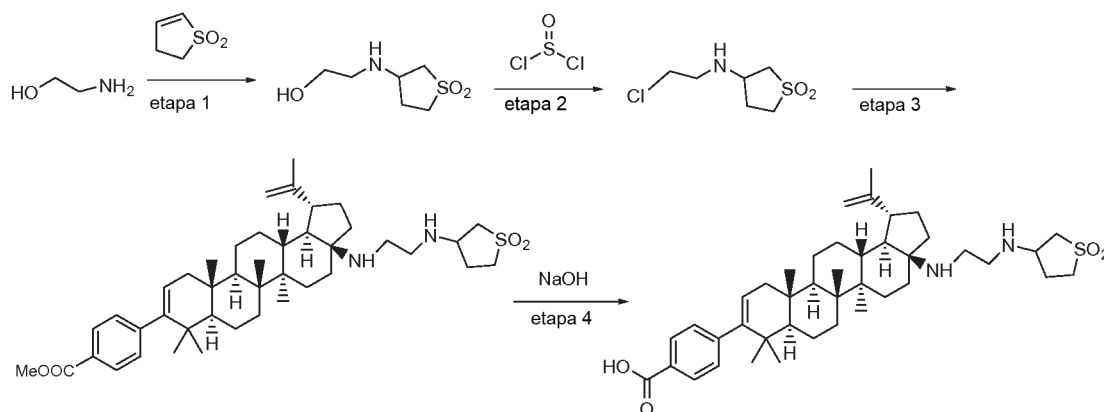


30 Una mezcla de 6-((4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-

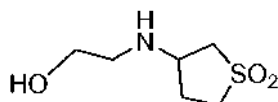
ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoil)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-piran-2-carboxilato de (2S,3S,4S,5R,6R)-bencilo (8 mg, 8,36 μ mol), *tert*-butildimetilsilano (1,943 mg, 0,017 mmol), acetato de paladio (3,75 mg, 0,017 mmol) y trietilamina (5,82 μ l, 0,042 mmol) en dicloroetano (1 ml) se calentó hasta 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y los filtrados se concentraron para proporcionar el residuo. A este residuo en THF (1,0 ml) se le añadió TBAF (10,93 mg, 0,042 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (4 mg, 52 %). CLEM: m/e 867,69 (M+H)⁺, 2,42 min (procedimiento 10). RMN ¹H (500 MHz, Acético) δ 8,06 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,96 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,40 - 4,16 (m, 1H), 4,02 - 3,76 (m, 3H), 3,46 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,37 - 3,22 (m, 6H), 3,20 - 3,11 (m, 3H), 3,07 (s a, 2H), 3,00 - 2,82 (m, 1H), 2,37 - 1,03 (m, 22H), 1,76 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,99 (s, 3H).

Ejemplo B8

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)amino)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

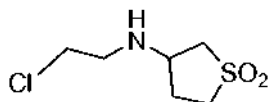


Etapa 1. Preparación de 1,1-dióxido de 3-((2-hidroxi)etil)amino)tetrahidrotiofeno



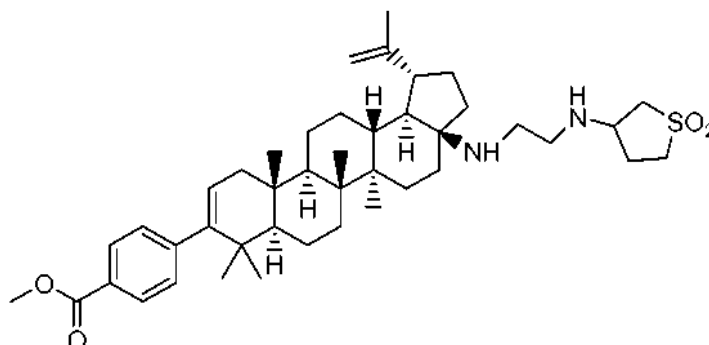
Una mezcla de 2-aminoetanol (310 mg, 5,08 mmol), trietilamina (514 mg, 5,08 mmol) y 1,1-dióxido de 2,3-dihidrotiofeno (200 mg, 1,693 mmol) en etanol (3 ml) se calentó hasta 78 °C durante 16 horas. La TLC indicó que el material de partida se consumió y el producto deseado se formó (metanol al 30 %/acetato de etilo). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con metanol al 0-35 %/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (260 mg, 86 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 3,78 - 3,56 (m, 3H), 3,38 - 3,21 (m, 2H), 3,14 - 3,00 (m, 1H), 2,94 (dd, J=13,3, 6,0 Hz, 1H), 2,85 - 2,68 (m, 2H), 2,53 - 2,34 (m, 1H), 2,22 - 2,03 (m, 1H).

Etapa 2. Preparación de 1,1-dióxido de 3-((2-cloro)etil)amino)tetrahidrotiofeno



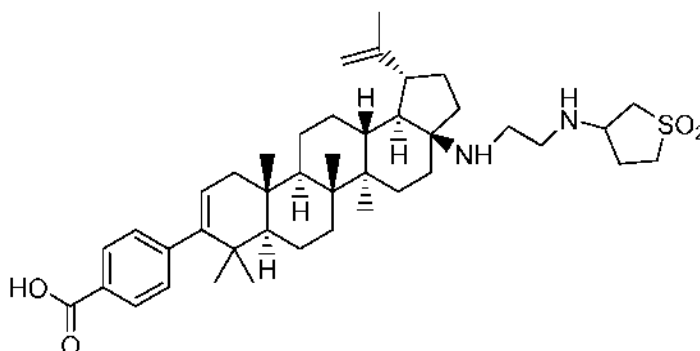
Una mezcla de 1,1-dióxido de 3-((2-hidroxi)etil)amino)tetrahidrotiofeno (260 mg, 1,451 mmol) y cloruro sulfuroso (863 mg, 7,25 mmol) en dicloroetano (3 ml) se calentó hasta 78 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar el aceite de color negro. A este aceite de color negro se le añadieron THF(5 ml) y diclorometano (5 ml), se observó un sólido de color blanco grisáceo. El sólido se filtró y se recogió para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color gris (230 mg, 80 %). CLEM: m/e 198,1 (M+H)⁺, 0,60 min (procedimiento 6).

Etapa 3. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)amino)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 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 (50 mg, 0,092 mmol), 1,1-dióxido de 3-((2-cloroetil)amino)tetrahidrotiofeno (45,4 mg, 0,230 mmol), fosfato potásico (58,5 mg, 0,276 mmol) y yoduro potásico (30,5 mg, 0,184 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se calentó hasta 120 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua destilada (3 ml), se extrajo con diclorometano (3x 3 ml), las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color blanco (40 mg, 62 %). CLEM: m/e 705,48 (M+H)⁺, 2,44 min (procedimiento 11).

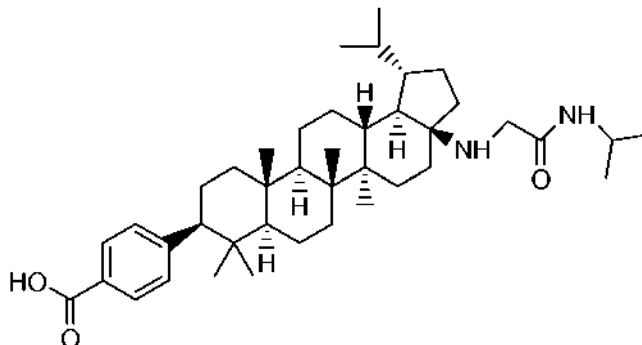
- Etapa 4. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)amino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico



- Una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)amino)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 (40 mg, 0,057 mmol) e hidróxido sódico (0,567 ml, 0,567 mmol) en dioxano (1 ml) se calentó hasta 78 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y la solución transparente se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (26 mg, 63 %). CLEM: m/e 691,46 (M+H)⁺, 2,24 min (procedimiento 11). RMN ¹H (500 MHz, Acético) δ 8,04 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,37 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,06 (quin, J=7,7 Hz, 1H), 3,67 - 3,45 (m, 4H), 3,44 - 3,34 (m, 1H), 3,33 - 3,11 (m, 2H), 2,92 - 2,80 (m, 1H), 2,77 - 2,59 (m, 1H), 2,42 - 2,29 (m, 1H), 2,26 -1,02 (m, 23H), 1,77 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,00 (s, 3H).

Ejemplo B9

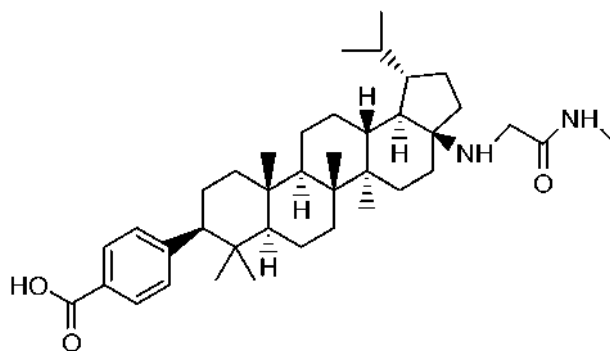
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)amino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico



5 Una mezcla de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(isopropilamino)-2-oxoetil)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 (15 mg, 0,024 mmol) y Pd/C (7,61 mg, 7,16 μ mol) en metanol (1 ml) y acetato de etilo (1,000 ml) se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente en hidrógeno a 1 atmósfera de presión. La mezcla de reacción se filtró y la solución se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6 mg, 38 %). CLEM: m/e 633,48 (M+H)⁺, 2,62 min (procedimiento 10). RMN ¹H (500 MHz, Acético) δ 8,02 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,17 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,09 (quin, J=6,6 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 2,50 (dd, J=13,1, 2,7 Hz, 1H), 2,34 -1,05 (m, 26H), 1,27 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,94 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,86 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,80 (s, 3H).

15 Ejemplo B10

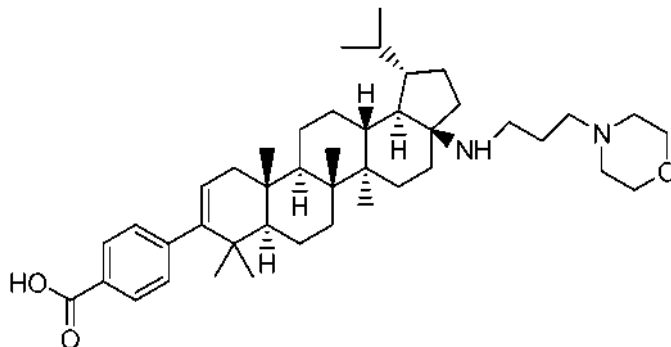
Preparación de ácido 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(metilamino)-2-oxoetil)amino)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico



20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)amino)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 ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(metilamino)-2-oxoetil)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 como el material de partida. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (3 mg, 28 %). CLEM: m/e 605,45 (M+H)⁺, 2,58 min (procedimiento 10). RMN ¹H (500 MHz, Acético) δ 8,02 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,22 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,50 (dd, J=13,1, 2,4 Hz, 1H), 2,35 -1,02 (m, 26H), 1,28 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,80 (s, 3H).

Ejemplo B11

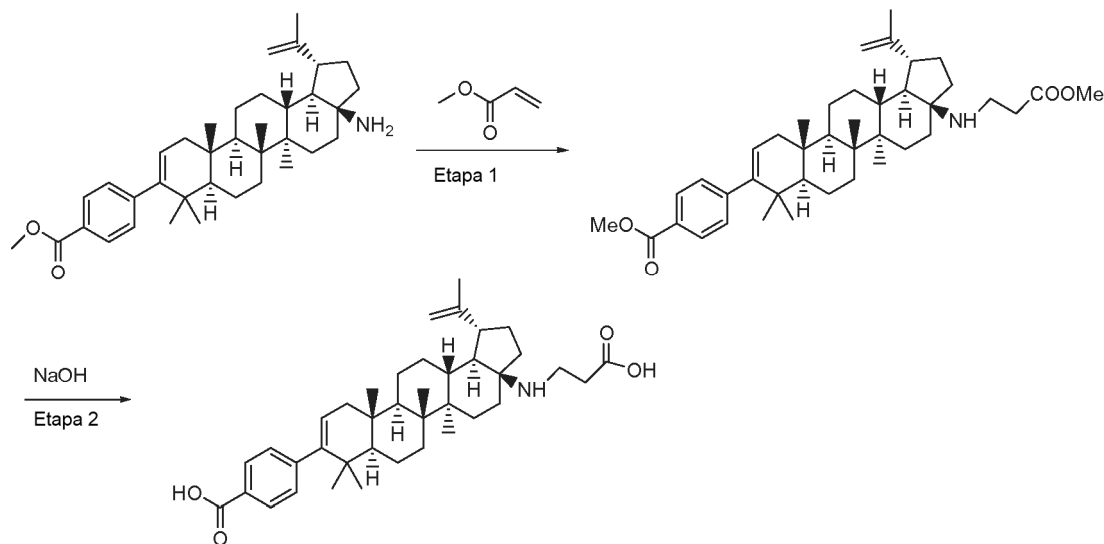
Preparación de ácido 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((3-morfolinopropil)amino)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico



5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR, 5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)amino)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 ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((3-morfolinopropil)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 como el material de partida. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (5 mg, 40 %). CLEM: m/e 659,55 (M+H)⁺, 2,86 min (procedimiento 10). RMN ¹H (500 MHz, Acético) δ 8,04 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,38 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 3,98 (s a, 4H), 3,47 - 3,14 (m, 6H), 2,58 - 2,34 (m, 1H), 2,30 -1,04 (m, 27H), 1,21 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 4H), 0,86 (d, J=6,7 Hz, 3H).

Ejemplo B12

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



20 Etapa 1. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-metoxi-3-oxopropil)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

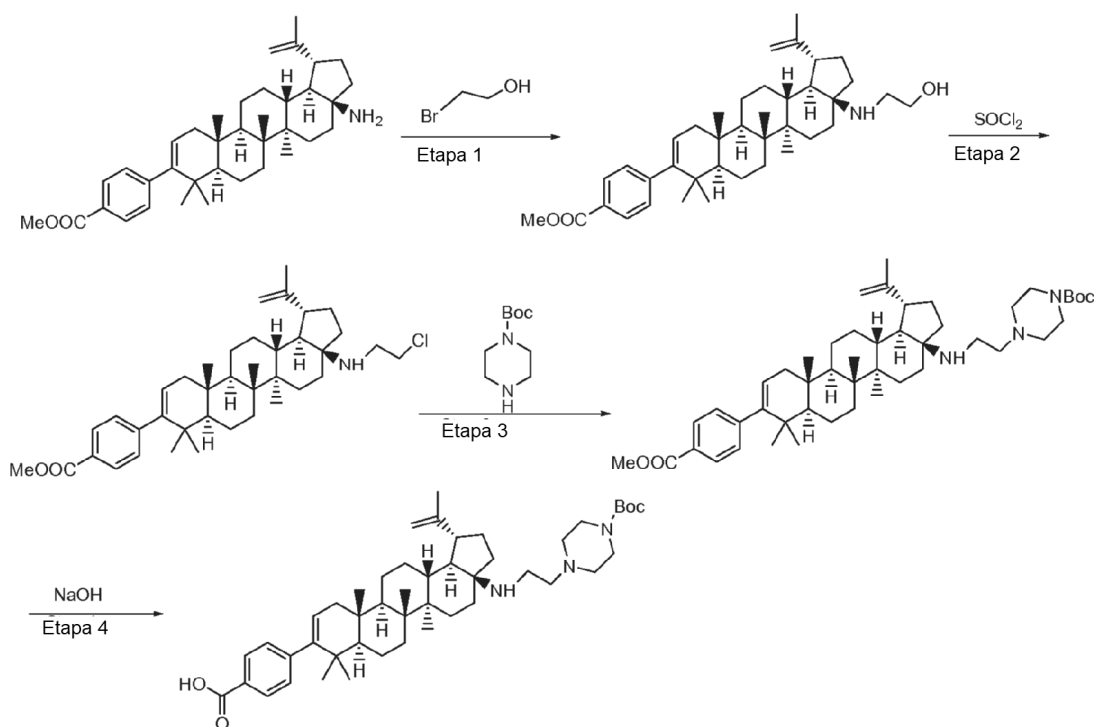
25 Una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (20 mg, 0,037 mmol), acrilato de metilo (0,013 ml, 0,147 mmol) y trietilamina (0,026 ml, 0,184 mmol) en etanol (1 ml) se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (15 mg 65 %). CLEM: m/e 630,43 (M+H)⁺, 3,81 min (procedimiento 10).

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

Una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-metoxi-3-oxopropil)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 mg, 0,024 mmol) e hidróxido sódico (0,238 ml, 0,238 mmol) en dioxano (1 ml) se calentó hasta 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró, la solución transparente se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5 mg, 33 %). CLEM: m/e 602,43 (M+H)⁺, 2,25 min (procedimiento 10). RMN ¹H (500 MHz, Acético) δ 8,04 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,37 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,39 (t, J=4,4 Hz, 2H), 3,17 - 3,02 (m, 1H), 2,98 - 2,80 (m, 2H), 2,31 -1,02 (m, 22H), 1,77 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,00 (s, 3H).

Ejemplo B13

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-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-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

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 hasta 120 °C durante 15 horas. 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 al vacío para proporcionar el producto deseado (1,4 g, 86 %). CLEM: m/e 588,5 (M+H)⁺, 2,40 min (procedimiento 11).

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

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 hasta 60 °C durante 2 horas. 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 %). CLEM: m/e 606,48 (M+H)⁺, 2,46 min (procedimiento 11).

5 Etapa 3. Preparación de 4-(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)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

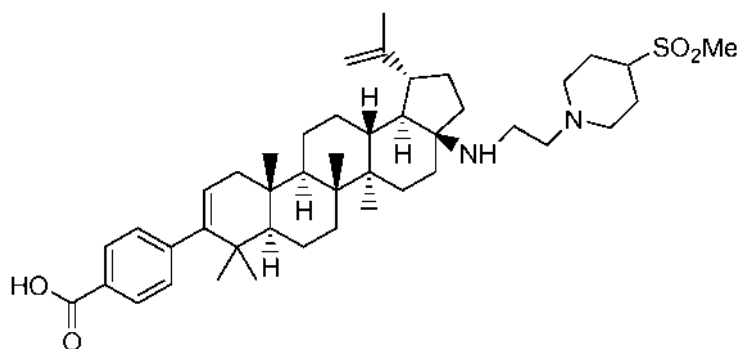
10 Una mezcla de 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-cloroetil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (230 mg, 0,379 mmol), Base de Hunig (0,331 ml, 1,895 mmol) y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (141 mg, 0,759 mmol) en DMSO (3 ml) se calentó hasta 120 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (3x8 ml), los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, el bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0-30 %/hexanos para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (150 mg, 52 %). CLEM: m/e 756,66 (M+H)⁺, 2,50 min (procedimiento 11).

15 Etapa 4. Preparación de ácido 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-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

20 Una mezcla de 4-(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)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4 mg, 5,29 μmol) e hidróxido sódico (0,053 ml, 0,053 mmol) en dioxano (1 ml) se calentó hasta 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y la solución transparente se purificó por HPLC para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (1,6 mg, 39 %). CLEM: m/e 742,65 (M-H)⁻, 2,68 min (procedimiento 10). RMN ¹H (500 MHz, Acético) δ 8,03 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,37 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,73 (s a, 4H), 3,66 - 3,45 (m, 4H), 3,21 (s a, 4H), 2,98 - 2,75 (m, 1H), 2,31 -1,00 (m, 22H), 1,77 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,23 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,00 (s, 3H).

Ejemplo B14

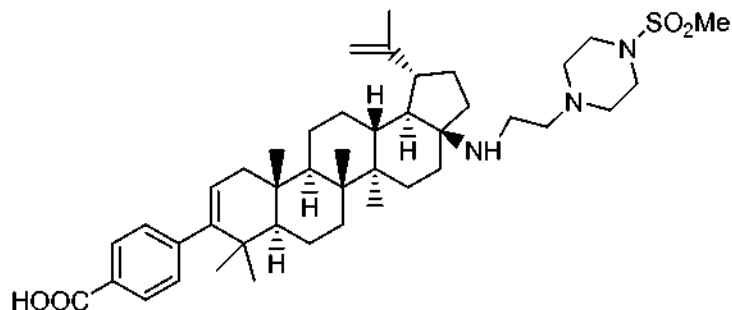
30 Preparación de ácido 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico



35 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-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 4-(metilsulfonyl)piperidina como el reactivo de alquilación en la Etapa 3. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (200 mg, 84 %). CLEM: m/e 719,58 (M+H)⁺, 2,31 min (procedimiento 11). RMN ¹H (500 MHz, Acético) δ 8,04 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,37 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,76-3,70 (m, 2H), 3,68 - 3,54 (m, 4H), 3,48 - 3,29 (m, 1H), 3,18 - 3,03 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,84 (td, J=11,8, 4,7 Hz, 1H), 2,46 -1,03 (m, 26H), 1,77 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,00 (s, 3H).

Ejemplo B15

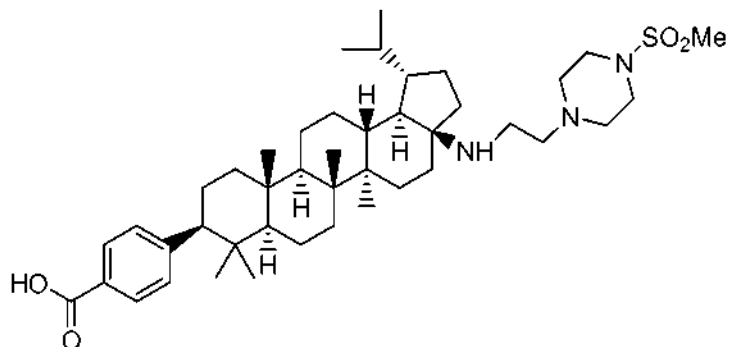
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico



5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-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 1-(metilsulfonyl)piperazina como el reactivo de alquilación en la Etapa 3. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (220 mg, 89 %). CLEM: m/e 720,58 (M+H)⁺, 2,25 min (procedimiento 11). RMN ¹H (500 MHz, Acético) δ 8,04 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,37 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,74 - 3,38 (m, 7H), 3,37 - 3,25 (m, 1H), 3,17 (s a, 4H), 2,94 (s, 3H), 2,91 - 2,80 (m, 1H), 2,35 - 1,01 (m, 22H), 1,77 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,00 (s, 3H).

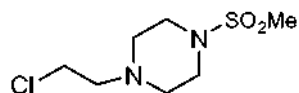
Ejemplo B16

15 Preparación de ácido 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)etil)amino)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico



20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo B2 para la síntesis de ácido 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolfolino)etil)amino)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico usando 1-(2-cloroetil)-4-(metilsulfonyl)piperazina (preparada como se describe a continuación) como el reactivo de alquilación en la Etapa 3. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (11 mg, 56 %). CLEM: m/e 724,6 (M+H)⁺, 2,44 min (procedimiento 10). RMN ¹H (500 MHz, Acético) δ 8,02 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,63 - 3,29 (m, 7H), 3,25 - 3,14 (m, 1H), 3,13 - 2,99 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,50 (dd, J=13,0, 2,6 Hz, 1H), 2,32 - 0,98 (m, 26H), 1,25 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,83 (s, 3H), 0,79 (s, 3H).

Preparación de 1-(2-cloroetil)-4-(metilsulfonyl)piperazina

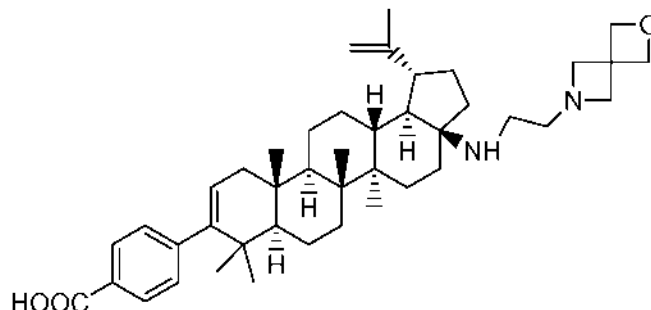


30 Una mezcla de 1-(metilsulfonyl)piperazina (250 mg, 1,522 mmol), carbonato potásico (1262 mg, 9,13 mmol) y 1-bromo-2-cloroetano (1092 mg, 7,61 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. La CLEM indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se filtró para retirar el precipitado de color blanco, después se inactivó con agua destilada (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (3x8 ml), los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado limpio en forma de un sólido de color blanco (100 mg, 29 %). CLEM: m/e 227,15 (M+H)⁺, 1,21 min (procedimiento 10).

Ejemplo B17

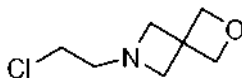
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico

5



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)amino)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 6-(2-cloroetil)-2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptano (preparado como se describe a continuación) como el reactivo de alquilación en la Etapa 3. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (1,1 mg, 18 %). CLEM: m/e 655,53 (M+H)⁺, 2,29 min (procedimiento 11). RMN ¹H (500 MHz, Acético) δ 8,04 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,37 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,93 (s., 4H), 4,86 (s, 1H), 4,75 (s a, 1H), 4,71 - 4,32 (m, 4H), 4,05 - 3,86 (m, 2H), 3,70 - 3,40 (m, 2H), 3,00 - 2,66 (m, 1H), 2,25 - 1,05 (m, 22H), 1,76 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,00 (s, 3H).

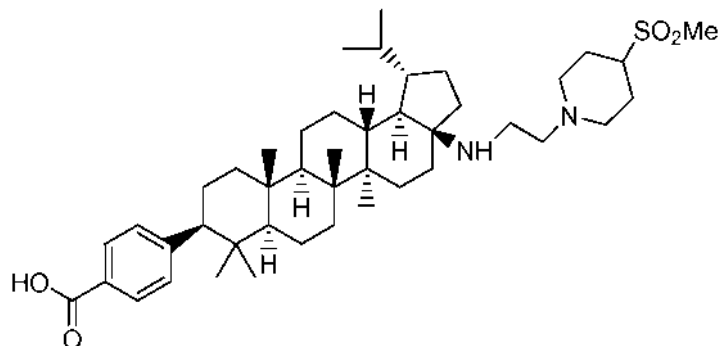
15 Preparación de 6-(2-cloroetil)-2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptano



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de 1-(2-cloroetil)-4-(metilsulfonyl)piperazina usando 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptano como el reactivo de partida. El producto se aisló en forma de un aceite incoloro (10 mg, 12 %). CLEM: m/e 162,15 (M+H)⁺, 0,87 min (procedimiento 10).

20 **Ejemplo B18**

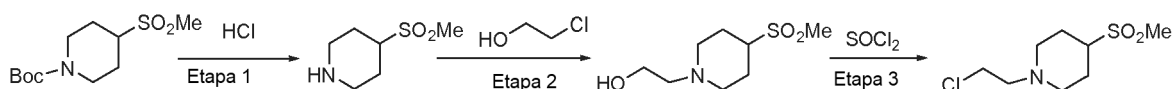
Preparación de ácido 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)etil)amino)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico



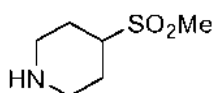
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)amino)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico usando 1-(2-cloroetil)-4-(metilsulfonyl)piperidina (preparada como se describe a continuación) como el reactivo de alquilación en la Etapa 3. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (24 mg, 36 %). CLEM: m/e 723,56 (M+H)⁺, 2,28 min (procedimiento 11). RMN ¹H (500 MHz, Acético) δ 8,02 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,77 - 3,63 (m, 2H), 3,62 - 3,54 (m, 3H), 3,50 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,35 (td, J=11,4, 3,7 Hz, 1H), 3,08 - 2,89 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,50 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 2,42 - 2,29 (m, 2H), 2,28 - 1,03 (m, 28H), 1,21 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,01 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 4H), 0,86 (d, J = 6,7 Hz, 4H), 0,83 (s, 3H), 0,79 (s, 3H).

30

Preparación de 1-(2-cloroetil)-4-(metilsulfonyl)piperidina

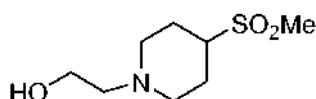


Etapa 1. Preparación de ácido 4-(metilsulfonyl)piperidina



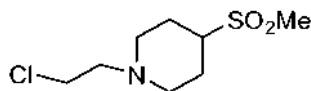
- 5 Una mezcla de 4-(metilsulfonyl)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,5 g, 5,70 mmol) y cloruro de hidrógeno (7,12 ml, 28,5 mmol) en THF (20 ml) se agitó a 20 °C durante 15 horas. La TLC indicó la formación del producto deseado, la mezcla de reacción se filtró y el sólido de color amarillo pálido se recogió para proporcionar el producto deseado (1 g, 88 %). CLEM: m/e 163,96 (M+H)⁺, 0,25 min (procedimiento 10).

Etapa 2. Preparación de 2-(4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)etanol



- 10 Una mezcla de clorhidrato de 4-(metilsulfonyl)piperidina (900 mg, 4,51 mmol), 2-bromoetanol (1126 mg, 9,01 mmol) y carbonato potásico (1869 mg, 13,52 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se calentó hasta 60 °C durante 13 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, el producto en bruto se purificó por acetato de etilo al 0-35 %/metanol para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (620 mg, 66 %). CLEM: m/e 208,1 (M+H)⁺, 0,27 min (procedimiento 6).

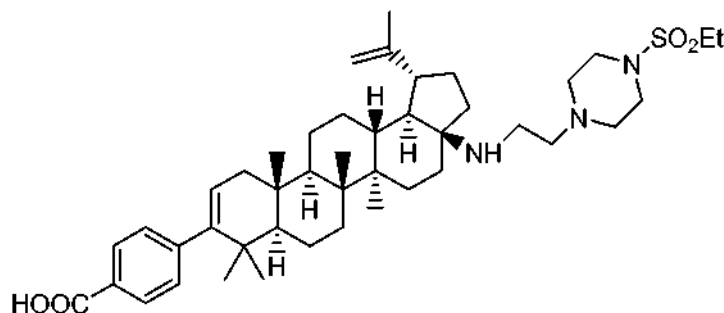
Etapa 3. Preparación de 1-(2-cloroetil)-4-(metilsulfonyl)piperidina



- 20 Una mezcla de 2-(4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)etanol (620 mg, 2,99 mmol) y cloruro de tionilo (1,092 ml, 14,95 mmol) en dicloroetano (5 ml) se calentó hasta 74 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, al producto en bruto se le añadió THF (10 ml), se observó el precipitado de color gris y se recogió. El sólido se secó al vacío durante 20 horas para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color gris (400 mg, 59 %). CLEM: m/e 226,1 (M+H)⁺, 1,00 min (procedimiento 6).

Ejemplo B19

- 25 Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(etilsulfonyl)piperazin-1-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

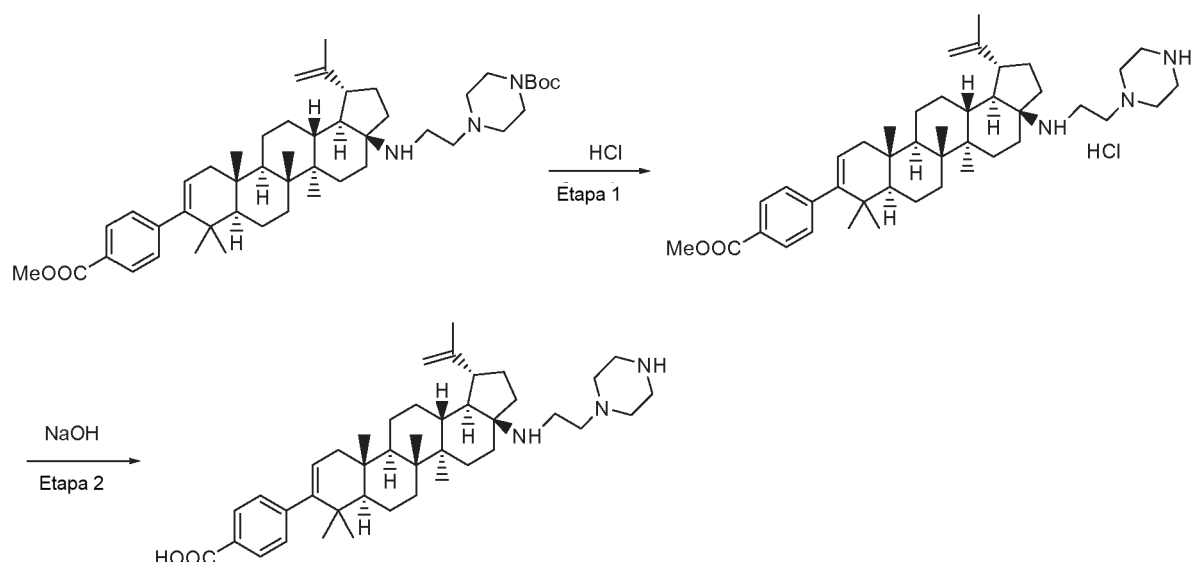


- 30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la anterior para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico usando 1-(etilsulfonyl)piperazina como el reactivo de alquilación en la Etapa 3. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (11 mg, 53 %). CLEM: m/e 734,56 (M+H)⁺, 2,28 min (procedimiento 11). RMN ¹H (400 MHz, Acético) δ 7,99 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,34 (d, J =

4,5 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,63 - 3,28 (m, 7H), 3,26 - 3,16 (m, 1H), 3,14 - 2,98 (m, 6H), 2,95 - 2,75 (m, 1H), 2,33 - 1,06 (m, 22H), 1,73 (s, 3H), 1,32 (t, $J=7,4$ Hz, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

Ejemplo B20

- 5 Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-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



- 10 Etapa 1. Preparación de clorhidrato 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-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

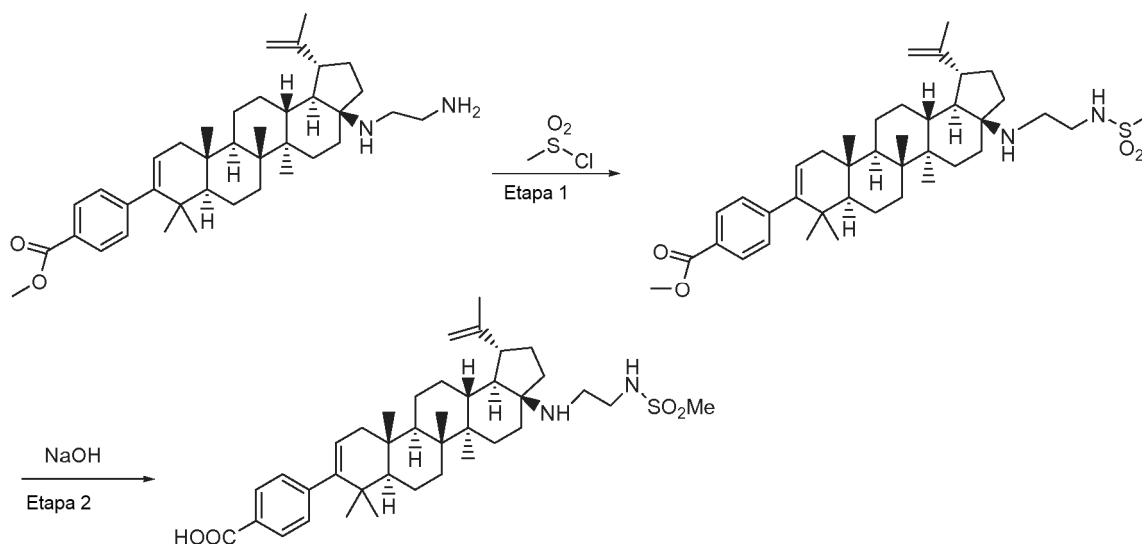
- 15 Una mezcla de 4-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)amino)etil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (150 mg, 0,198 mmol) y HCl (0,248 ml, 0,992 mmol) en THF (4 ml) se agitó a 20 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color pardo (120 mg, 87 %). CLEM: m/e 656,7 (M+H)⁺, 1,62 min (procedimiento 11).

- 20 Etapa 2. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-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

- 25 Una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-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 (7,5 mg, 0,011 mmol) e hidróxido sódico (0,057 ml, 0,057 mmol) en dioxano (1 ml) se calentó hasta 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y la solución transparente se purificó por HPLC para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (2,3 mg, 31 %). CLEM: m/e 642,62 (M+H)⁺, 2,29 min (procedimiento 11). RMN ¹H (400 MHz, Acético) δ 8,00 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 5,34 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,59 - 3,28 (m, 6H), 3,25 - 3,11 (m, 1H), 3,09 - 2,73 (m, 6H), 2,31 - 1,15 (m, 22H), 1,73 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

Ejemplo B21

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(metilsulfonamido)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



5

Etapa 1. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(metilsulfonamido)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-aminoetil)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 mg, 0,026 mmol) y Base de Hunig (0,013 ml, 0,077 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (3,81 mg, 0,033 mmol) en diclorometano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua destilada (3 ml), se extrajo con diclorometano (3x3 ml), los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (15 mg, 88 %). CLEM: m/e 665,55 (M+H)⁺, 2,44 min (procedimiento 11).

15

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

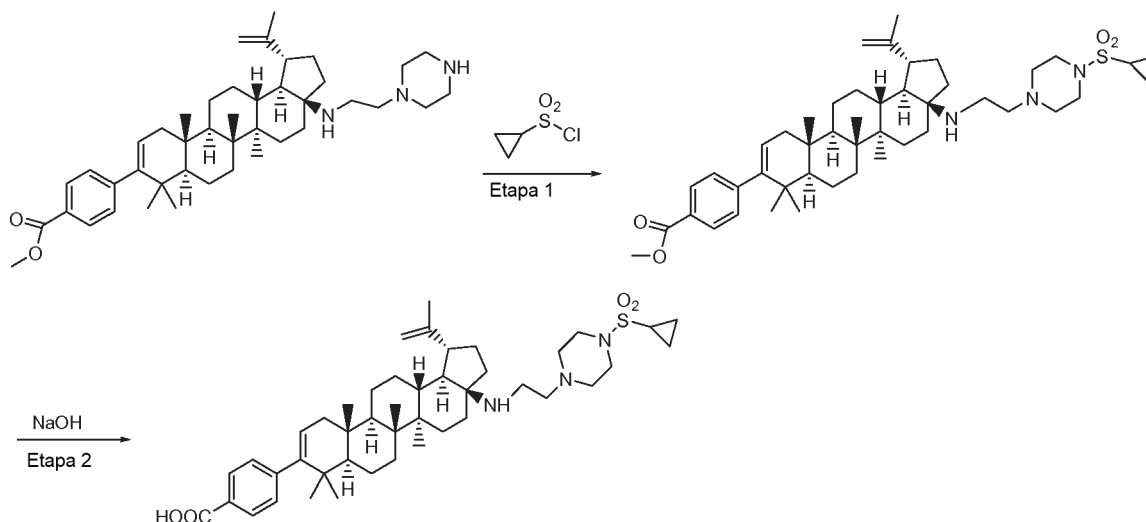
Una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(metilsulfonamido)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (15 mg, 0,023 mmol) e hidróxido sódico (0,113 ml, 0,113 mmol) en dioxano (1 ml) se calentó hasta 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y la solución transparente se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (7 mg, 45 %). CLEM: m/e 651,52 (M+H)⁺, 2,28 min (procedimiento 11). RMN ¹H (400 MHz, Acético) δ 7,99 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,33 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,53 (s a, 2H), 3,36 - 3,26 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,96 - 2,75 (m, 1H), 2,30 - 2,11 (m, 3H), 1,84 - 1,06 (m, 19H), 1,74 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).

20

25

Ejemplo B22

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(ciclopropilsulfonyl)piperazin-1-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

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

10 A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-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 (26 mg, 0,040 mmol) y Base de Hunig (0,035 ml, 0,198 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió una solución de cloruro de ciclopropanosulfonyl (11,14 mg, 0,079 mmol) en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 20 °C o la CLEM indicó la formación del producto deseado y el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con agua destilada (4 ml), se extrajo con diclorometano (3x4 ml), los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (30 mg, 100 %). CLEM: m/e 760,61 (M+H)⁺, 2,40 min (procedimiento 11).

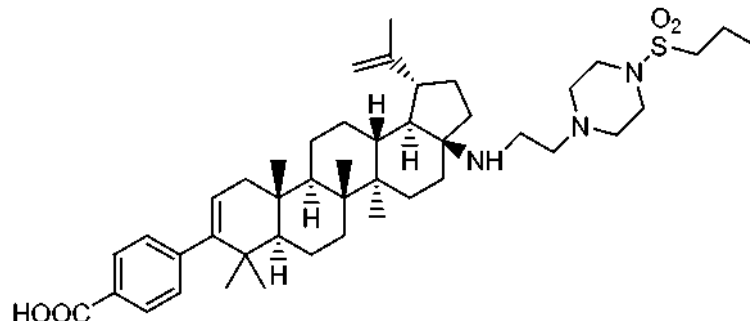
20 Etapa 2. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(ciclopropilsulfonyl)piperazin-1-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico

25 Una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(ciclopropilsulfonyl)piperazin-1-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 (30 mg, 0,039 mmol) e hidróxido sódico (0,395 ml, 0,395 mmol) en dioxano (0,5 ml) se calentó hasta 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y la solución transparente se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (13 mg, 42 %). CLEM: m/e 746,58 (M+H)⁺, 2,27 min (procedimiento 11). RMN ¹H (400 MHz, Acético) δ 7,99 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,34 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,63 - 3,44 (m, 5H), 3,43 - 3,26 (m, 2H), 3,24 - 3,13 (m, 1H), 3,05 (d, J = 4,3 Hz, 4H), 2,86 (s, 1H), 2,58 - 2,40 (m, 1H), 2,27 - 1,02 (m, 22H), 1,73 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,13 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 1,10 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,02 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 0,97 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).

30

Ejemplo B23

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



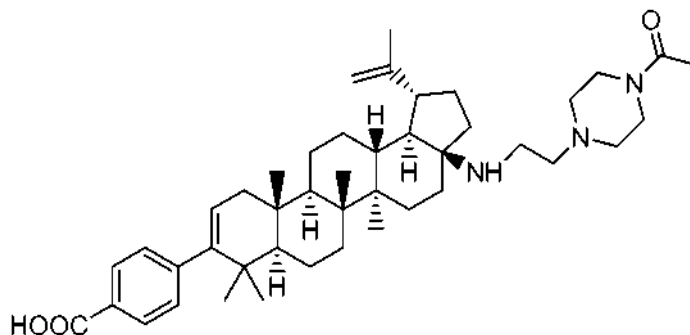
5

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS, 5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(ciclopropilsulfonyl)piperazin-1-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 cloruro de propano-1-sulfonylo como el reactivo en la Etapa 1. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (8 mg, 48 %). CLEM: m/e 748,6 (M+H)⁺, 2,30 min (procedimiento 11). RMN ¹H (400 MHz, Acético) δ 7,99 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,34 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,59 - 3,26 (m, 7H), 3,23 - 3,11 (m, 1H), 3,09 - 2,95 (m, 6H), 2,93 - 2,80 (m, 1H), 2,27 -1,02 (m, 24H), 1,73 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (t, J=8,3 Hz, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

10

Ejemplo B24

15 Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-acetilpiperazin-1-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



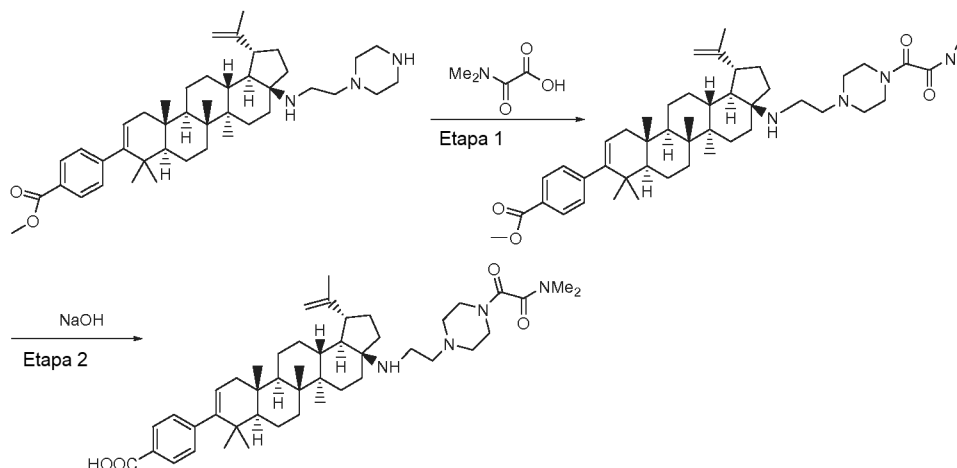
20

25

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(ciclopropilsulfonyl)piperazin-1-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 cloruro de acetilo como el reactivo en la Etapa 1. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (5,4 mg, 35 %). CLEM: m/e 684,67 (M+H)⁺, 2,27 min (procedimiento 11). RMN ¹H (400 MHz, Acético) δ 7,99 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,33 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,09 - 3,89 (m, 1H), 3,85 (s a, 3H), 3,68 (s a, 4H), 3,53 - 3,14 (m, 4H), 2,92 - 2,66 (m, 1H), 2,28 -1,01 (m, 22H), 2,17 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).

Ejemplo B25

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoacetil)piperazin-1-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

Etapa 1. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoacetil)piperazin-1-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)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-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 (50 mg, 0,076 mmol), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (29,4 mg, 0,091 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (11,82 mg, 0,091 mmol) y ácido 2-(dimetilamino)-2-oxoacético (26,8 mg, 0,229 mmol) en diclorometano (2 ml) se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua destilada (5 ml), se extrajo con acetato de etilo (3x4 ml), los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (40 mg, 70 %). CLEM: m/e 755,68 (M+H)⁺, 2,42 min (procedimiento 11).

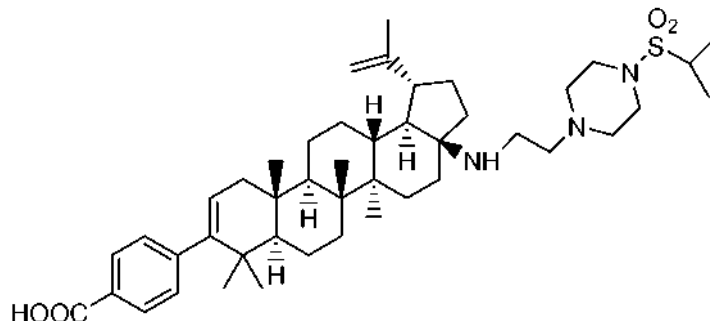
Etapa 2. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoacetil)piperazin-1-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico

Una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoacetil)piperazin-1-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 (40 mg, 0,053 mmol) e hidróxido sódico (0,530 ml, 0,530 mmol) en dioxano (1 ml) se calentó hasta 82 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y la solución transparente se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (17 mg, 41 %). CLEM: m/e 741,65 (M+H)⁺, 2,29 min (procedimiento 11). RMN ¹H (400 MHz, Acético) δ 7,99 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,33 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,14 - 3,78 (m, 2H), 3,75 - 3,36 (m, 6H), 3,22 (s a, 4H), 3,03 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,92 - 2,75 (m, 1H), 2,29 -1,05 (m, 22H), 1,73 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).

30

Ejemplo B26

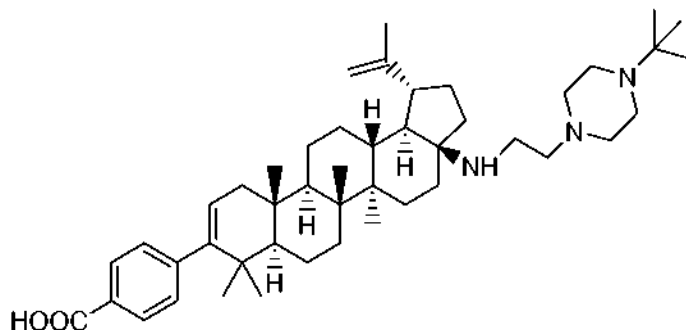
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(isopropilsulfonyl)piperazin-1-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR, 5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(ciclopropilsulfonyl)piperazin-1-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 cloruro de propano-2-sulfonylo como el reactivo en la Etapa 1. El producto se aisló en forma de un aceite incoloro (6 mg, 36 %). CLEM: m/e 748,63 (M+H)⁺, 2,31 min (procedimiento 11). RMN ¹H (400 MHz, Acético) δ 7,99 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,33 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,80 - 3,55 (m, 8H), 3,49 - 3,25 (m, 5H), 2,92 - 2,68 (m, 1H), 2,32 -1,04 (m, 22H), 1,73 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).

Ejemplo B27

15 Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(*terc*-butil)piperazin-1-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



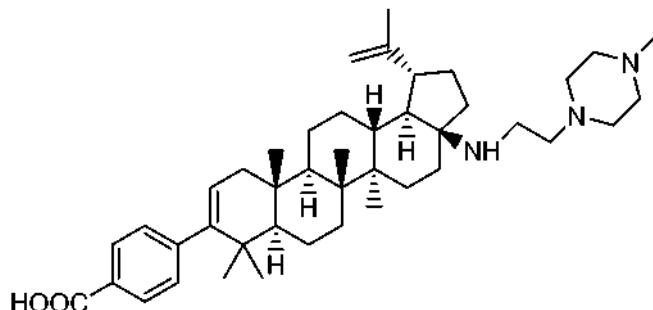
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico usando 1-(*terc*-butil)piperazina como el reactivo de alquilación en la Etapa 3. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (9 mg, 40 %). CLEM: m/e 698,67 (M+H)⁺, 2,27 min (procedimiento 11). RMN ¹H (500 MHz, Acético) δ 8,04 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,38 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,77 (s a, 2H), 3,51 - 2,82 (m, 11H), 2,41 -1,16 (m, 22H), 1,77 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,30 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,01 (s, 3H).

25

Ejemplo B28

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-metilpiperazin-1-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

5

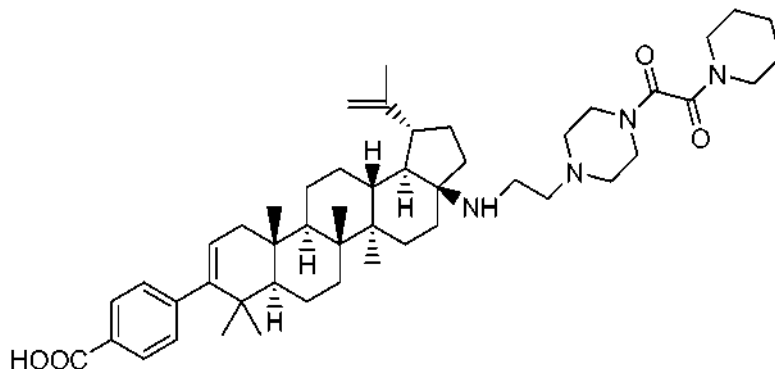


10

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-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 1-metilpiperazina como el reactivo de alquilación en la Etapa 3. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (3 mg, 19 %). CLEM: m/e 656,62 (M+H)⁺, 2,19 min (procedimiento 11). RMN ¹H (500 MHz, Acético) δ 8,04 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,38 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,73 (s a, 1H), 3,62 - 2,85 (m, 12H), 2,94 (s, 3H), 2,34 -1,15 (m, 22H), 1,77 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,01 (s, 3H).

Ejemplo B29

15 Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)acetil)piperazin-1-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



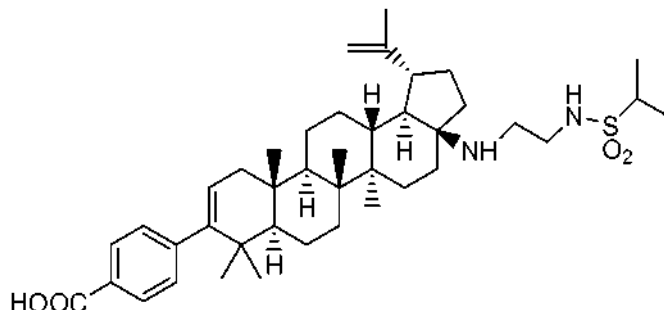
20

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoacetil)piperazin-1-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 ácido 2-oxo-2-(piperidin-1-il)acético como el ácido en la Etapa 1. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (1,1 mg, 18 %). CLEM: m/e 781,7 (M+H)⁺, 1,72 min (procedimiento 11). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,99 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,31 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,84 (dd, J=7,6, 2,7 Hz, 1H), 3,68 - 3,56 (m, 3H), 3,49 (t, J=4,9 Hz, 2H), 3,43 - 3,30 (m, 2H), 2,93 - 2,63 (m, 9H), 2,60 -1,05 (m, 28H), 1,72 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

25

Ejemplo B30

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(1-metiletilsulfonamido)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



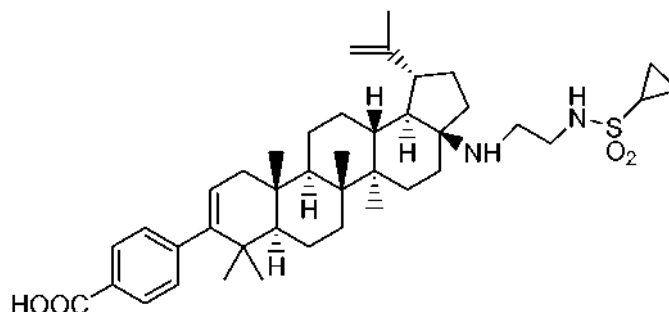
5

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(metilsulfonamido)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 usando cloruro de propano-2-sulfonilo como el reactivo en la Etapa 1. El producto se aisló en forma de un aceite incoloro (3,5 mg, 34 %). CLEM: m/e 679,55 (M+H)⁺, 2,36 min (procedimiento 11). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,56 (s a, 1H), 7,98 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,91 (t, J=6,3 Hz, 1H), 5,94 (s a, 1H), 5,18 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,88 - 3,69 (m, 1H), 3,63 - 3,49 (m, 1H), 3,37 - 3,16 (m, 3H), 2,90 - 2,68 (m, 1H), 2,26 -1,07 (m, 22H), 1,70 (s, 3H), 1,44 (dd, J=8,8, 6,8 Hz, 6H), 1,20 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).

10

Ejemplo B31

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



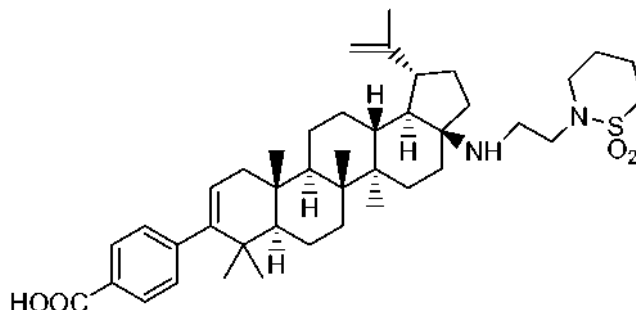
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(metilsulfonamido)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico usando cloruro de ciclopropanosulfonilo como el reactivo en la Etapa 1. El producto se aisló en forma de un aceite incoloro (3,5 mg, 34 %). CLEM: m/e 677,52 (M+H)⁺, 2,32 min (procedimiento 11). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,55 (s a, 1H), 7,98 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,76 (s a, 1H), 5,99 (s a, 1H), 5,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,92 - 3,71 (m, 1H), 3,69 - 3,55 (m, 1H), 3,23 (s a, 2H), 2,91 - 2,70 (m, 1H), 2,63 - 2,44 (m, 1H), 2,25 -1,02 (m, 26H), 1,70 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).

20

25

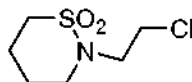
Ejemplo B32

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-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



5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR, 5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)amino)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 1-(2-cloroetil)-4-(metilsulfonyl)piperazina (preparada como se describe a continuación) como el reactivo de alquilación en la Etapa 3. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (5,2 mg, 36 %). CLEM: m/e 691,55 (M+H)⁺, 2,35 min (procedimiento 11). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,99 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,27 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,87 - 3,74 (m, 1H), 3,72 - 3,48 (m, 3H), 3,39 (s a, 2H), 3,18 - 3,08 (m, 2H), 2,96 - 2,78 (m, 1H), 2,34 - 1,10 (m, 26H), 1,71 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).

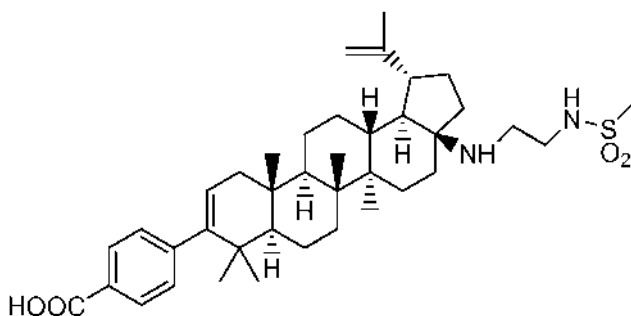
15 Preparación de 1-(2-cloroetil)-4-(metilsulfonyl)piperazina



20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito previamente para la síntesis de 1-(2-cloroetil)-4-(metilsulfonyl)piperazina usando 1,1-dióxido de 1,2-tiazinano como el reactivo de partida e hidruro sódico como la base. El producto se aisló en forma de un aceite incoloro (120 mg, 41 %). CLEM: m/e 198,08 (M+H)⁺, 1,24 min (procedimiento 11).

Ejemplo B33

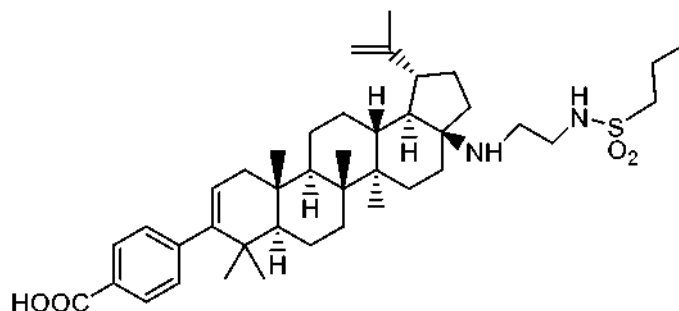
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(etilsulfonamido)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico



25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR, 5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(metilsulfonamido)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 usando cloruro de etanosulfonilo como el reactivo en la Etapa 1. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (8,7 mg, 56 %). CLEM: m/e 665,46 (M+H)⁺, 2,29 min (procedimiento 11). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,27 (s a, 1H), 8,00 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 6,84 (s a, 1H), 6,07 (s a, 1H), 5,24 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,84 - 3,68 (m, 1H), 3,54 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,37 - 3,21 (m, 2H), 3,17 (c, J=7,4 Hz, 2H), 2,83-2,76 (m, 1H), 2,36 - 0,95 (m, 22H), 1,72 (s, 3H), 1,46 (t, J=7,4 Hz, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

Ejemplo B34

- Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-((2-(propilsulfonamido)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 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(metilsulfonamido)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 usando cloruro de propano-1-sulfonilo como el reactivo en la Etapa 1.



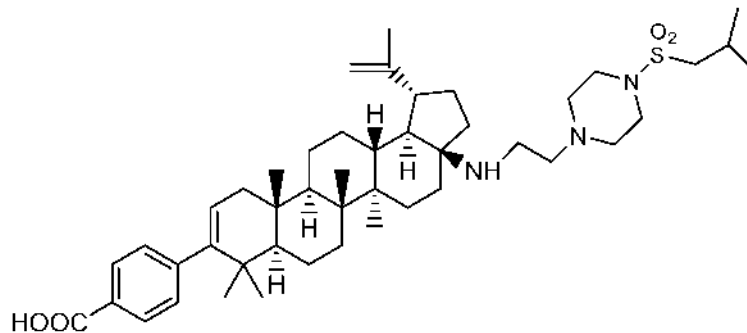
- El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (9 mg, 49 %). CLEM: m/e 679,48 (M+H)⁺, 2,34 min (procedimiento 11). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,36 (s a, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,81 (s a, 1H), 6,04 (s a, 1H), 5,31 - 5,19 (m, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,85 - 3,67 (m, 1H), 3,54 (d, J = 114,7 Hz, 1H), 3,38 - 3,18 (m, 2H), 3,15 - 3,07 (m, 2H), 2,80 (td, J=11,2, 5,9 Hz, 1H), 2,26 - 0,95 (m, 24H), 1,71 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,12 (t, J=7,4 Hz, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).

- Procedimiento general para la preparación de los ejemplos B35-B-52.

- Al correspondiente reactivo de cloruro de sulfonilo sustituido (agente de sulfonilación) (0,075 mmol) se le añadió una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-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 (29 mg, 0,044 mmol) y DIPEA (0,039 ml, 0,221 mmol) en DCE (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó para proporcionar el residuo seco. Al residuo en dioxano (0,8 ml) se le añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (14,7 mg, 0,35 mmol) en agua (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 350 rpm en un agitador de plataforma Innova a 70 °C durante una noche. El disolvente se retiró y se añadió DMF (1,5 ml). La mezcla se filtró y la solución transparente se purificó por HPLC para proporcionar el producto deseado con un rendimiento que oscilaba del 6-50 % en dos etapas.

Ejemplo B35

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(isobutilsulfonil)piperazin-1-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

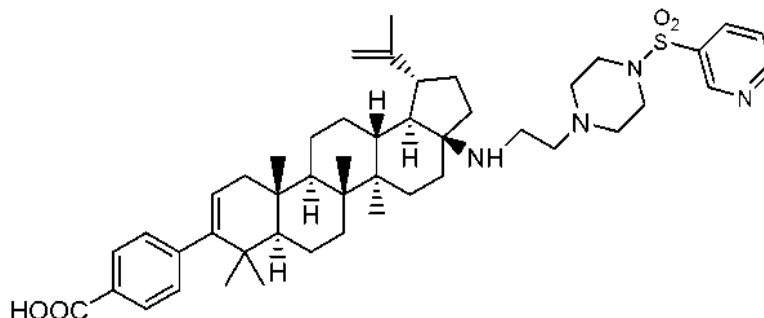


- El compuesto del título se preparó para proporcionar 11,9 mg de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo siguiendo el procedimiento general como se ha descrito anteriormente usando cloruro de isobutanosulfonilo como el reactivo de sulfonilación. CLEM: m/e 762,8 (M+H)⁺, 3,65 min (procedimiento 14). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,25 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,17 (s a, 4H),

3,00 - 2,82 (m, 2H), 2,70 - 2,53 (m, 5H), 2,48 - 2,30 (m, 4H), 2,24 - 2,03 (m, 2H), 2,00 - 1,83 (m, 2H), 1,80-1,01 (m, 19H), 1,67 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

Ejemplo B36

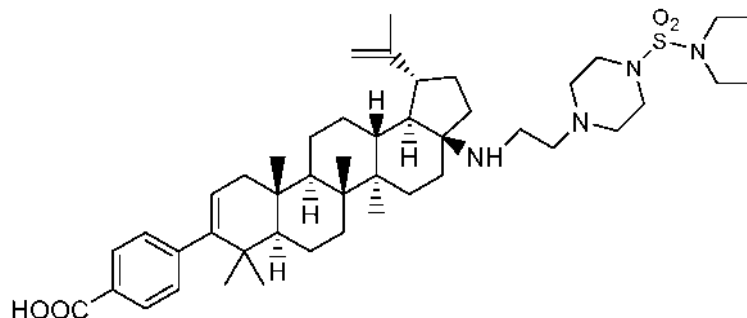
5 Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-((2-(4-(piridin-3-ilsulfonil)piperazin-1-il)etil)amino)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico



10 El compuesto del título se preparó para proporcionar 12,7 mg de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-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 siguiendo el procedimiento general como se ha descrito anteriormente usando cloruro de piridin-3-sulfonilo como el agente de sulfonación. CLEM: m/e 783,8 (M+H)⁺, 3,42 min (procedimiento 14). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,95 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,89 (dd, J=4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,32 - 8,16 (m, 1H), 7,88 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,73 (dd, J=7,9, 4,9 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,25 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,11 - 2,92 (m, 4H), 2,65 - 2,46 (m, 5H), 2,45 - 2,20 (m, 4H), 2,05 (dd, J=17,4, 6,4 Hz, 1H), 1,91 - 1,76 (m, 2H), 1,73 - 0,99 (m, 19H), 1,63 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,61 (s, 3H).

Ejemplo B37

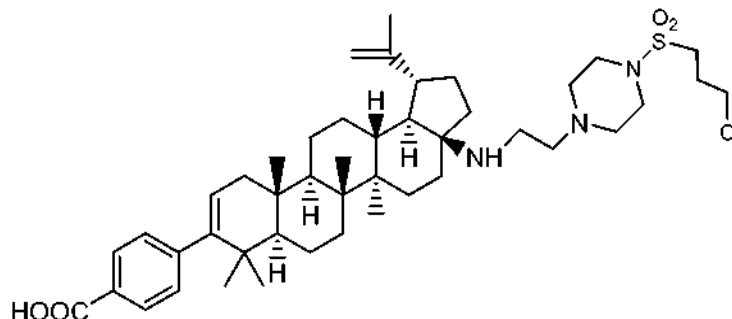
20 Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(N,N-diethylsulfamoil)piperazin-1-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico



25 El compuesto del título se preparó para proporcionar 10,6 mg de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-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 siguiendo el procedimiento general como se ha descrito anteriormente usando cloruro de dimetilsulfamoilo como el agente de sulfonación. CLEM: m/e 777,8 (M+H)⁺, 3,82 min (procedimiento 14). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,25 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,22 (c, J=7,1 Hz, 4H), 3,08 (s a, 4H), 2,69 - 2,57 (m, 1H), 2,56 - 2,47 (m, 4H), 2,44 - 2,31 (m, 4H), 2,08 (dd, J=17,5, 6,3 Hz, 1H), 1,95 - 1,00 (m, 21H), 1,67 (s, 3H), 1,12 (t, J=7,0 Hz, 6H), 1,09 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Ejemplo B38

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-((3-cloropropil)sulfonil)piperazin-1-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



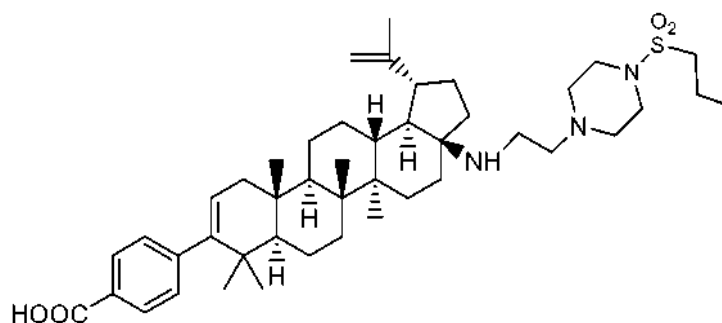
5

El compuesto del título se preparó para proporcionar 10,9 mg de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-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 siguiendo el procedimiento general como se ha descrito anteriormente usando cloruro de 3-cloropropanosulfonilo como el agente de sulfonación. CLEM: m/e 782,7 (M+H)⁺, 3,59 min (procedimiento 14). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,25 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,76 (t, J=6,4 Hz, 2H), 3,26 - 3,13 (m, 6H), 2,63 (td, J=10,5, 4,9 Hz, 1H), 2,56 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 2,48 - 2,33 (m, 4H), 2,21 - 2,04 (m, 3H), 1,98 -1,83 (m, 2H), 1,83 -1,02 (m, 19H), 1,67 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

10

15 Ejemplo B39

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(butilsulfonil)piperazin-1-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

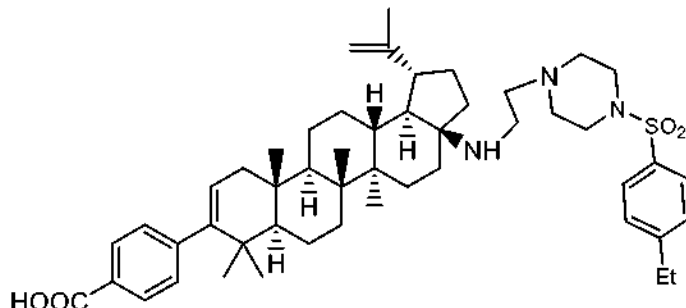


20 El compuesto del título se preparó para proporcionar 13,6 mg de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo siguiendo el procedimiento general como se ha descrito anteriormente usando cloruro de butano-1-sulfonilo como el agente de sulfonación. CLEM: m/e 762,8 (M+H)⁺, 3,66 min (procedimiento 14). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,25 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,19 (s a, 4H), 3,12 - 2,96 (m, 2H), 2,63 (td, J=10,8, 5,3 Hz, 1H), 2,55 (s a, 4H), 2,47 - 2,30 (m, 4H), 2,08 (dd, J=17,2, 6,3 Hz, 1H), 1,98 -1,83 (m, 2H), 1,82 -1,02 (m, 23H), 1,67 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,91 (t, J=4,7 Hz, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

25

Ejemplo B40

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-((4-etilfenil)sulfonyl)piperazin-1-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



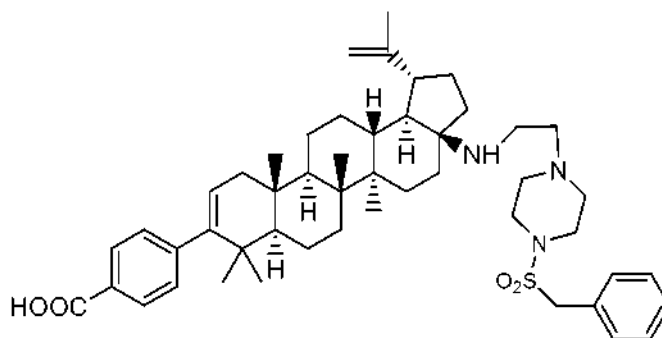
5

El compuesto del título se preparó para proporcionar 3,7 mg de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-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 siguiendo el procedimiento general como se ha descrito anteriormente usando cloruro de 4-etil-benceno-1-sulfonyl como el agente de sulfonación. CLEM: m/e 810,9 (M+H)⁺, 4,12 min (procedimiento 14). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,26 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,63 (s a, 1H), 4,55 (s a, 1H), 3,03 - 2,90 (m, 4H), 2,71 (c, J=7,7 Hz, 2H), 2,52 (d, J = 1,5 Hz, 5H), 2,49 - 2,34 (m, 4H), 2,06 (dd, J=17,7, 6,4 Hz, 1H), 1,80 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 1,75 -1,01 (m, 19H), 1,63 (s, 3H), 1,21 (t, J=7,5 Hz, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,85 (s, 3H).

10

Ejemplo B41

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(bencilsulfonyl)piperazin-1-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



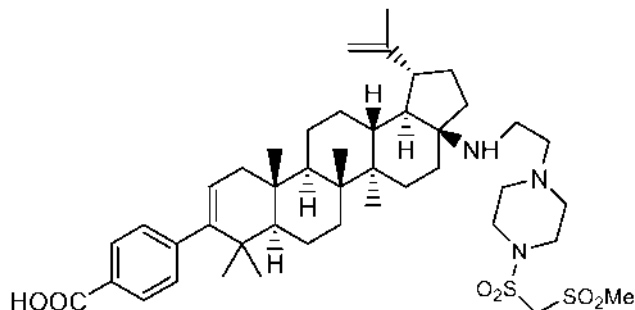
El compuesto del título se preparó para proporcionar 16,4 mg de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo siguiendo el procedimiento general como se ha descrito anteriormente usando cloruro de fenil-metanosulfonyl como el agente de sulfonación. CLEM: m/e 796,8 (M+H)⁺, 3,73 min (procedimiento 14). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,31 (m, 3H), 7,22 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,25 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,53 - 4,39 (m, 2H), 3,11 (s a, 4H), 2,64 - 2,54 (m, 1H), 2,53 - 2,45 (m, 2H), 2,46 - 2,29 (m, 6H), 2,09 (dd, J=17,2, 6,3 Hz, 1H), 1,96 -1,80 (m, 3H), 1,78 -1,02 (m, 18H), 1,68 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

20

25

Ejemplo B42

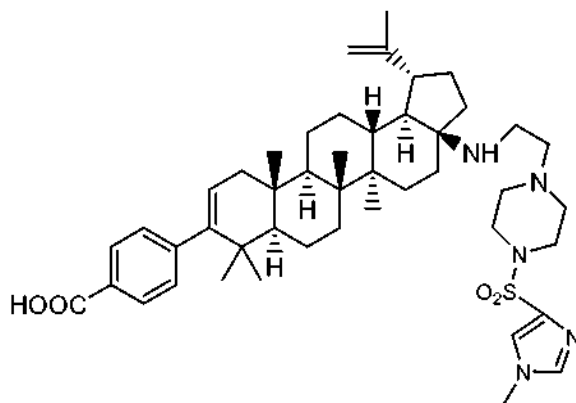
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(((metilsulfonyl)metil)sulfonyl)piperazin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico



5 El compuesto del título se preparó para proporcionar 5,5 mg de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-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 siguiendo el procedimiento general como se ha descrito anteriormente usando cloruro de metanosulfonyl-metanosulfonylo como el agente de sulfonación. CLEM: m/e 798,8 (M+H)⁺, 3,28 min (procedimiento 14). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,29 (s, 2H), 5,25 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,29 (s a, 8H), 3,19 (s, 3H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,48 - 2,34 (m, 4H), 2,08 (dd, J=17,2, 6,3 Hz, 1H), 1,97 - 1,80 (m, 3H), 1,79 - 0,99 (m, 18H), 1,67 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

15 Ejemplo B43

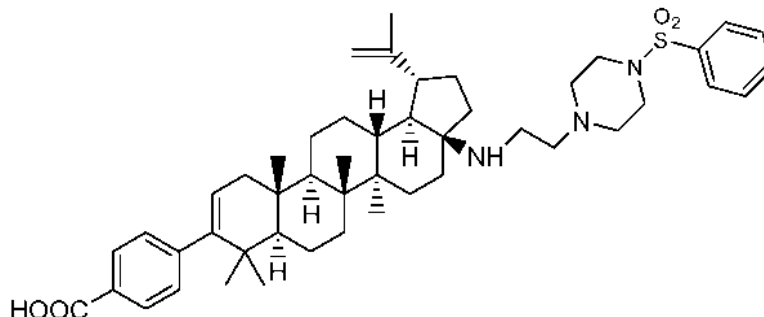
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-((1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonyl)piperazin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico



20 El compuesto del título se preparó para proporcionar 17 mg de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-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 siguiendo el procedimiento general como se ha descrito anteriormente usando cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonylo como el agente de sulfonación. CLEM: m/e 786,8 (M+H)⁺, 3,08 min (procedimiento 14). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,92 - 7,84 (m, 3H), 7,77 (s, 1H), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,26 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,04 (s a, 4H), 2,63 - 2,47 (m, 5H), 2,45 - 2,26 (m, 4H), 2,08 (dd, J=17,4, 6,4 Hz, 1H), 1,91 - 1,77 (m, 2H), 1,77 - 1,00 (m, 19H), 1,65 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

Ejemplo B44

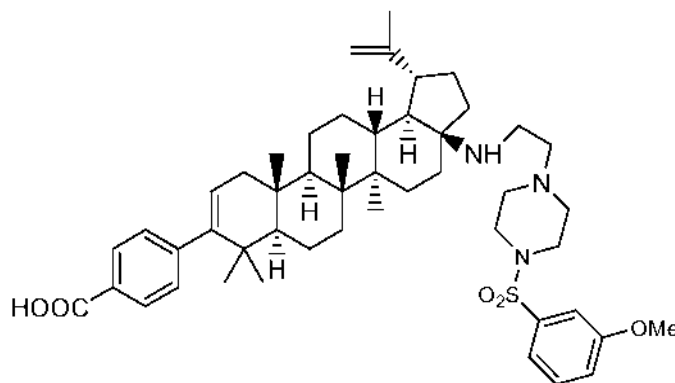
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico



5 El compuesto del título se preparó para proporcionar 3,9 mg de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-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 siguiendo el procedimiento general como se ha descrito anteriormente usando cloruro de bencenosulfonilo como el agente de sulfonación. CLEM: m/e 782,8 (M+H)⁺, 4,98 min (procedimiento 15). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,75 - 7,62 (m, 3H), 7,26 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,25 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,64 (s a, 1H), 4,54 (s a, 1H), 2,92 (s a, 4H), 2,57 (s a, 5H), 2,47 - 2,27 (m, 4H), 2,05 (dd, J=17,4, 6,4 Hz, 1H), 1,93 -1,77 (m, 2H), 1,76 - 0,98 (m, 19H), 1,63 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,58 (s, 3H).

Ejemplo B45

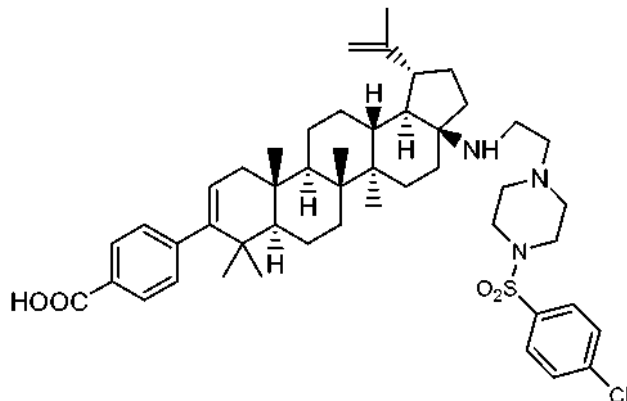
15 Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-((3-metoxifenil)sulfonil)piperazin-1-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico



20 El compuesto del título se preparó para proporcionar 3,2 mg de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-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 siguiendo el procedimiento general como se ha descrito anteriormente usando cloruro de 3-metoxibencenosulfonilo como el agente de sulfonación. CLEM: m/e 812,8 (M+H)⁺, 4,98 min (procedimiento 15). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,64 - 7,51 (m, 1H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,28 - 7,13 (m, 4H), 5,25 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,03 - 2,87 (m, 4H), 2,64 - 2,51 (m, 5H), 2,46 - 2,22 (m, 4H), 2,05 (dd, J=17,2, 6,3 Hz, 1H), 1,93 -1,76 (m, 2H), 1,75 - 0,98 (m, 19H), 1,63 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,63 (s, 3H).

Ejemplo B46

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-((4-clorofenil)sulfonyl)piperazin-1-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



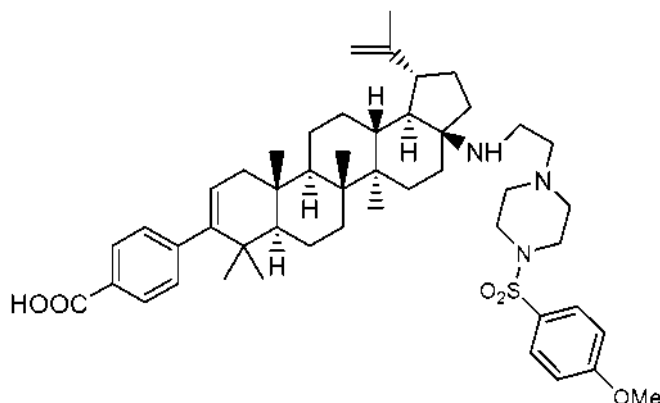
5

El compuesto del título se preparó para proporcionar 2,1 mg de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-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 siguiendo el procedimiento general como se ha descrito anteriormente usando cloruro de 4-clorobenceno-1-sulfonylo como el agente de sulfonación. CLEM: m/e 816,8 (M+H)⁺, 3,94 min (procedimiento 14). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,24 (d, J=7,9 Hz, 2H), 5,25 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,66 (s a, 1H), 4,57 (s a, 1H), 2,96 (s a, 4H), 2,71 - 2,55 (m, 4H), 2,51 - 2,30 (m, 5H), 2,06 (dd, J=17,4, 6,4 Hz, 1H), 1,98 -1,79 (m, 2H), 1,78 - 0,89 (m, 19H), 1,65 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,80 (s, 3H).

10

Ejemplo B47

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-((4-metoxifenil)sulfonyl)piperazin-1-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



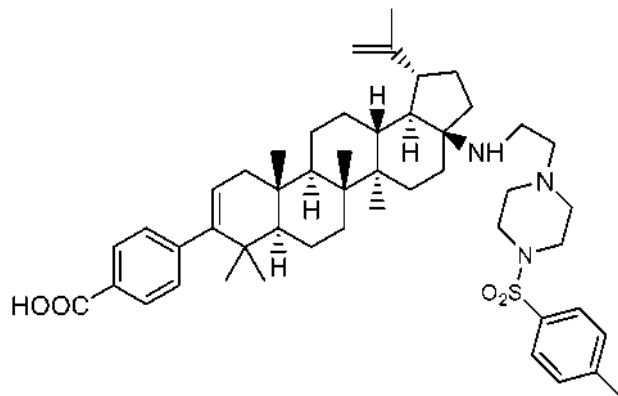
El compuesto del título se preparó para proporcionar 9,5 mg de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo siguiendo el procedimiento general como se ha descrito anteriormente usando cloruro de 4-metoxibenceno-1-sulfonylo como el agente de sulfonación. CLEM: m/e 812,8 (M+H)⁺, 3,69 min (procedimiento 14). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,25 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,91 (s, 4H), 2,61 - 2,46 (m, 5H), 2,41 (s a, 2H), 2,36 - 2,22 (m, 2H), 2,05 (dd, J=17,5, 6,3 Hz, 1H), 1,90 -1,75 (m, 2H), 1,74 -1,03 (m, 19H), 1,63 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,75 (s, 3H).

20

25

Ejemplo B48

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



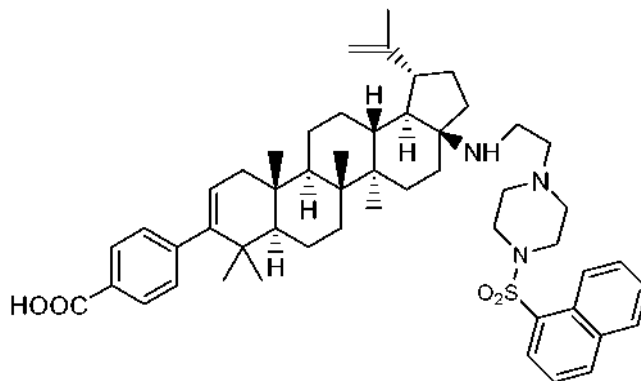
5

El compuesto del título se preparó para proporcionar 4,6 mg de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-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 siguiendo el procedimiento general como se ha descrito anteriormente usando cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo como el agente de sulfonación. CLEM: m/e 796,8 (M+H)⁺, 3,91 min (procedimiento 14). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,88 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,25 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 2,91 (s, 4H), 2,59 - 2,45 (m, 5H), 2,41 (s, 5H), 2,36 - 2,25 (m, 2H), 2,06 (dd, J=17,4, 6,4 Hz, 1H), 1,88 - 1,74 (m, 2H), 1,73 - 0,99 (m, 19H), 1,63 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,81 (s, 3H).

10

Ejemplo B49

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(naftalen-1-il) sulfonil)piperazin-1-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



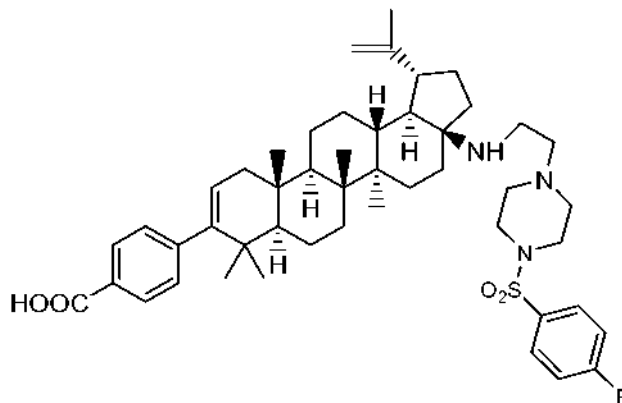
El compuesto del título se preparó para proporcionar 3,0 mg de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo siguiendo el procedimiento general como se ha descrito anteriormente usando cloruro de naftaleno-1-sulfonilo como el agente de sulfonación. CLEM: m/e 832,8 (M+H)⁺, 4,00 min (procedimiento 14). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (d, J=8,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,81 - 7,62 (m, 3H), 7,28 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,24 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,62 (s a, 1H), 4,52 (s a, 1H), 3,08 (s a, 4H), 2,52 (s a, 5H), 2,45 - 2,22 (m, 4H), 2,02 (dd, J=17,7, 6,1 Hz, 1H), 1,91 - 1,74 (m, 2H), 1,73 - 1,02 (m, 19H), 1,61 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,79 (s, 3H), 0,48 (s, 3H).

20

25

Ejemplo B50

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperazin-1-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



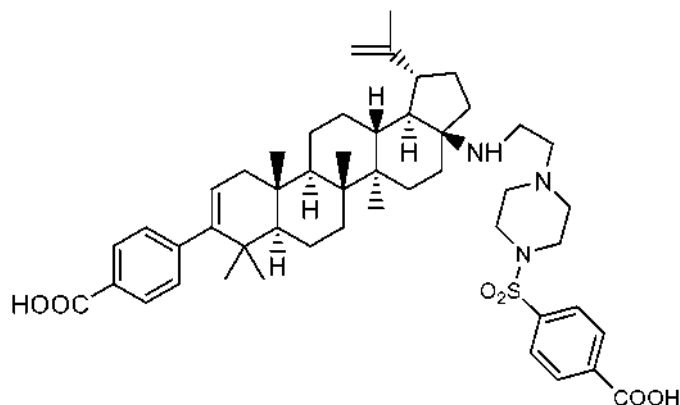
5

El compuesto del título se preparó para proporcionar 5,7 mg de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-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 siguiendo el procedimiento general como se ha descrito anteriormente usando cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonylo como el agente de sulfonación. CLEM: m/e 800,8 (M+H)⁺, 4,95 min (procedimiento 15). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,93 - 7,80 (m, 4H), 7,50 (t, J=8,7 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,25 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,05 - 2,84 (m, 4H), 2,64 - 2,47 (m, 5H), 2,40 (s, 2H), 2,35 - 2,22 (m, 2H), 2,05 (dd, J=17,2, 6,3 Hz, 1H), 1,90 - 0,97 (m, 21H), 1,63 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,67 (s, 3H).

10

Ejemplo B51

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



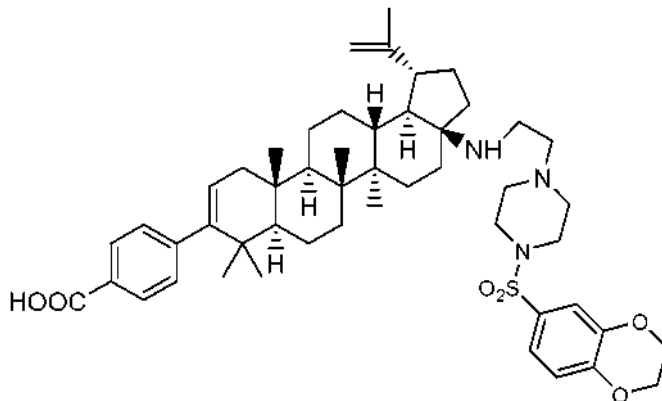
20

El compuesto del título se preparó para proporcionar 10,1 mg de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-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 siguiendo el procedimiento general como se ha descrito anteriormente usando ácido 4-(clorosulfonyl)benzoico como el agente de sulfonación. CLEM: m/e 826,8 (M+H)⁺, 2,75 min (procedimiento 14). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,18 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,89 (dd, J=8,4, 3,8 Hz, 4H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,23 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,10 - 2,93 (m, 4H), 2,68 - 2,53 (m, 5H), 2,49 - 2,32 (m, 4H), 2,03 (dd, J=17,2, 6,0 Hz, 1H), 1,90 - 1,76 (m, 2H), 1,75 - 0,99 (m, 19H), 1,63 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,77 (s, 3H).

25

Ejemplo B52

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)sulfonyl)piperazin-1-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

El compuesto del título se preparó para proporcionar 13,2 mg de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-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 siguiendo el procedimiento general como se ha descrito anteriormente usando cloruro de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxino-6-sulfonylo como el agente de sulfonación. CLEM: m/e 840,8 (M+H)⁺, 3,66 min (procedimiento 14). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,88 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,31 - 7,18 (m, 4H), 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,42 - 4,21 (m, 4H), 2,91 (s, 4H), 2,62 - 2,51 (m, 5H), 2,41 (s, 2H), 2,36 - 2,26 (m, 2H), 2,06 (dd, J=17,4, 6,4 Hz, 1H), 1,90 - 1,76 (m, 2H), 1,75 - 0,88 (m, 19H), 1,64 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,78 (s, 3H).

10

15 Procedimiento general para la preparación de los ejemplos B53-B64

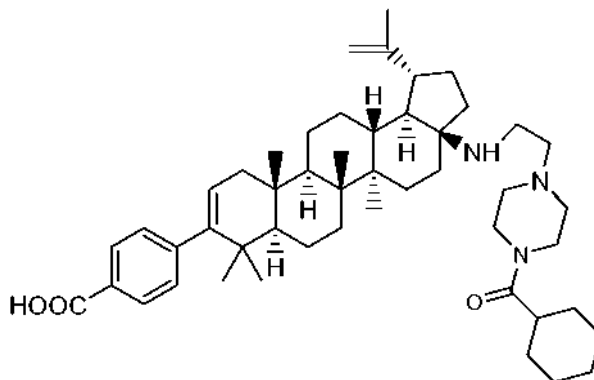
Una solución del correspondiente ácido carboxílico sustituido (agente de acilación) (0,039 mmol) y HATU (14,78 mg, 0,039 mmol) en DMF (0,5 ml) se agitó durante 10 minutos, después se introdujo una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (17 mg, 0,026 mmol) y DIPEA (0,018 ml, 0,104 mmol) en DMF (0,500 ml). La mezcla de reacción se agitó a 350 rpm en un agitador de plataforma Innova a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó para proporcionar el residuo seco. Al residuo en dioxano (0,8 ml) se le añadió el monohidrato de hidróxido de litio (8,70 mg, 0,207 mmol) disuelto en agua (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante una noche. El disolvente se retiró y se añadió DMF (1,0 ml). La mezcla se filtró y la solución transparente se purificó por HPLC para proporcionar el producto deseado con un rendimiento que oscilaba del 2-31 % en dos etapas.

20

25

Ejemplo B53

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(ciclohexanocarbonil)piperazin-1-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



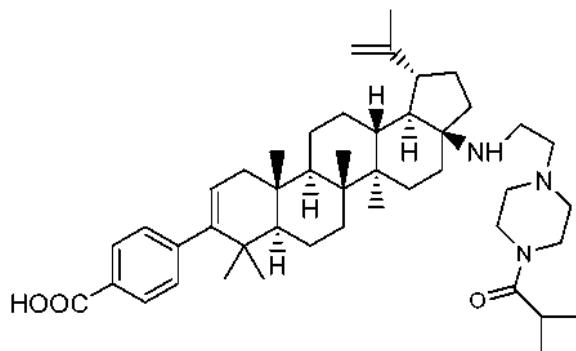
30

El compuesto del título (4,9 mg) se preparó a partir de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-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 siguiendo el procedimiento general como se ha descrito anteriormente usando ácido ciclohexanocarboxílico como el agente de acilación. CLEM: m/e 752,8 (M+H)⁺, 3,90 min (procedimiento 14). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,24 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,49 (s a, 4H), 2,70 - 2,53 (m, 4H), 2,48 - 2,31 (m, 5H), 2,31 - 2,18 (m, 1H), 2,08 (dd, J=17,4, 6,1 Hz, 1H), 1,99 -1,79 (m, 3H), 1,78 -1,00 (m, 28H), 1,67 (s, 3H), 1,08 (s., 3H), 0,97 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Ejemplo B54

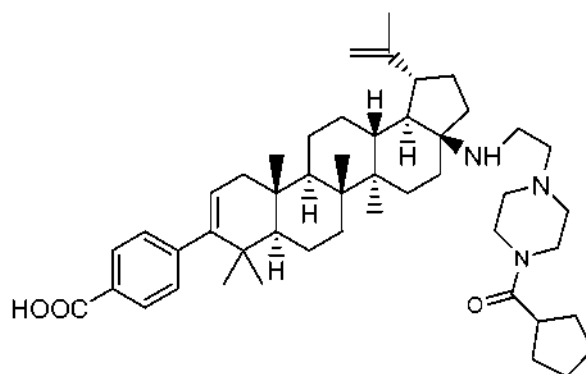
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(ciclobutanocarboxil) piperazin-1-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico



El compuesto del título (3,1 mg) se preparó a partir de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-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 siguiendo el procedimiento general como se ha descrito anteriormente usando ácido ciclobutanocarboxílico como el agente de acilación. CLEM: m/e 724,8 (M+H)⁺, 3,66 min (procedimiento 14). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,89 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,30 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,83 - 3,54 (m, 2H), 3,53 - 3,38 (m, 3H), 2,91 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 2,85 - 2,71 (m, 2H), 2,62 (d, J = 10,1 Hz, 3H), 2,55 - 2,39 (m, 2H), 2,36 -1,18 (m, 29H), 1,75 (s, 3H), 1,22 (s., 3H), 1,11 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).

Ejemplo B55

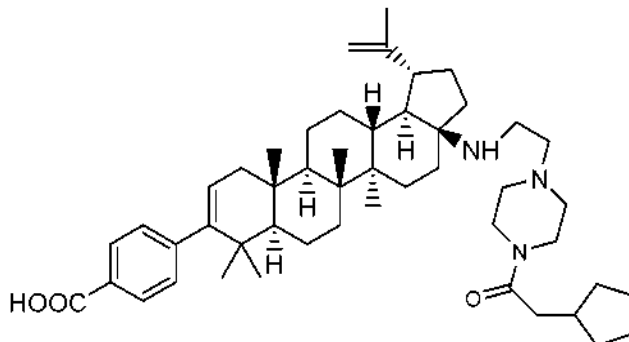
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(ciclopentanocarboxil) piperazin-1-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico



El compuesto del título (3,1 mg) se preparó a partir de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-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 siguiendo el procedimiento general como se ha descrito anteriormente usando ácido ciclopentanocarboxílico como el agente de acilación. CLEM: m/e 738,8 (M+H)⁺, 3,84 min (procedimiento 14). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,89 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,30 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,78 - 3,52 (m, 4H), 3,13 - 3,01 (m, 2H), 2,97 - 2,89 (m, 1H), 2,86 - 2,73 (m, 2H), 2,72 - 2,61 (m, 3H), 2,60 - 2,41 (m, 2H), 2,20 -1,80 (m, 8H), 1,75 (s, 3H), 1,74 -1,18 (m, 22H), 1,23 (s., 3H), 1,11 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

Ejemplo B56

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(2-ciclopentilacetil)piperazin-1-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

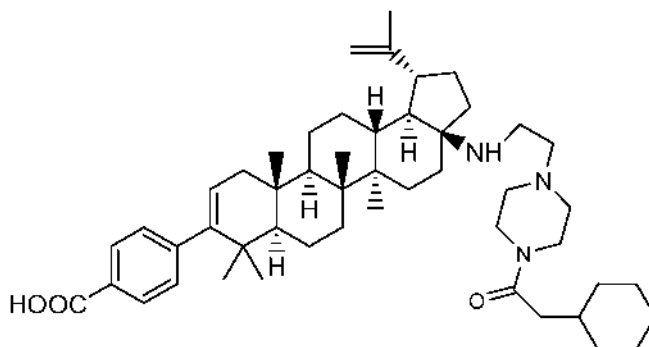


5

El compuesto del título (3,1 mg) se preparó a partir de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-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 siguiendo el procedimiento general como se ha descrito anteriormente usando ácido ciclopentilacético como el agente de acilación. CLEM: m/e 752,9 (M+H)⁺, 3,93 min (procedimiento 14). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,89 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,30 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,66 - 3,53 (m, 3H), 3,12 - 3,01 (m, 1H), 2,95 - 2,89 (m, 1H), 2,86 - 2,72 (m, 2H), 2,71 - 2,61 (m, 3H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,51 - 2,47 (m, 1H), 2,45 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,27 - 1,90 (m, 6H), 1,89 - 1,79 (m, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,73 - 1,18 (m, 22H), 1,23 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

Ejemplo B57

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(2-ciclohexilacetil)piperazin-1-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

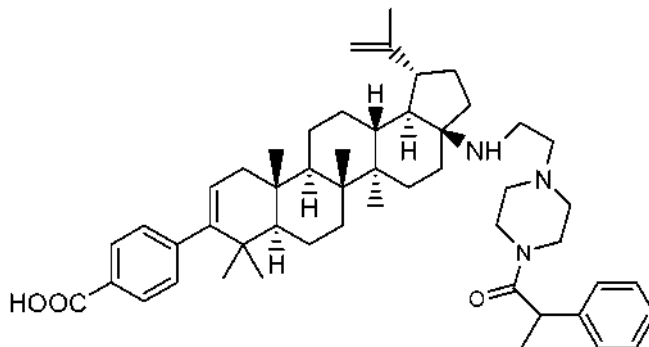


El compuesto del título (3,4 mg) se preparó a partir de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo siguiendo el procedimiento general como se ha descrito anteriormente usando ácido ciclopentilacético como el agente de acilación. CLEM: m/e 766,9 (M+H)⁺, 4,09 min (procedimiento 14). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,89 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,30 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,72 (dd, J=10,5, 6,0 Hz, 1H), 3,67 - 3,53 (m, 3H), 3,11 - 3,01 (m, 1H), 2,92 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,87 - 2,72 (m, 2H), 2,71 - 2,60 (m, 3H), 2,60 - 2,53 (m, 1H), 2,51 - 2,41 (m, 1H), 2,31 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,20 - 1,90 (m, 5H), 1,84 (td, J=12,1, 3,4 Hz, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,75 - 1,02 (m, 27H), 1,23 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

25

Ejemplo B58

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(2-fenilpropanoil)piperazin-1-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

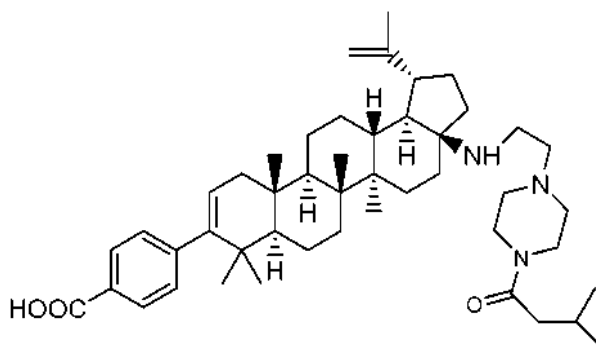


5

El compuesto del título (4,1 mg) se preparó a partir de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-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 siguiendo el procedimiento general como se ha descrito anteriormente usando ácido 2-fenilpropiónico como el agente de acilación. CLEM: m/e 774,9 (M+H)⁺, 3,87 min (procedimiento 14). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,89 (d, J=7,0 Hz, 2H), 7,41 - 7,31 (m, 2H), 7,29 - 7,22 (m, 3H), 7,18 (dd, J=8,2, 3,1 Hz, 2H), 5,30 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,11 (quin, J=6,4 Hz, 1H), 3,89 - 3,44 (m, 4H), 2,99 - 2,92 (m, 1H), 2,86 - 2,67 (m, 3H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,51 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 2,46 - 2,27 (m, 2H), 2,21 - 2,09 (m, 2H), 2,07 - 1,85 (m, 4H), 1,80 - 1,15 (m, 16H), 1,74 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 8,5 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 13 Hz, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).

Ejemplo B59

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(3-metilbutanoil)piperazin-1-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

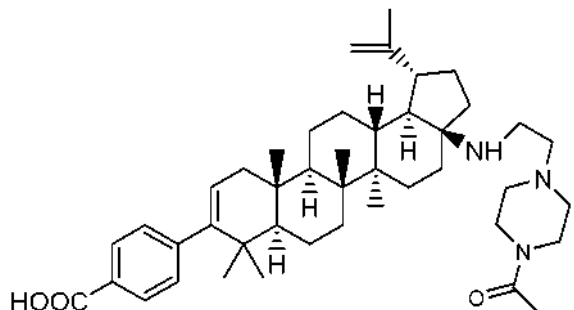


El compuesto del título (3,3 mg) se preparó a partir de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo siguiendo el procedimiento general como se ha descrito anteriormente usando ácido isovalérico como el agente de acilación. CLEM: m/e 726,8 (M+H)⁺, 3,71 min (procedimiento 14). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,89 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,30 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,77 - 3,55 (m, 4H), 3,09 - 3,02 (m, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,86 - 2,72 (m, 2H), 2,71 - 2,60 (m, 3H), 2,59 - 2,52 (m, 1H), 2,52 - 2,43 (m, 1H), 2,31 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,21 - 1,80 (m, 7H), 1,76 (s, 3H), 1,73 - 1,08 (m, 16H), 1,22 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,99 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 0,97 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

25

Ejemplo B60

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



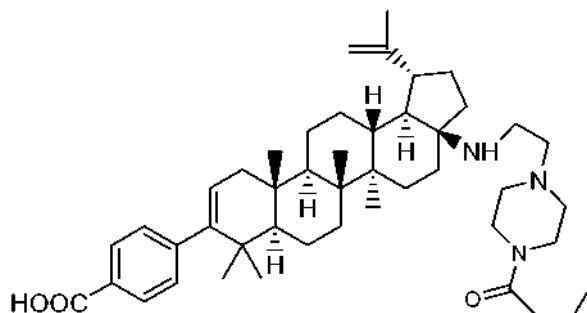
5

El compuesto del título (5,5 mg) se preparó a partir de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-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 siguiendo el procedimiento general como se ha descrito anteriormente usando ácido propiónico como el agente de acilación. CLEM: m/e 698,8 (M+H)⁺, 3,39 min (procedimiento 14). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,25 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,52 - 3,43 (m, 4H), 3,11 (s a, 2H), 2,71 - 2,53 (m, 2H), 2,47 - 2,20 (m, 7H), 2,08 (dd, J=17,2, 6,3 Hz, 1H), 1,97 -1,80 (m, 3H), 1,79 -1,03 (m, 18H), 1,67 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,99 (t, J=8,0 Hz, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

10

Ejemplo B61

15 Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-butirilpiperazin-1-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



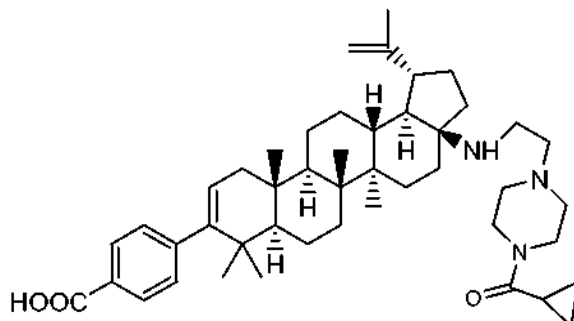
20

El compuesto del título (1,2 mg) se preparó a partir de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-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 siguiendo el procedimiento general como se ha descrito anteriormente usando ácido butírico como el agente de acilación. CLEM: m/e 712,8 (M+H)⁺, 4,97 min (procedimiento 15). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,89 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,30 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,79 - 3,55 (m, 4H), 3,12 - 2,98 (m, 1H), 2,97 - 2,82 (m, 2H), 2,78 (td, J=10,9, 5,0 Hz, 1H), 2,71 - 2,61 (m, 3H), 2,60 - 2,54 (m, 1H), 2,52 - 2,44 (m, 1H), 2,40 (t, J=7,5 Hz, 2H), 2,19 - 1,80 (m, 6H), 1,75 (s, 3H), 1,73 -1,04 (m, 18H), 1,23 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,99 (t, J=7,5 Hz, 3H), 0,97 (s, 3H).

25

Ejemplo B62

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-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



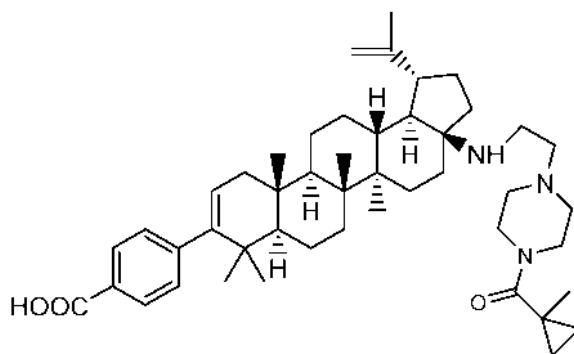
5

El compuesto del título (0,9 mg) se preparó a partir de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-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 siguiendo el procedimiento general como se ha descrito anteriormente usando ácido ciclopropanocarboxílico como el agente de acilación. CLEM: m/e 710,8 (M+H)⁺, 4,41 min (procedimiento 15). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,88 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,30 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,84 (s a, 2H), 3,77 - 3,50 (m, 2H), 3,09 - 2,97 (m, 1H), 2,94 - 2,81 (m, 2H), 2,77 (td, J=10,5, 5,3 Hz, 1H), 2,73 - 2,57 (m, 4H), 2,48 (s a, 1H), 2,21 -1,82 (m, 8H), 1,75 (s, 3H), 1,73 -1,07 (m, 15H), 1,24 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,93 - 0,87 (m, 2H), 0,87 - 0,79 (m, 2H).

10

15 Ejemplo B63

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(1-metilciclopropanocarbonil)piperazin-1-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

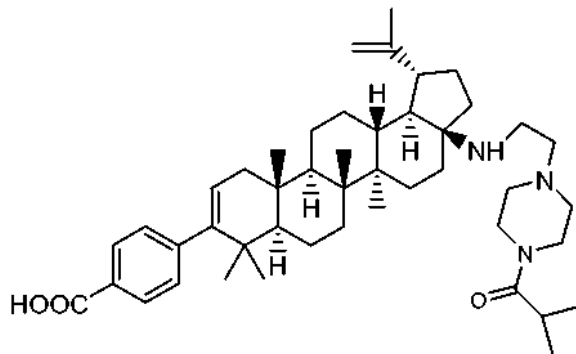


20 El compuesto del título (0,9 mg) se preparó a partir de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo siguiendo el procedimiento general como se ha descrito anteriormente usando ácido 1-metilciclopropano-1-carboxílico como el agente de acilación. CLEM: m/e 724,8 (M+H)⁺, 4,49 min (procedimiento 15). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,89 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,30 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,90 - 3,63 (m, 4H), 3,09 - 2,98 (m, 1H), 2,96 - 2,82 (m, 2H), 2,81 - 2,73 (m, 1H), 2,71 - 2,61 (m, 3H), 2,54 (s a, 2H), 2,24 - 2,12 (m, 1H), 2,11 -1,82 (m, 5H), 1,75 (s, 3H), 1,72 -1,14 (m, 16H), 1,32 (s., 3H), 1,23 (s., 3H), 1,11 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,93 - 0,88 (m, 2H), 0,68 - 0,58 (m, 2H).

25

Ejemplo B64

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



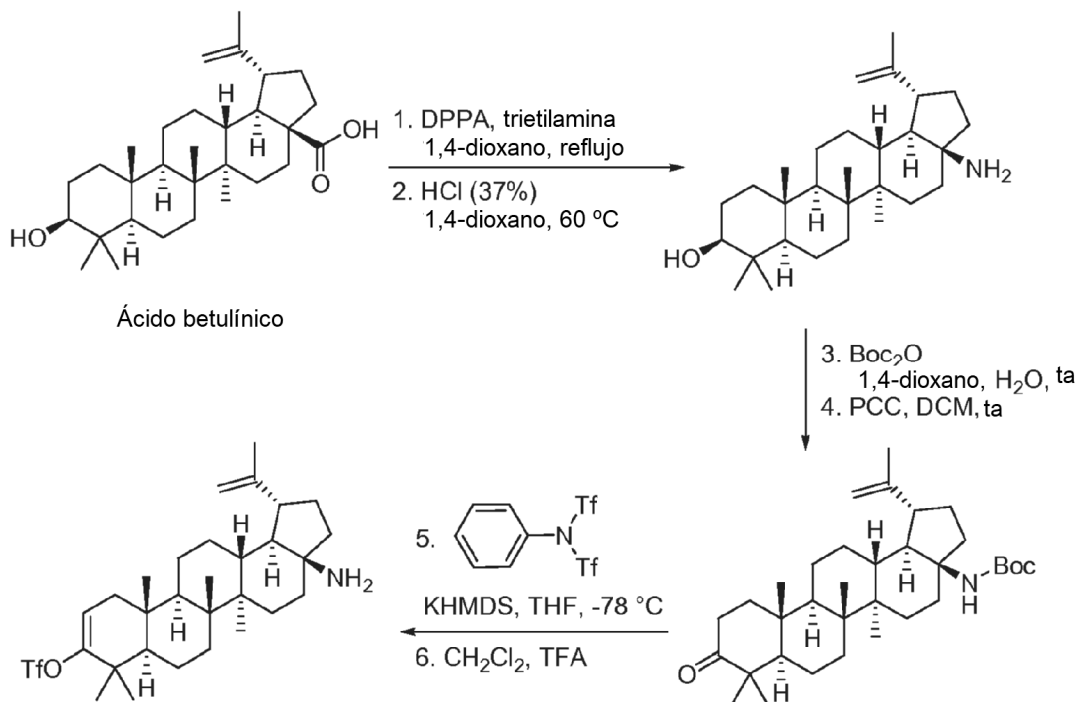
5

El compuesto del título (0,4 mg) se preparó a partir de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-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 siguiendo el procedimiento general como se ha descrito anteriormente usando ácido isobutírico como el agente de acilación. CLEM: m/e 712,8 (M+H)⁺, 4,46 min (procedimiento 15). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,88 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,30 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,77 - 3,54 (m, 4H), 2,97 (dt, J = 13,4, 6,6 Hz, 2H), 2,86 - 2,71 (m, 3H), 2,70 - 2,51 (m, 4H), 2,46 (s a, 1H), 2,15 (dd, J=17,1, 6,4 HZ, 1H), 2,08 - 1,82 (m, 5H), 1,75 (s, 3H), 1,73 -1,18 (m, 16H), 1,22 (s, 3H), 1,11 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,10 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,97 (s., 3H), 0,97 (s., 3H),

10

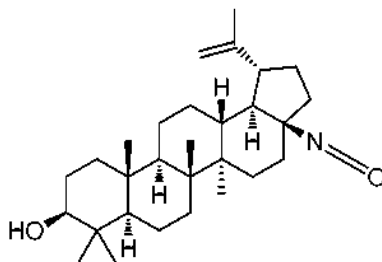
15 Ejemplo B65

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



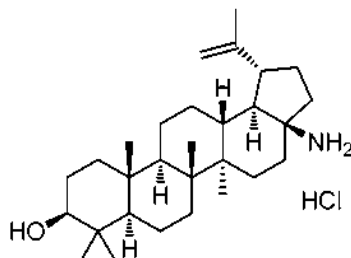
20

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-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ol



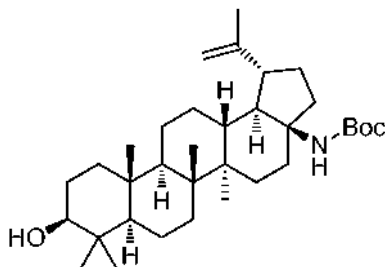
5 A una suspensión de ácido betulínico (10 g, 21,90 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se le añadieron trietilamina (9,16 ml, 65,7 mmol) y fosforazidato de difenilo (7,08 ml, 32,8 mmol). La mezcla se calentó a reflujo. Tras el calentamiento, todos los sólidos se disolvieron. Después de calentarse la mezcla 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 capas 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 en gel de sílice usando un gradiente de EtOAc al 0-15 % en hexanos y una columna de gel de sílice de 240 g de Thomson. 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 volvió a purificar usando una columna de 240 g de Thomson y el mismo gradiente. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron con el primer lote para dar (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, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido de color blanco. 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, 5H), 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, 19H).

20 Etapa 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



25 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 le añadió HCl (37 %) (21,07 ml, 257 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 15 h de calentamiento, después se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y metanol y se concentró dos veces adicionales 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 S g, 16,70 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de una espuma de color blanquecino. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

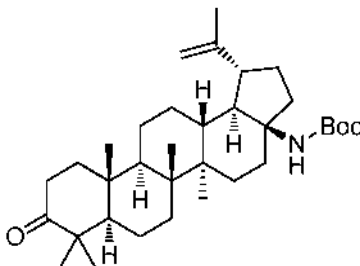
30 Etapa 3. Preparación de ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-hidroxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)carbamato de *terc*-butilo



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 (7,76 g, 16,72 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se le añadieron agua (25 ml), bicarbonato sódico (4,21 g, 50,2 mmol) y Boc anhídrido (5,82 ml, 25,08 mmol). La mezcla se agitó a ta

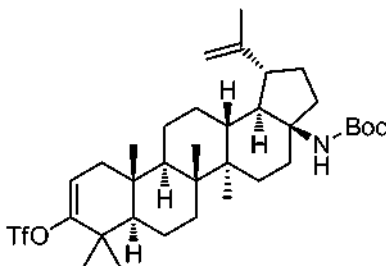
durante 16 h, después la mezcla se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-hidroxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)carbamato de *tert*-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).

Etapa 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-3 a-il)carbamato de *tert*-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 *tert*-butilo resultante en diclorometano (100 ml) se le añadió clorocromato de piridinio (4,69 g, 21,74 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 5 h, después se añadió un 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 *tert*-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).

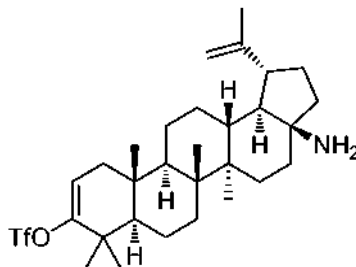
Etapa 5. Preparación de trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo



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 *tert*-butilo resultante en THF (100 ml) se enfrió a -78 °C. A la solución se le añadió KHMDS (0,91M en THF) (40,4 ml, 36,8 mmol). La mezcla se agitó durante 20 minutos a -78 °C, después se añadió una solución de metanosulfonamida de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometil)sulfonilo (7,47 g, 20,90 mmol) en THF (100 ml) a través de una cánula. La mezcla se agitó a -78 °C durante 5 h, después se inactivó con 100 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Las capas 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 a gel de sílice y después se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo al 0-50 % en hexanos y una columna de gel de sílice de 240 g de Thomson. Las fracciones que contenían el producto desprotegido se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar una mezcla de productos. El producto esperado se volvió a purificar por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de EtOAc al 0-10 % en hexanos y una columna de gel de sílice de 240 g de Thomson. 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-((*tert*-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



5

A una solución de trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((*tert*-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 le añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,49 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1,5 h, después 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 capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró y se adsorbió a gel de sílice, después se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo al 12-100 % en hexanos y una columna de gel de sílice de 12 g de Thomson. 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, rendimiento del 64,3 %) 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, 7=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).

20

Datos biológicos para los ejemplos

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

25

Los materiales y procedimientos experimentales utilizados para obtener los resultados representados en las tablas 1-2 se describen a continuación.

Ensayo de cultivo celular de VIH - Se obtuvieron células MT-2 y 293T del *NIH AIDS Research and Reference Reagent Program* (programa de investigación sobre el SIDA y de reactivos de referencia del NIH). Las células MT-2 se propagaron en medio RPMI 1640 suplementado con un 10 % de suero fetal bovino inactivado por calor, 100 μg/ml de penicilina G y hasta 100 unidades/ml de estreptomycin. Las células 293T se propagaron en medio DMEM suplementado con un 10 % de suero fetal bovino inactivado por calor (FBS), 100 unidades/ml de penicilina G y 100 μg/ml de estreptomycin. El clon de ADN provírico de NL₄₋₃ se obtuvo a partir del *NIH AIDS Research and Reference Reagent Program*. Un virus NL₄₋₃ recombinante, en el que una sección del gen *nef* de NL₄₋₃ se sustituyó con el gen de la luciferasa de *Renilla*, se utilizó como virus de referencia. Además, el resto Gag P373 se convirtió en P373S. Brevemente, el virus recombinante se preparó mediante transfección del clon provírico alterado de NL₄₋₃. Las transfecciones se realizaron en las células 293T utilizando LIPOFECTAMINE PLUS de Invitrogen (Carlsbad, California), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El virus se tituló en las células MT-2 utilizando la actividad de la enzima luciferasa como marcador. La luciferasa se cuantificó utilizando el kit de luciferasa doble (Dual Luciferase Kit) de Promega (Madison, Wisconsin), con modificaciones en el protocolo del fabricante. La solución de lisis pasiva diluida se mezcló previamente con el reactivo del ensayo de la luciferasa resuspendido y con el sustrato Stop & Glo resuspendido (proporción 2:1:1). Se añadieron (50) μl de la mezcla a cada pocillo aspirado sobre las placas de ensayo, y se midió la actividad de la luciferasa inmediatamente en un Wallac TriLux (Perkin-Elmer). Las actividades antivíricas de los inhibidores hacia el virus recombinante se cuantificaron mediante la medición de la actividad de la luciferasa en células infectadas durante 4-5 días con recombinantes NLRLuc, en presencia de diluciones en serie del inhibidor. Los datos de CE₅₀ para los compuestos se muestran en la Tabla 2. La Tabla 1 es clave para los datos de la Tabla 2.

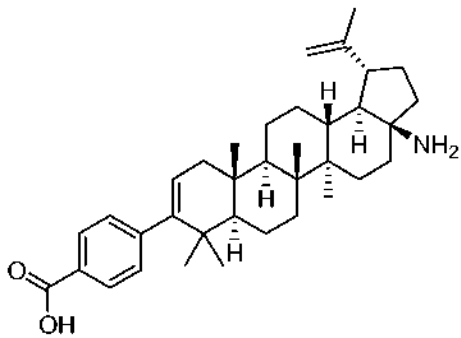
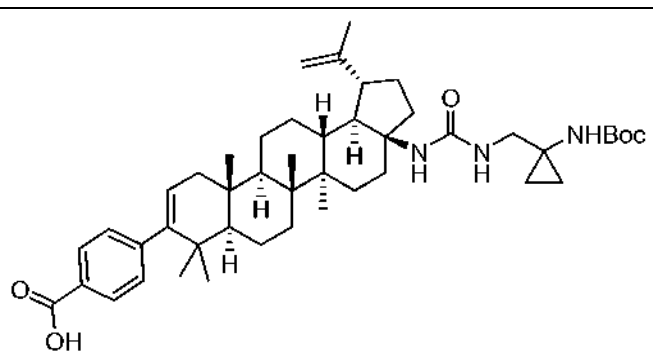
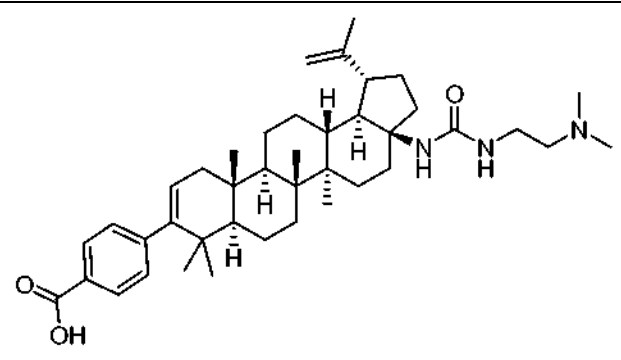
45

Resultados

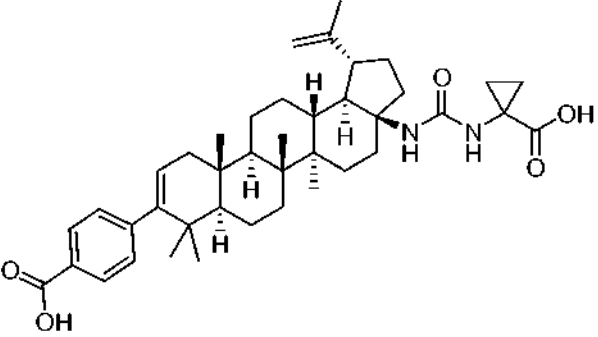
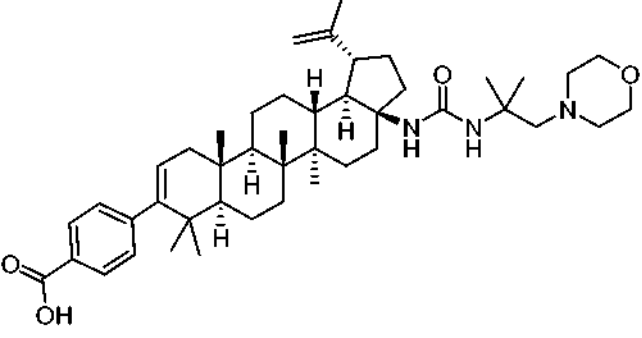
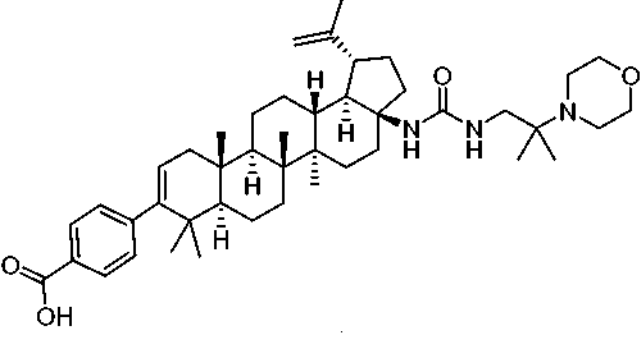
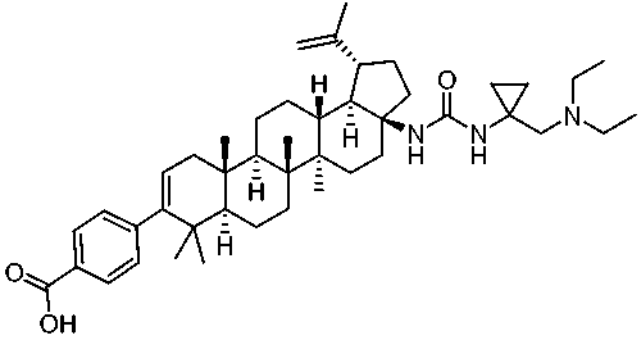
Tabla 1. Datos biológicos clave para CE₅₀

Compuestos con CE ₅₀ >0,1 μM	Compuestos con CE ₅₀ < 0,1 μM
Grupo "B"	Grupo "A"

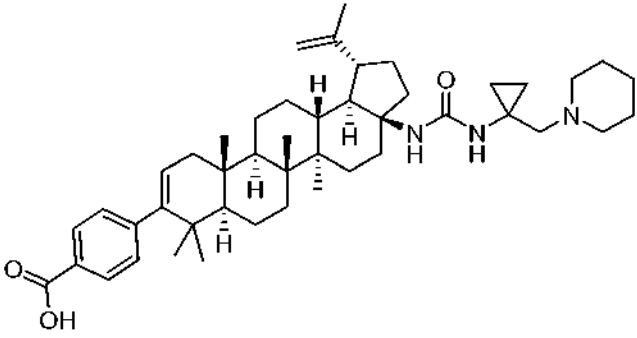
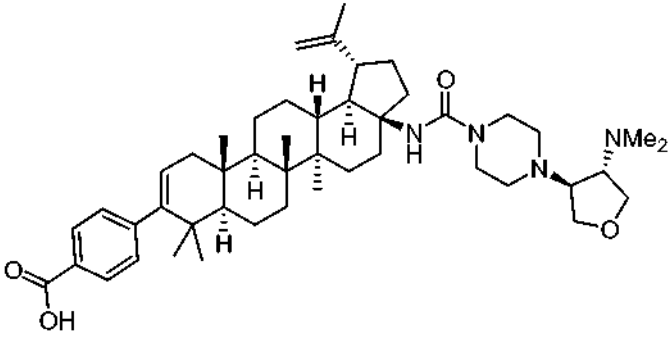
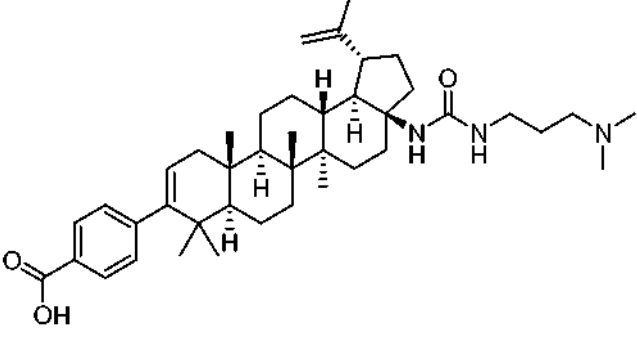
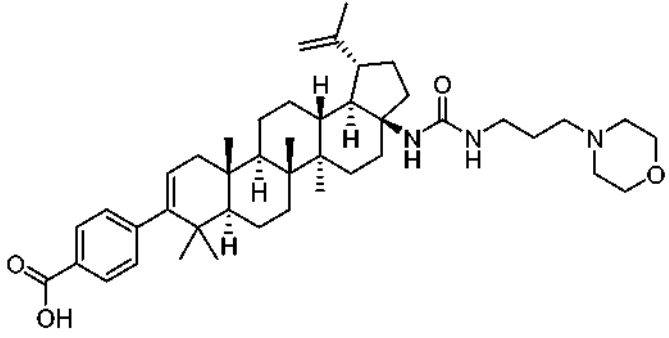
Tabla 2

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (μM)
1		A
2		A
3		0,004

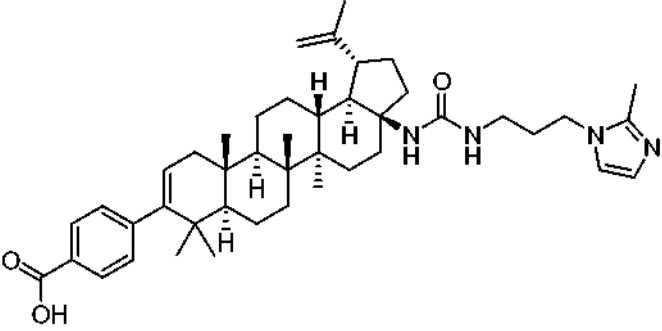
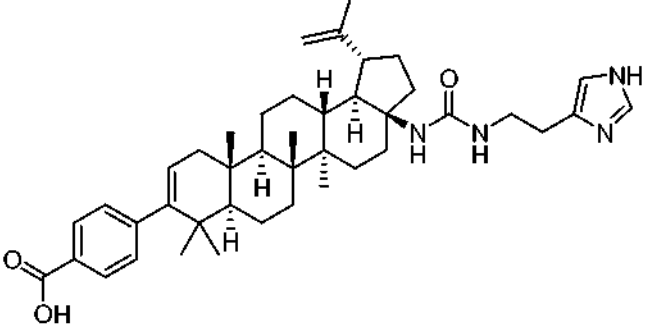
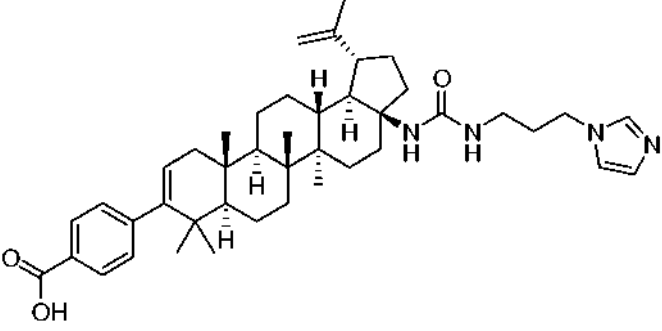
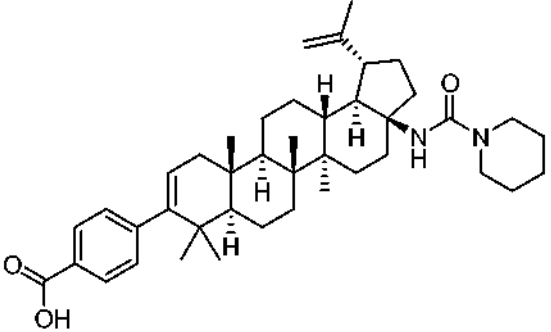
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
4		B
5		A
6		A
7		A

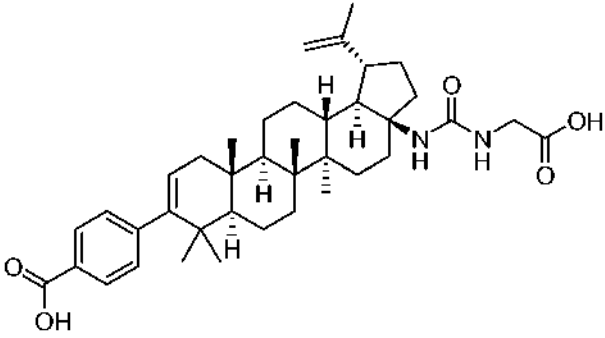
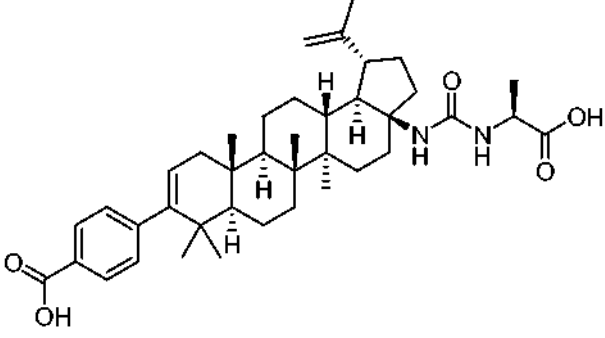
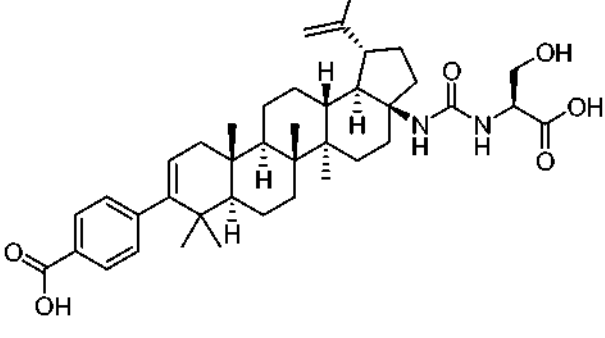
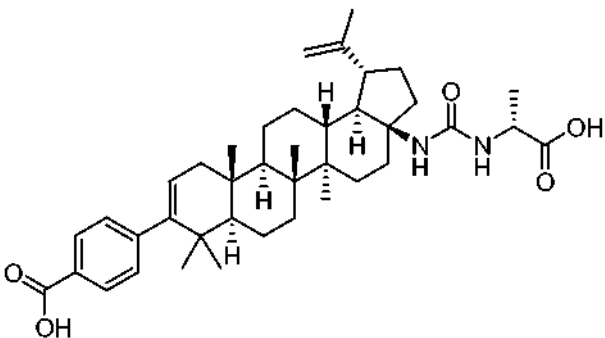
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
8		A
9		0,003
10		A
11		A

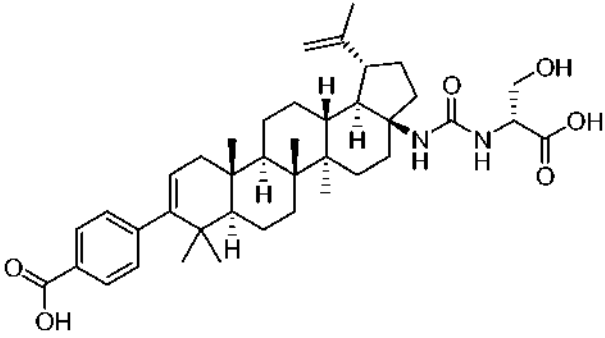
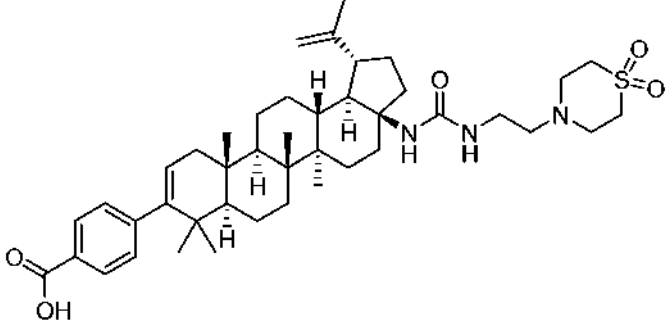
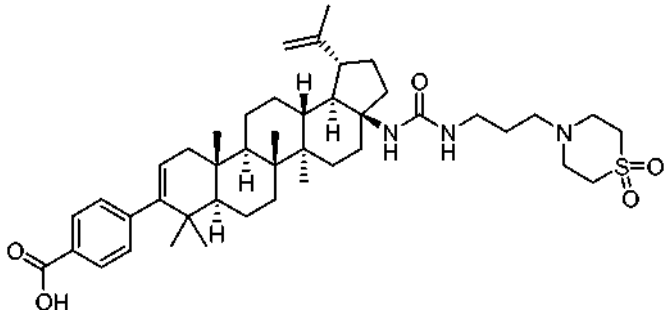
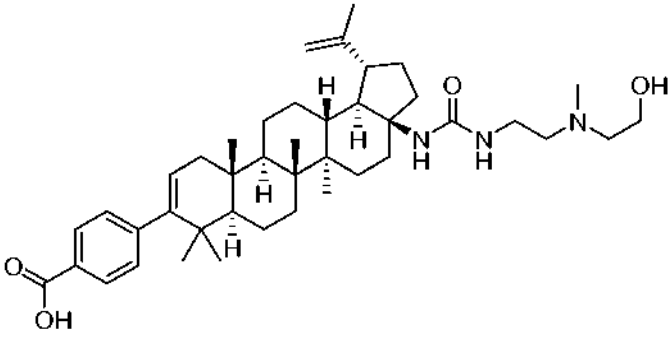
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
12		A
13		A
14		A
15		A

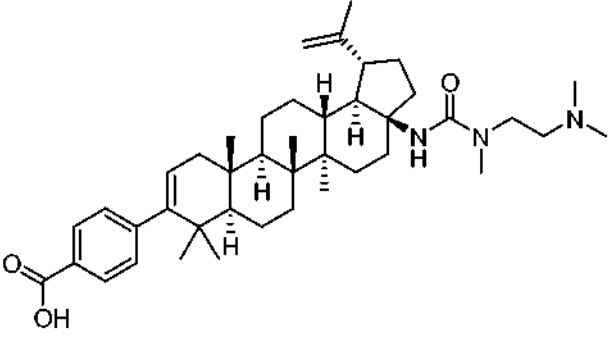
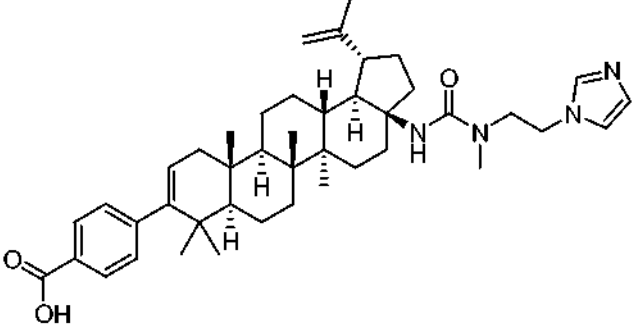
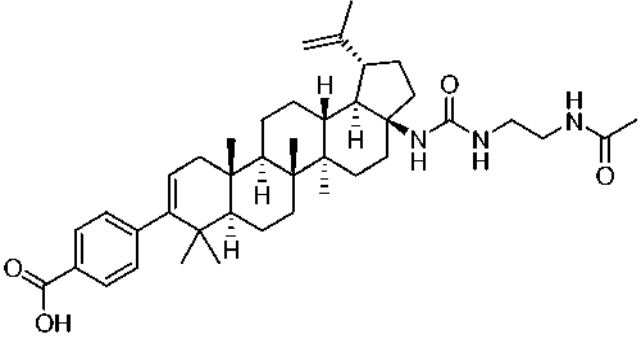
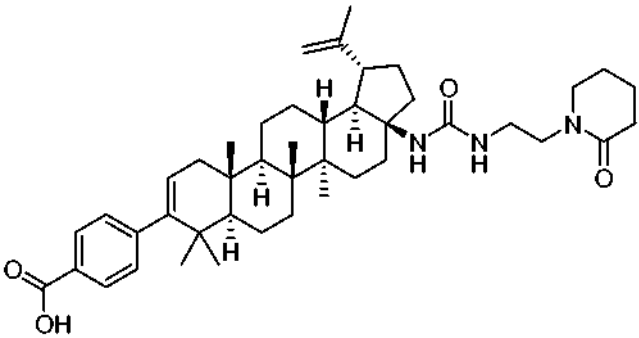
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
16		A
17		A
18		0,25
19		A

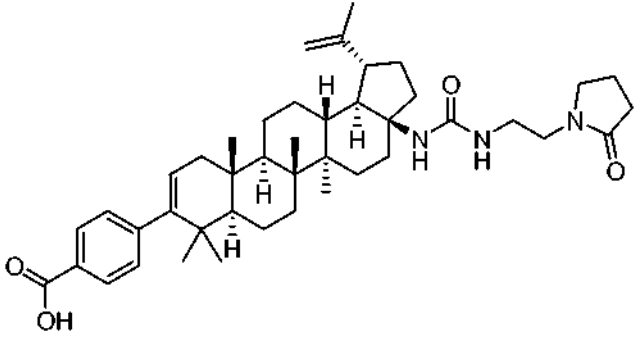
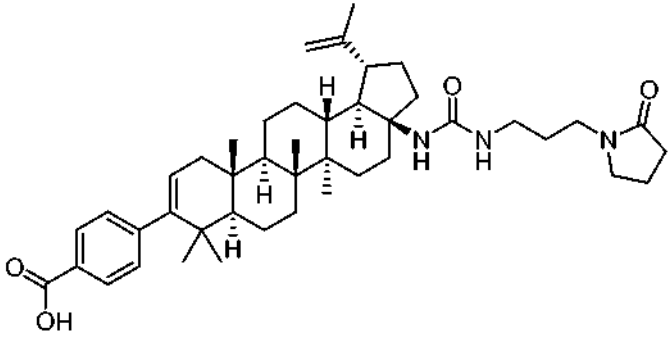
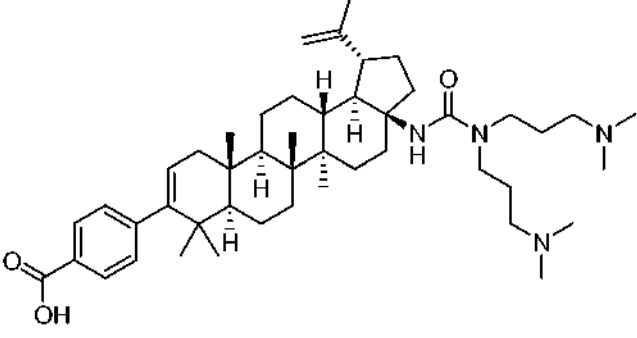
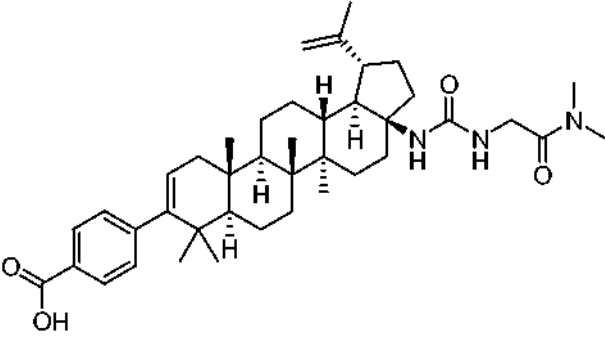
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
20		0,4
21		A
22		A
23		A

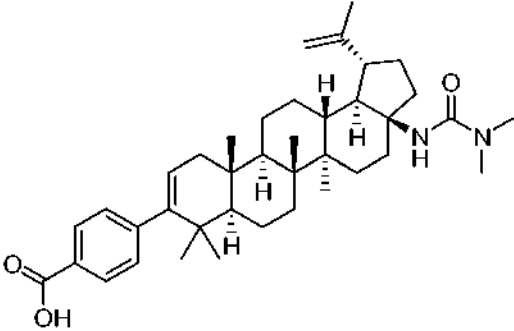
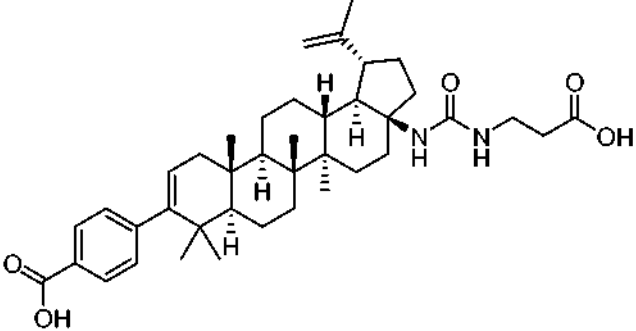
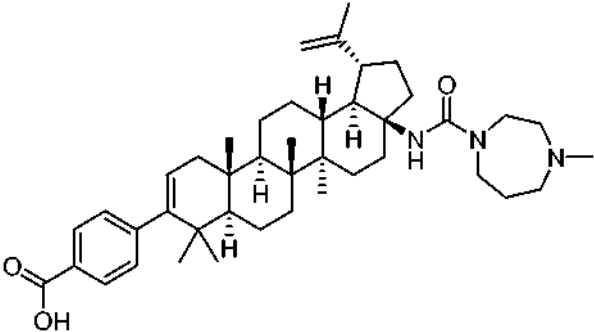
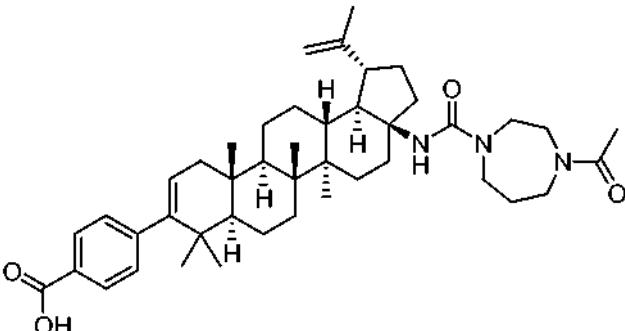
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
24		A
25		A
26		A
27		A

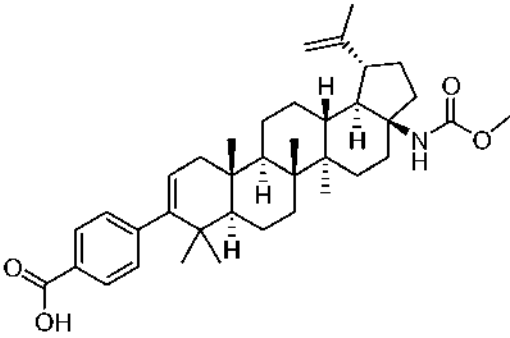
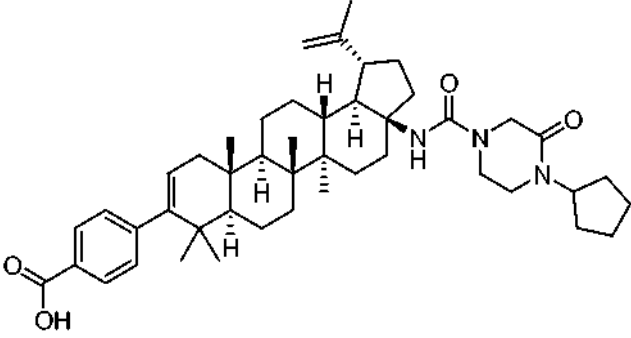
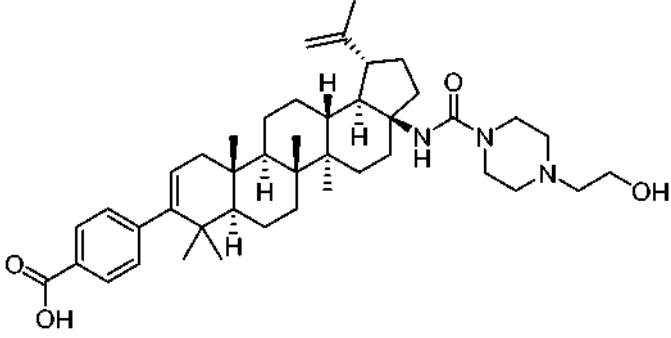
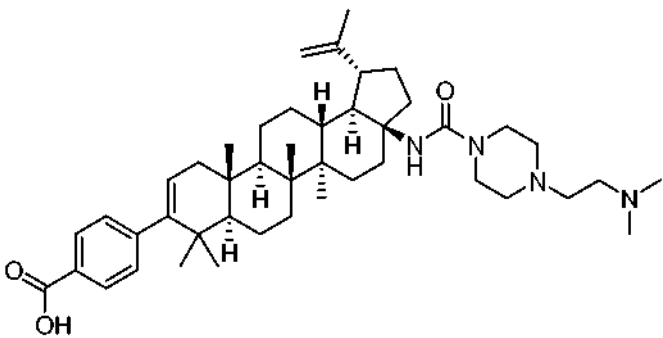
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
28		0,004
29		0,01
30		A
31		A

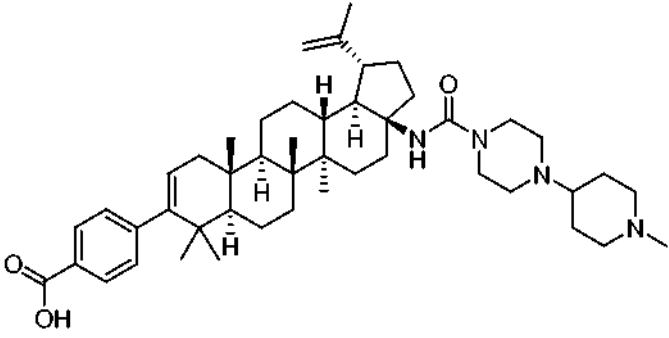
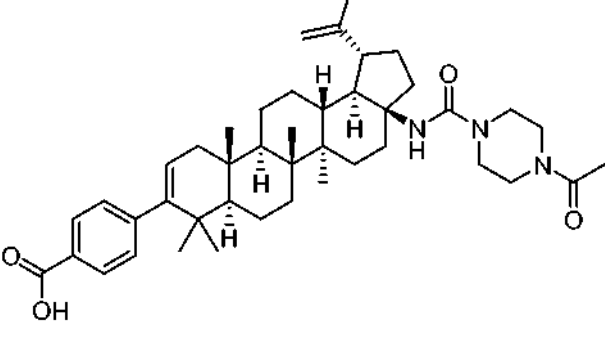
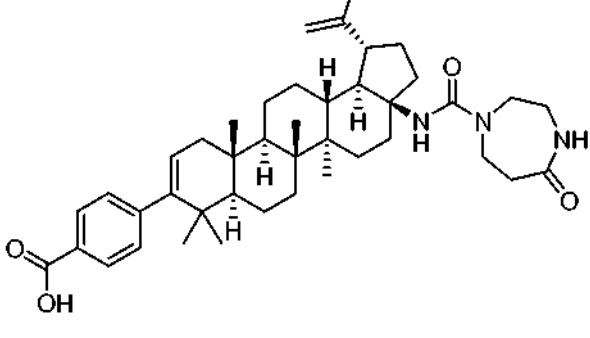
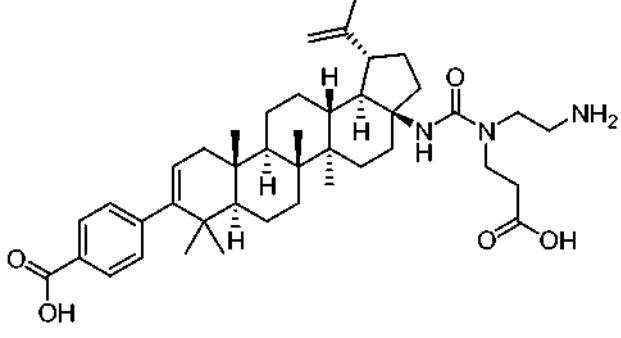
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
32		0,01
33		A
34		0,002
35		A

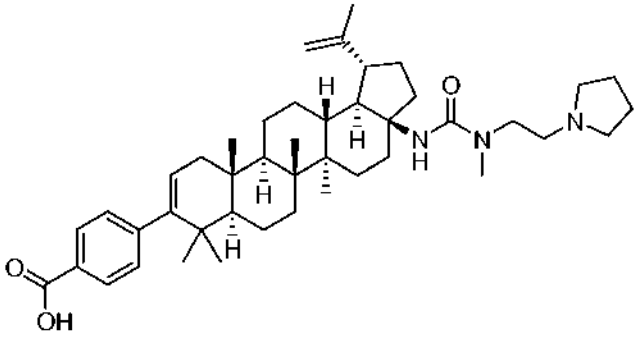
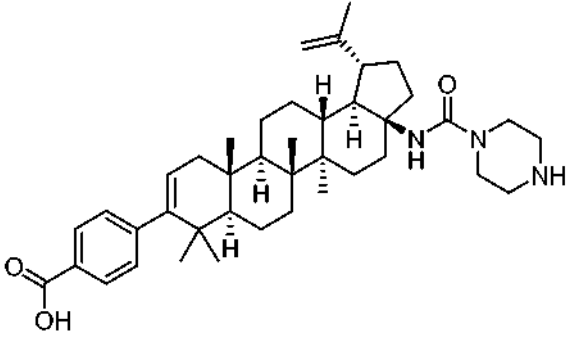
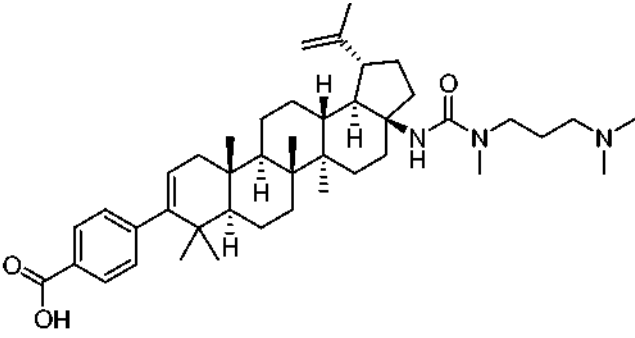
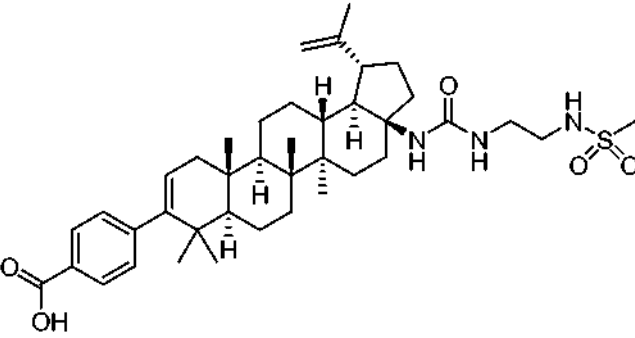
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
36		A
37		0,004
38		A
39		A

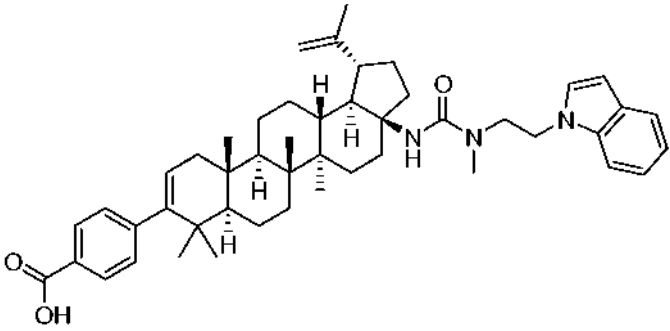
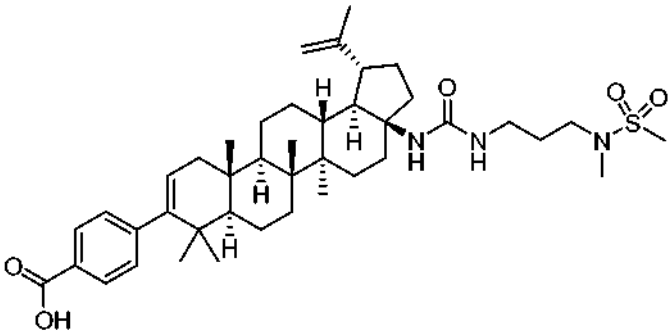
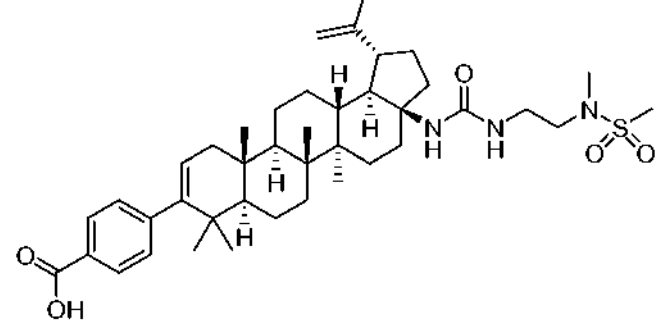
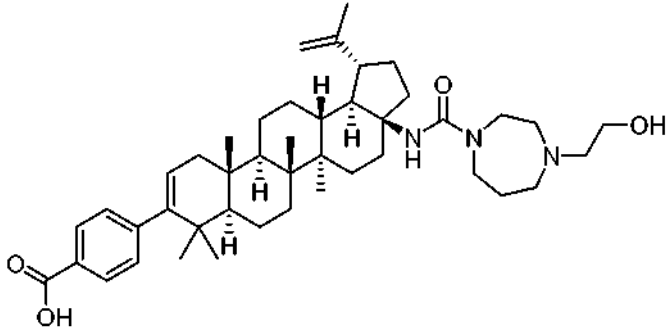
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
40		A
41		A
42		A
43		0,03

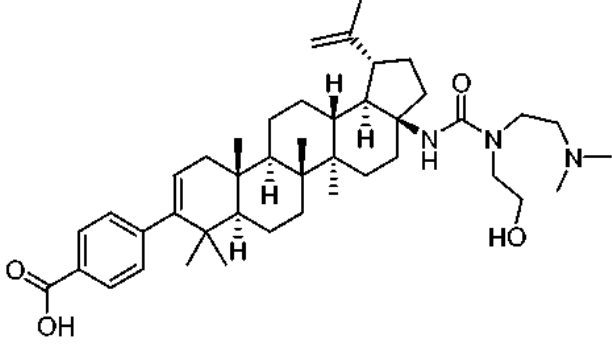
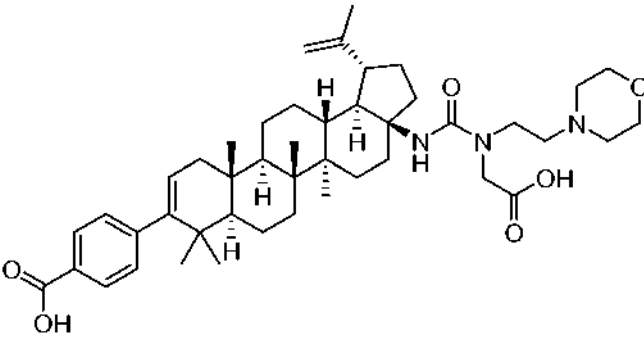
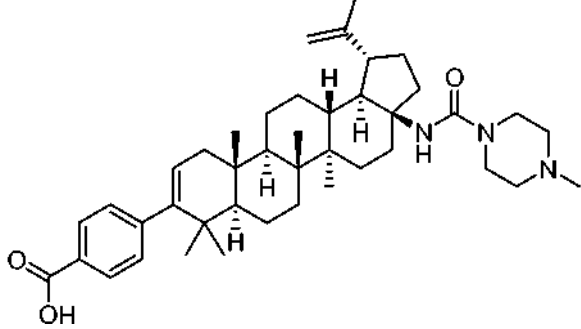
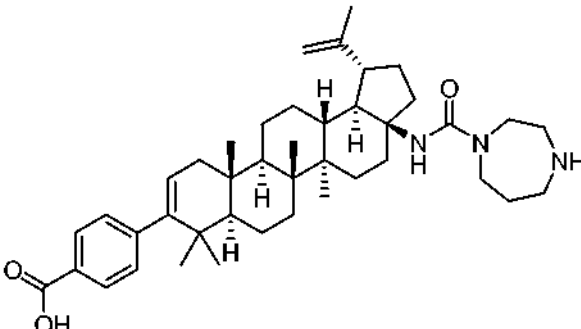
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
44		A
45		A
46		A
47		A

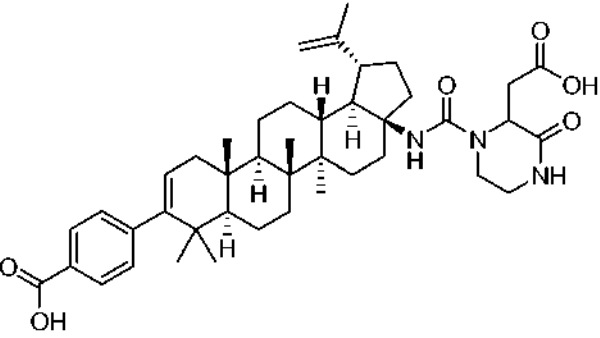
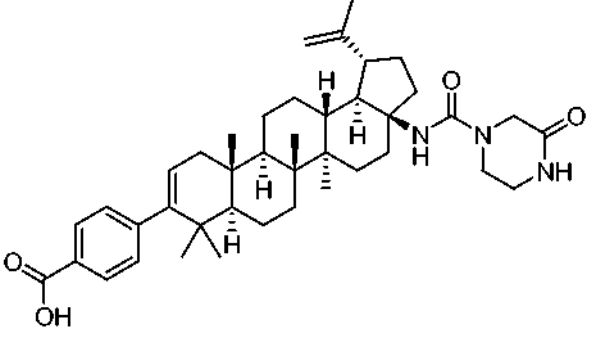
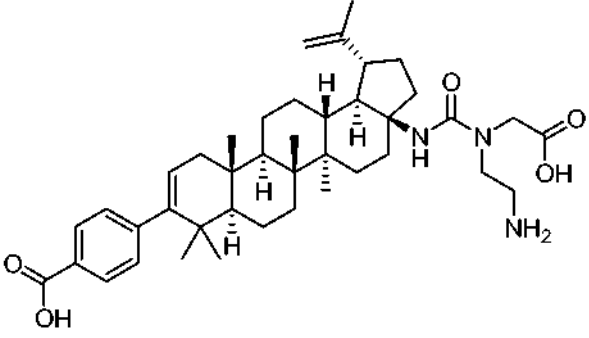
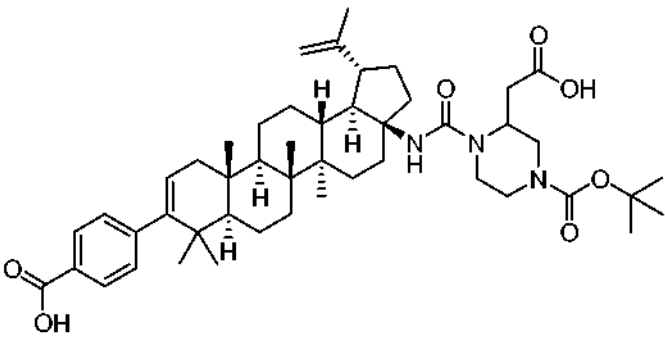
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
48		A
49		A
50		A
51		A

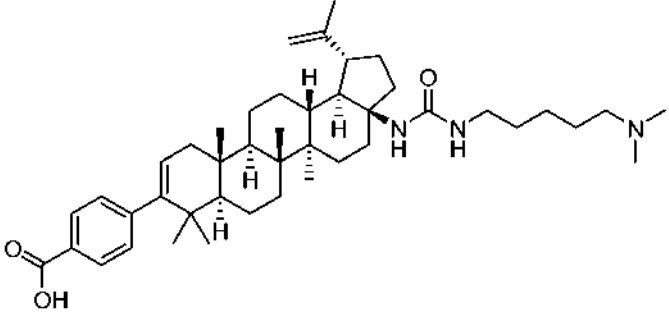
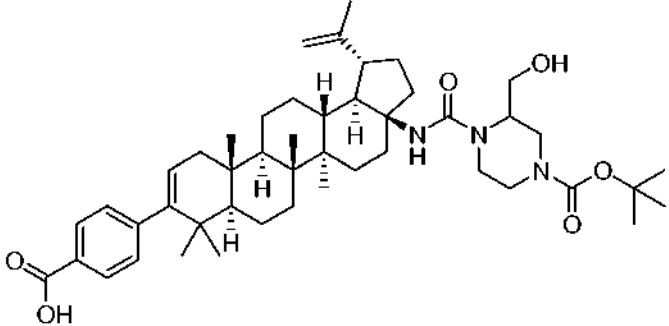
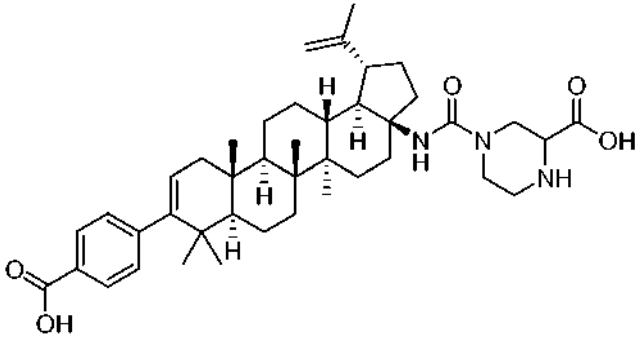
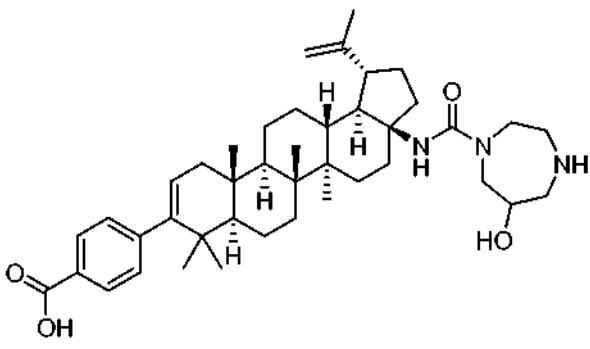
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
52		A
53		A
54		A
55		A

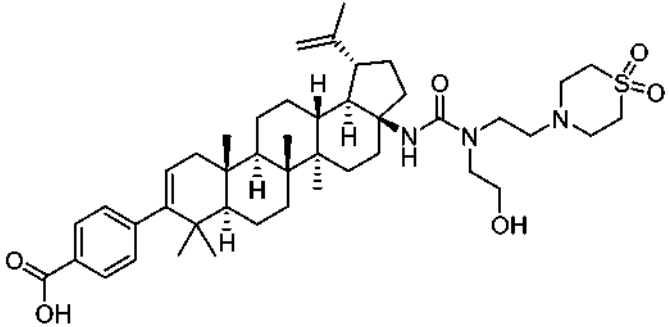
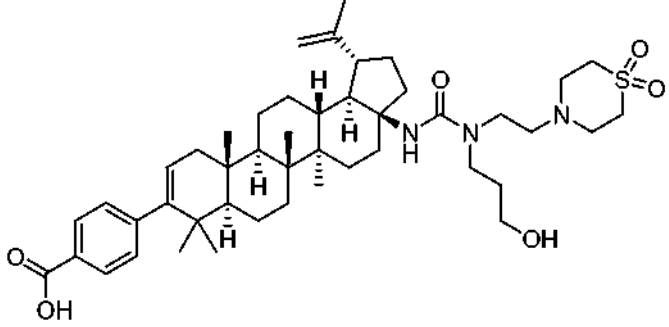
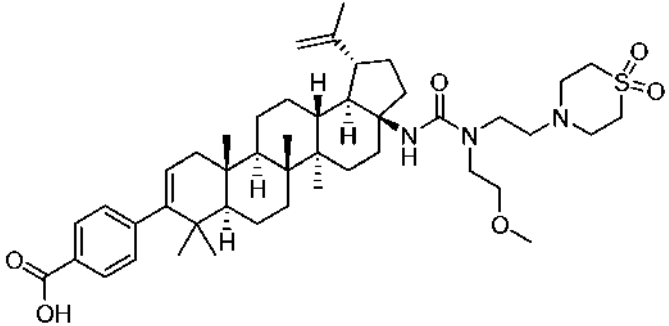
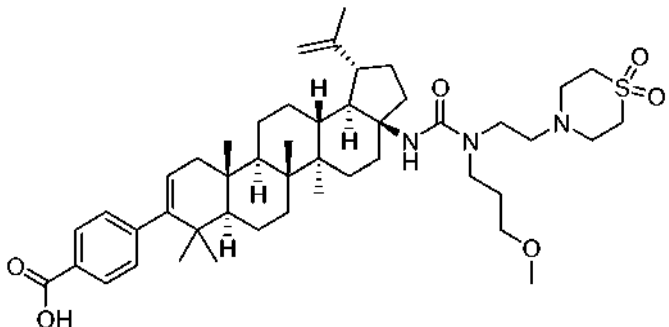
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
56		A
57		A
58		A
59		A

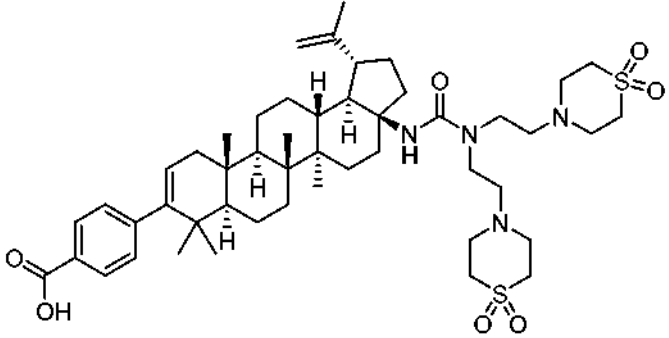
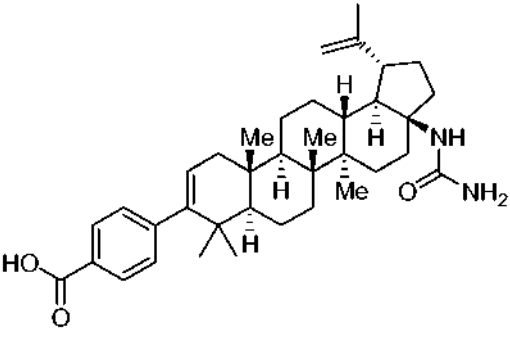
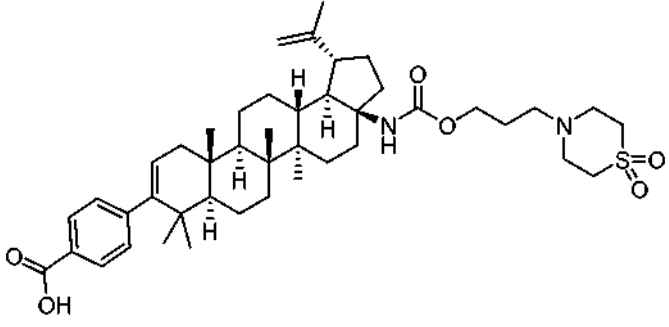
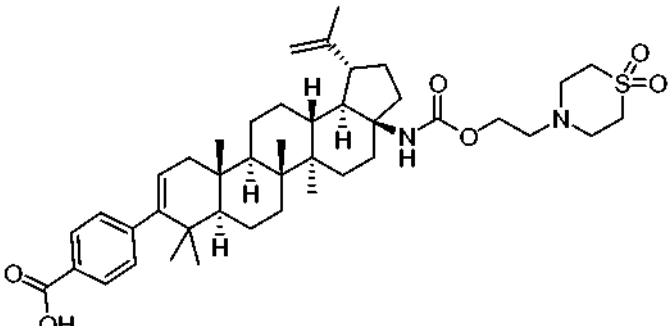
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
60		A
61		A
62		A
63		A
64		A

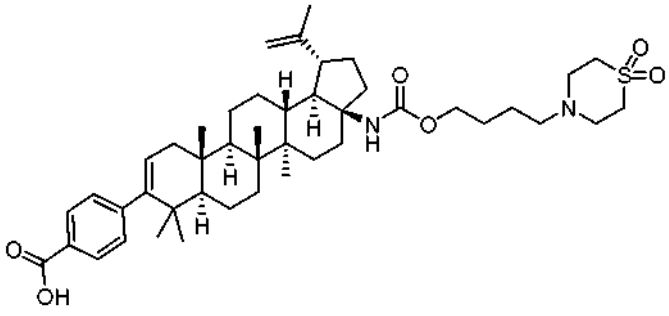
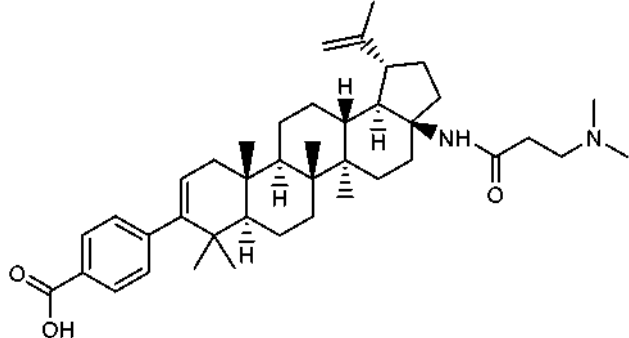
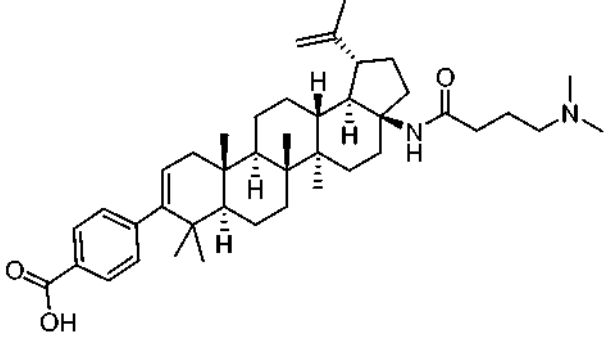
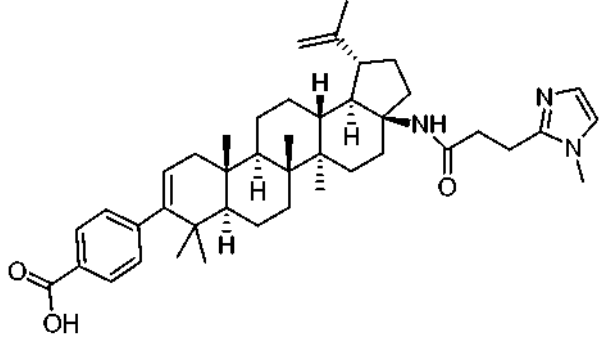
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
65		A
66		A
67		A
68		A

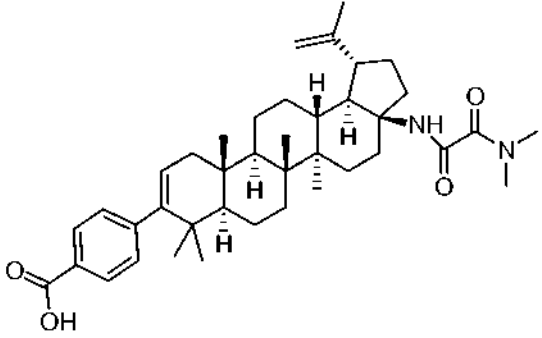
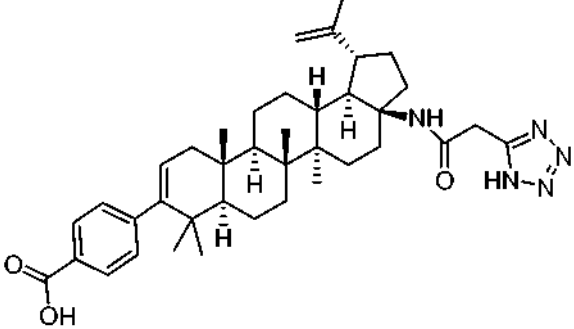
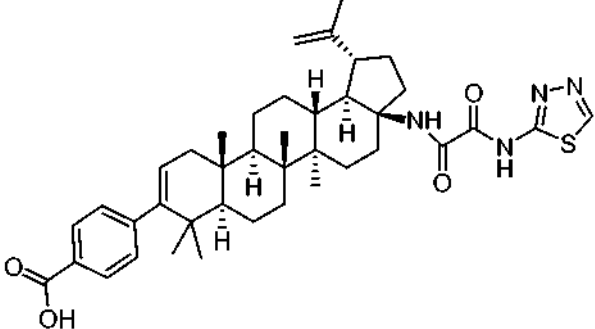
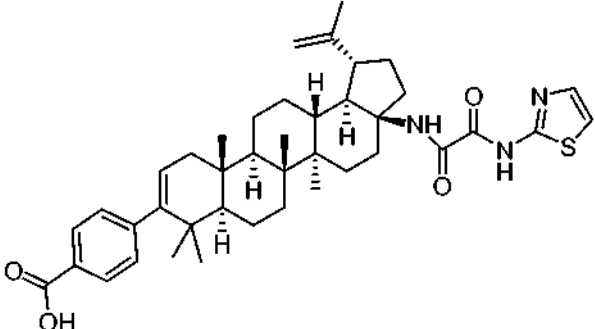
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
69		A
69-1		A
70		A
71		A

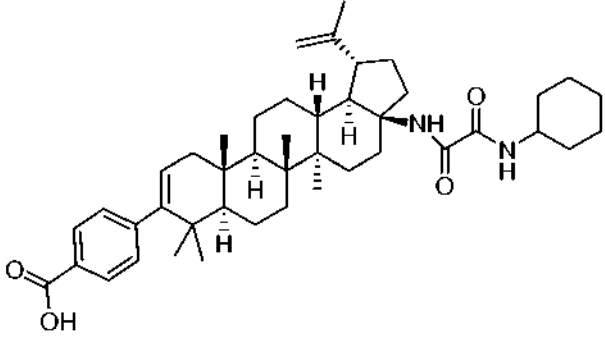
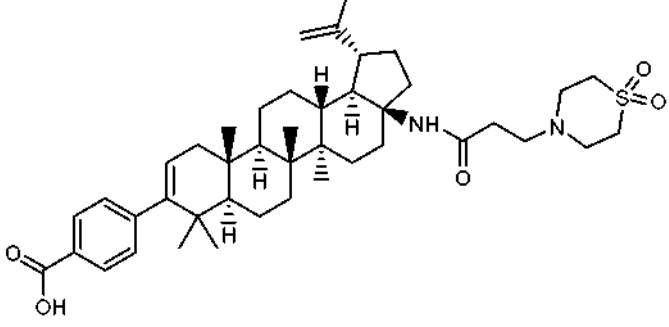
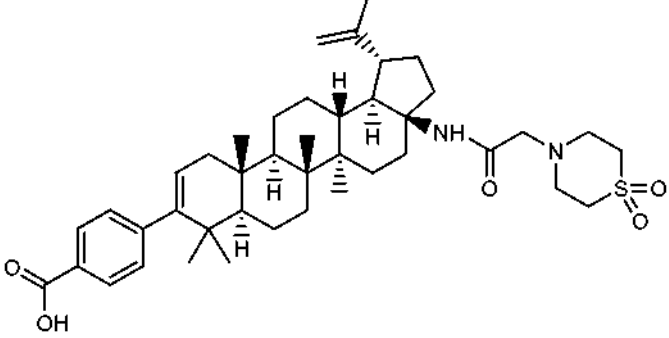
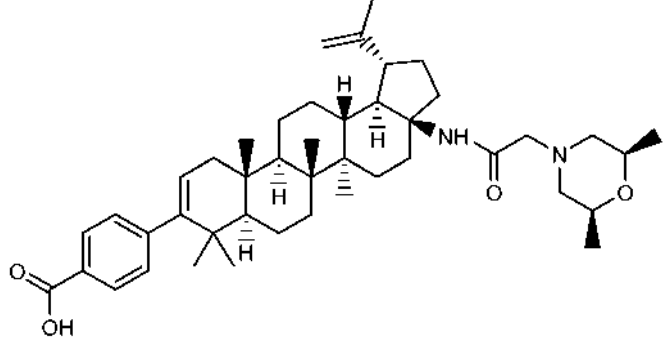
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
72		A
73		A
74		A
75		A

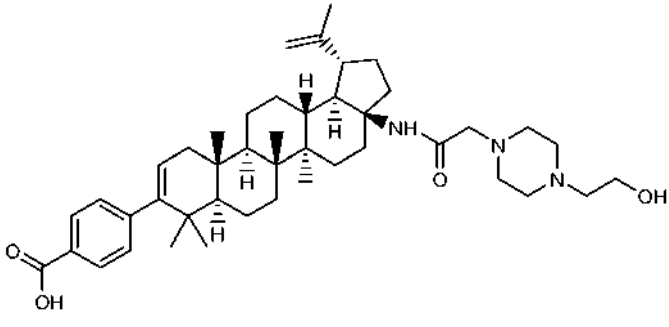
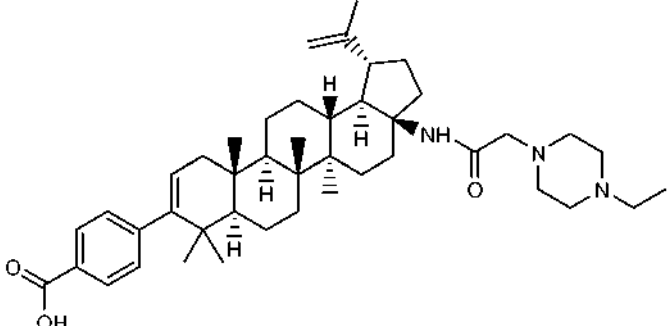
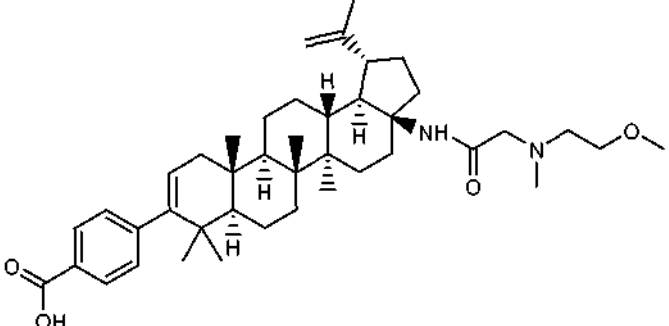
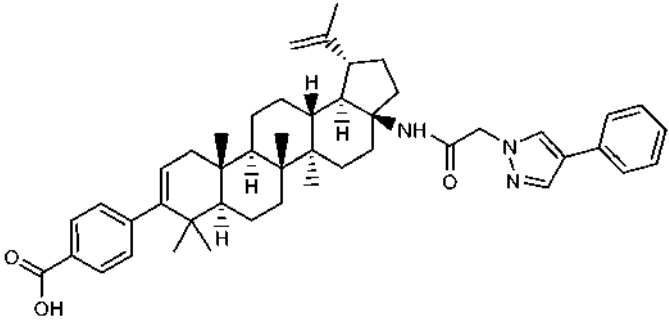
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
76	 <p>The structure shows a steroid-like core with a piperidine ring fused to the D-ring. It features a carboxylic acid group at the C-14 position, a dimethylamino group at the C-17 position, and a methyl group at the C-13 position. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.</p>	A
77	 <p>The structure is similar to Example 76 but features a 1,2,4-triazole ring system attached to the C-17 position via a methylene group. The rest of the steroid core and C-14 carboxylic acid group are identical.</p>	A
78	 <p>The structure is similar to Example 76 but features a 1,2,4-thiazole ring system attached to the C-17 position via a methylene group. The rest of the steroid core and C-14 carboxylic acid group are identical.</p>	A
79	 <p>The structure is similar to Example 76 but features a thiazole ring system attached to the C-17 position via a methylene group. The rest of the steroid core and C-14 carboxylic acid group are identical.</p>	A

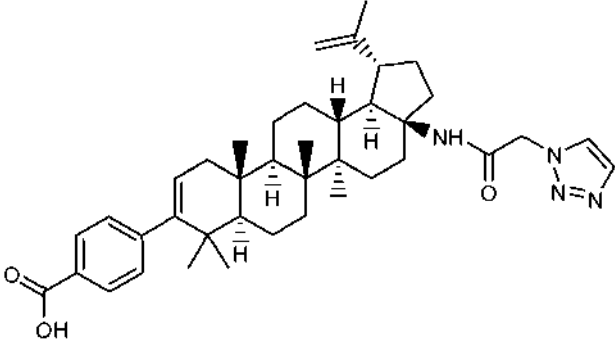
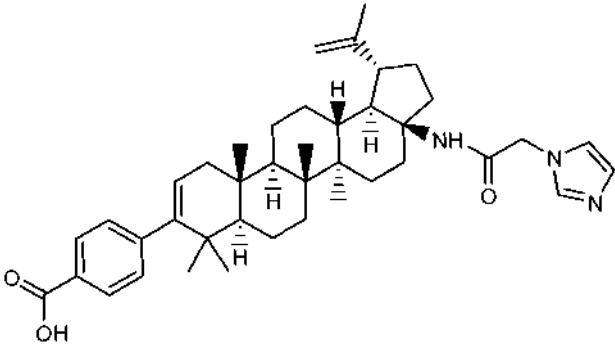
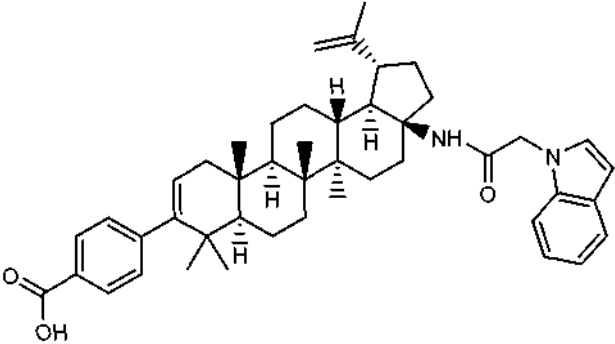
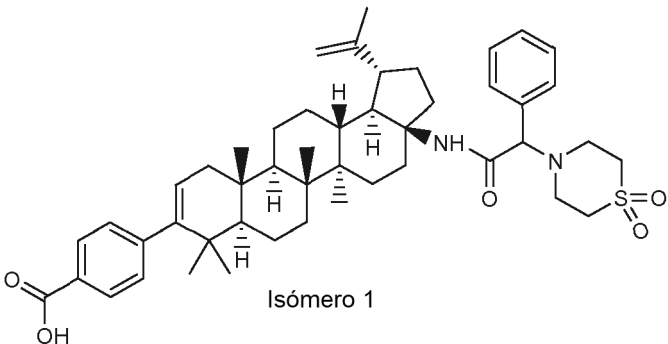
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
80		0,11
81		A
82		A
83		A

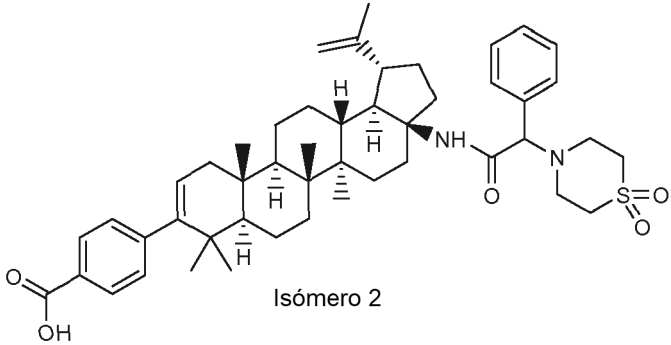
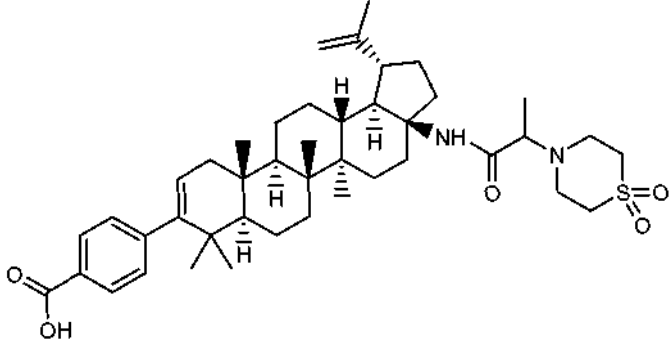
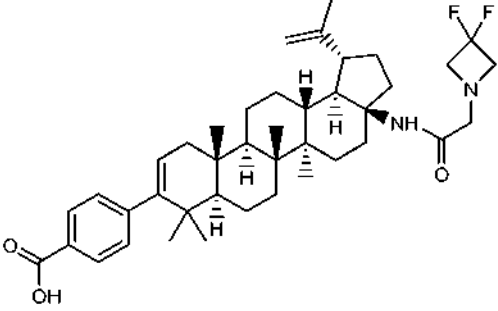
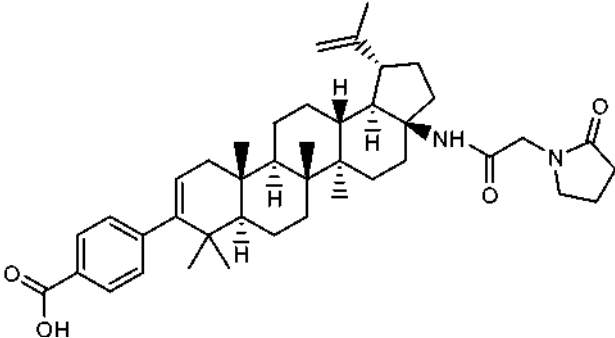
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
84		A
85		A
86		A
87		A

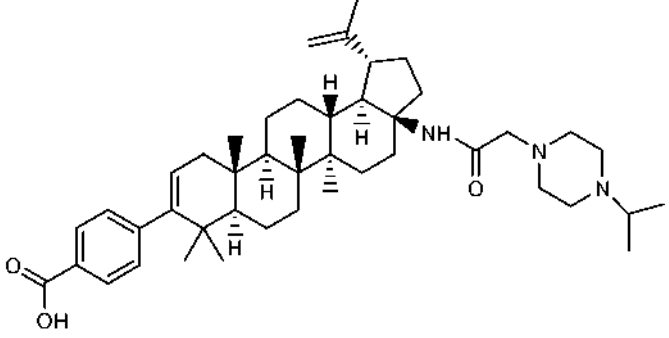
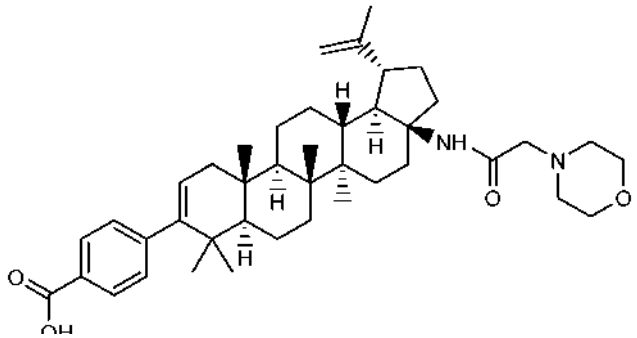
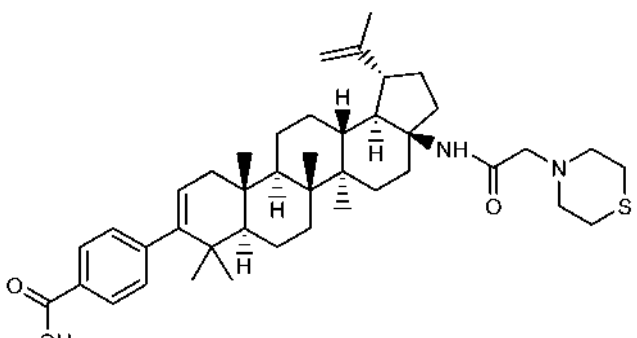
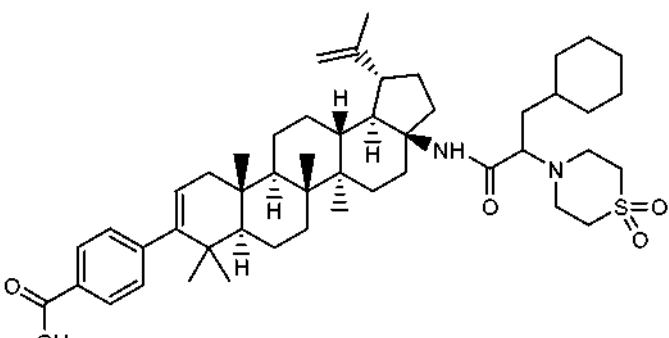
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
88		A
89		A
90		0,02
91	 <p style="text-align: center;">Isómero 1</p>	A

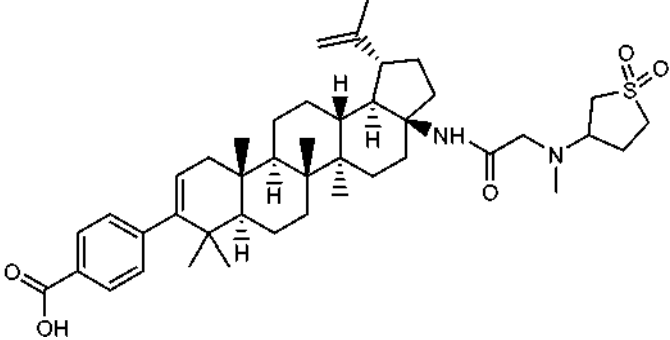
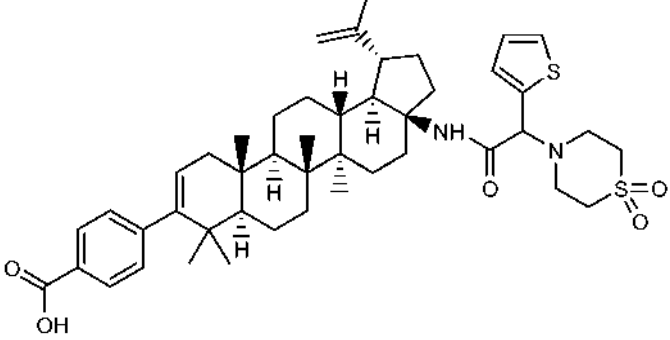
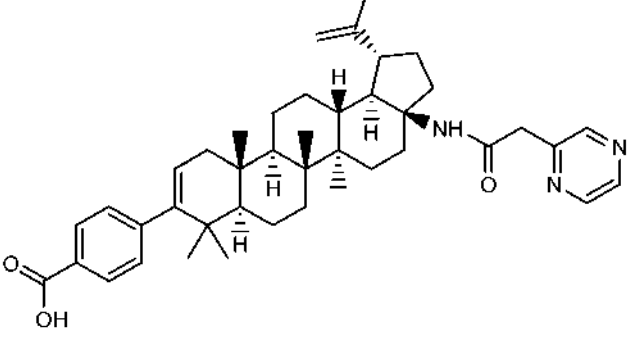
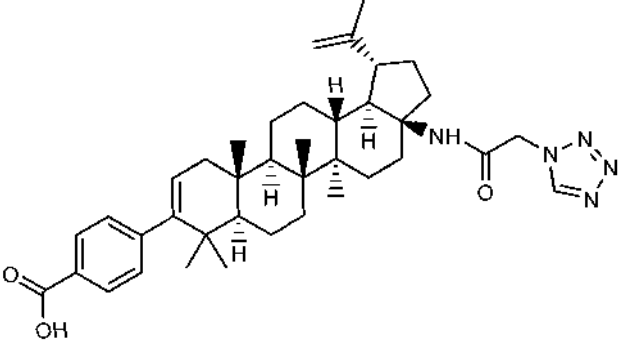
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
92	 <p style="text-align: center;">Isómero 2</p>	A
93		A
94		A
95		A

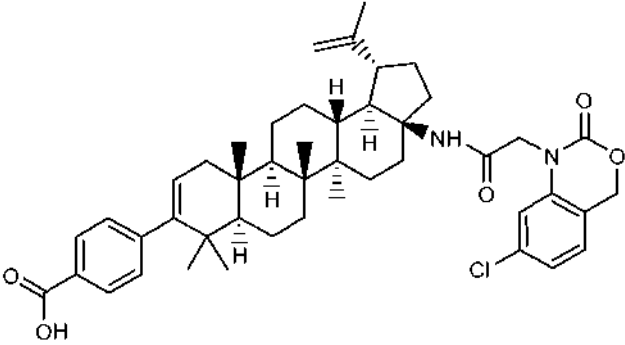
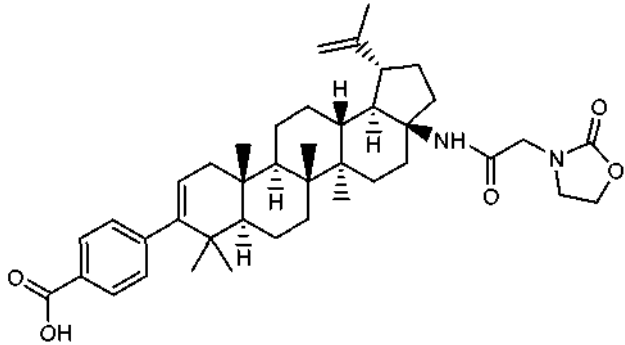
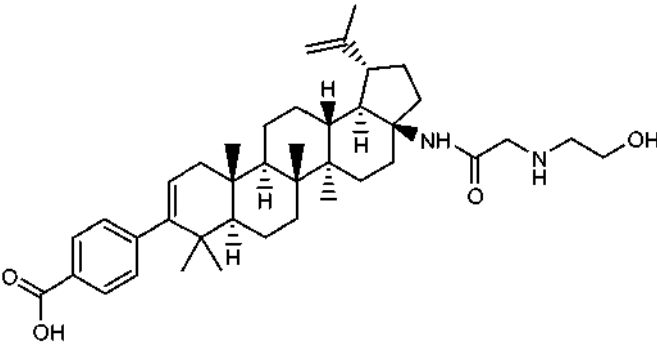
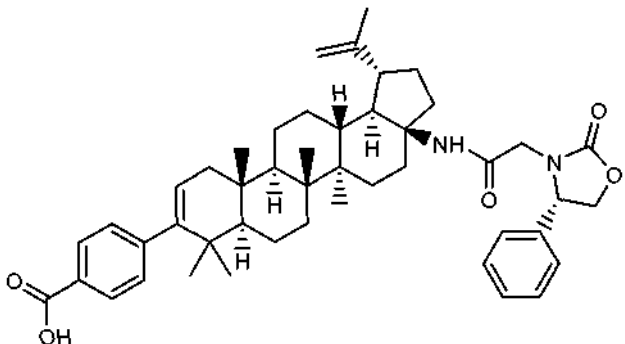
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
96		A
97		A
98		A
99		A

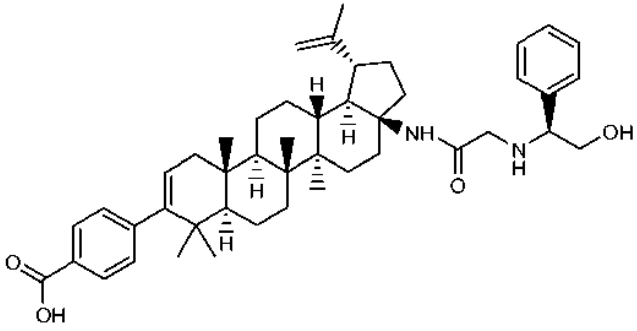
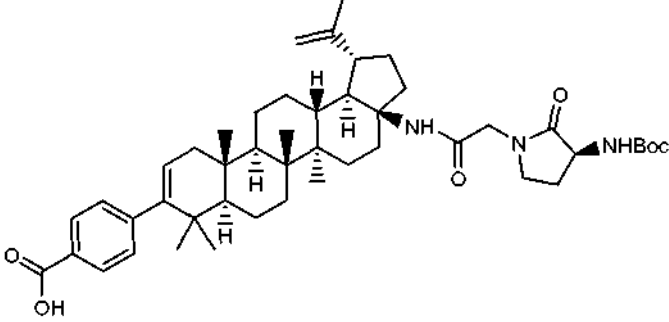
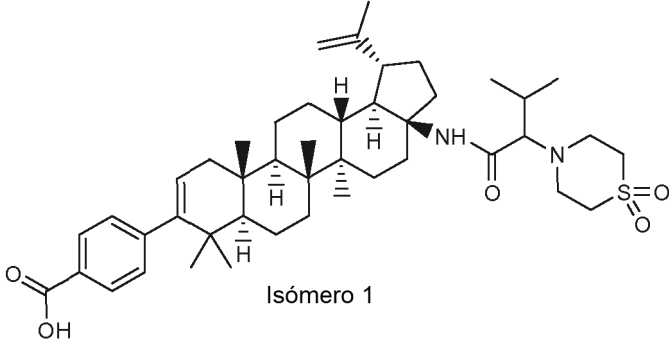
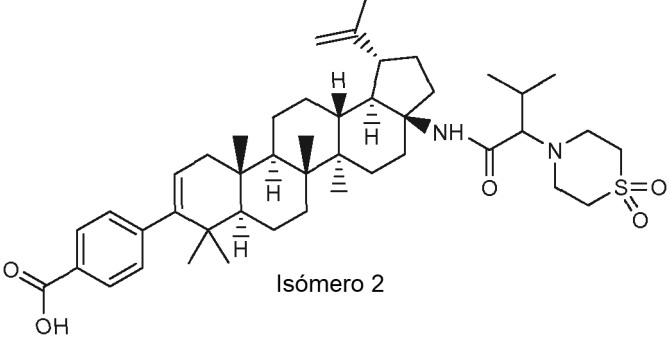
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
100		A
101		A
102		A
103		A

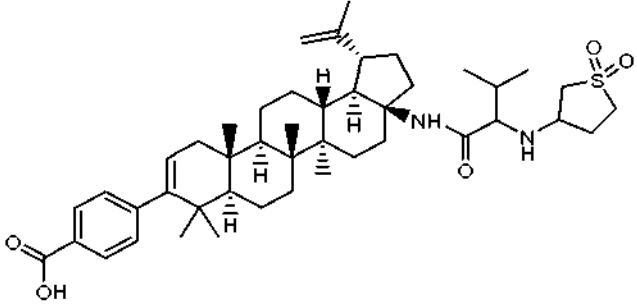
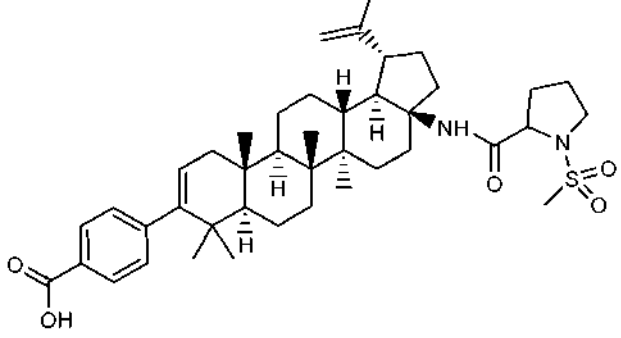
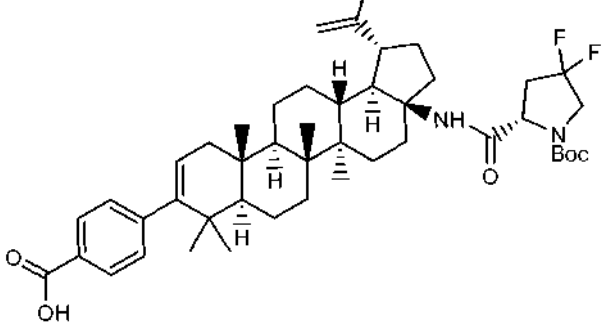
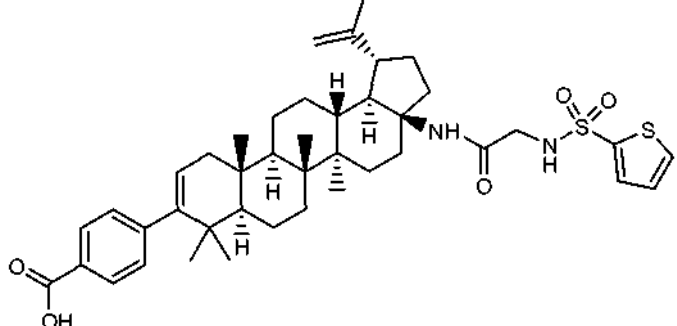
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
104		A
105		A
106		A
107		A

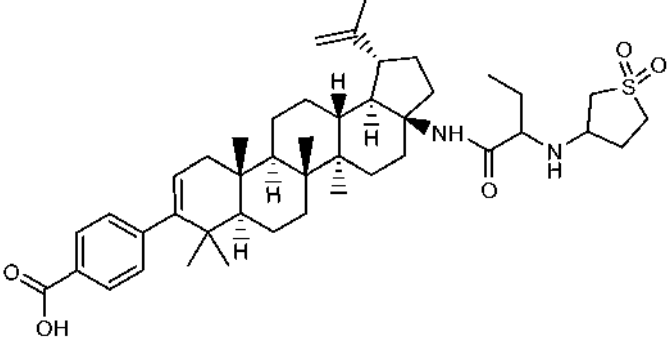
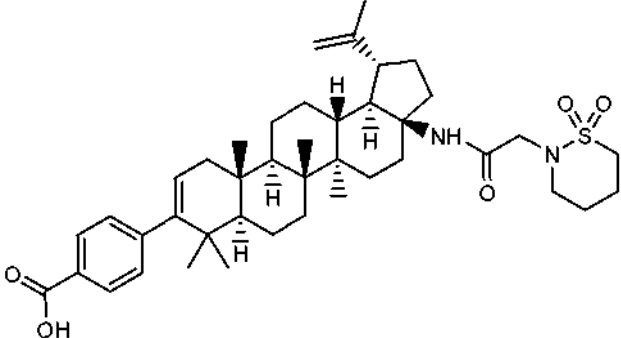
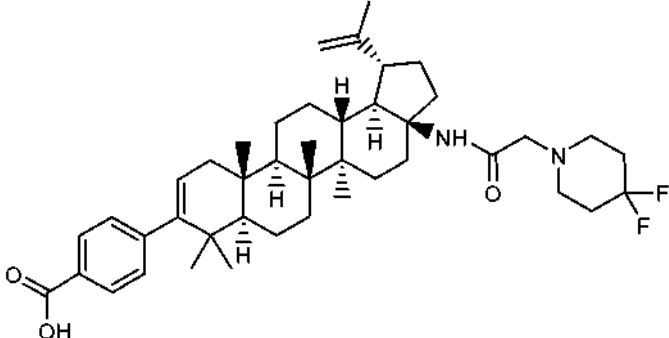
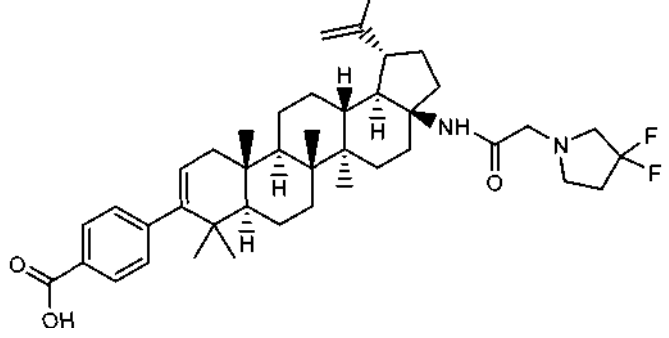
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
108		A
109		A
110	 <p data-bbox="782 1361 893 1395">Isómero 1</p>	A
111	 <p data-bbox="782 1742 893 1776">Isómero 2</p>	A

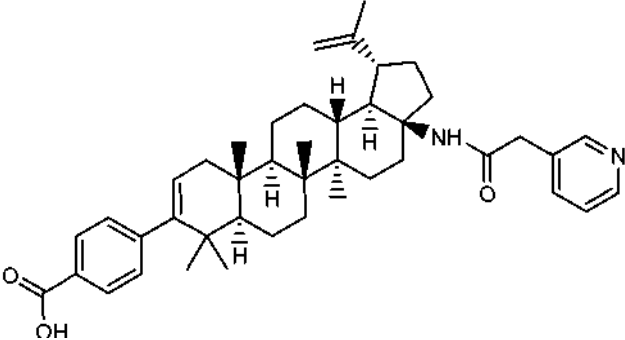
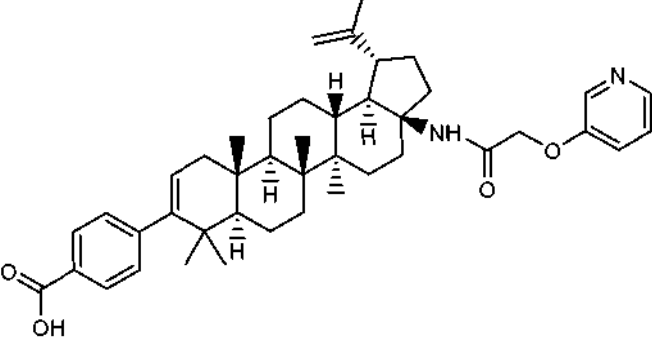
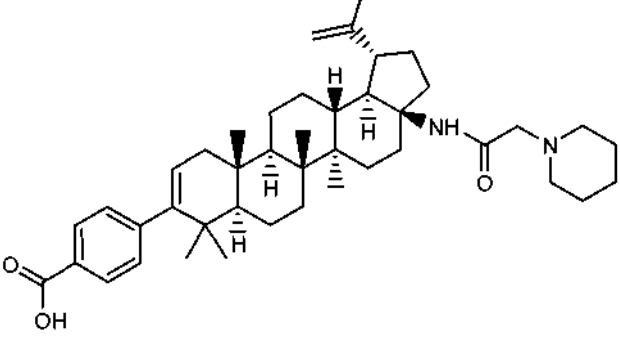
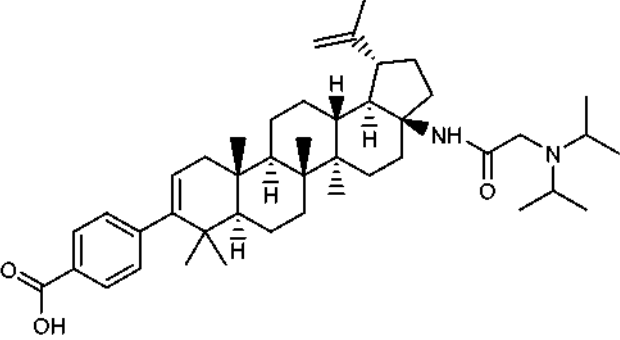
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
112		A
113		A
114		A
115		A

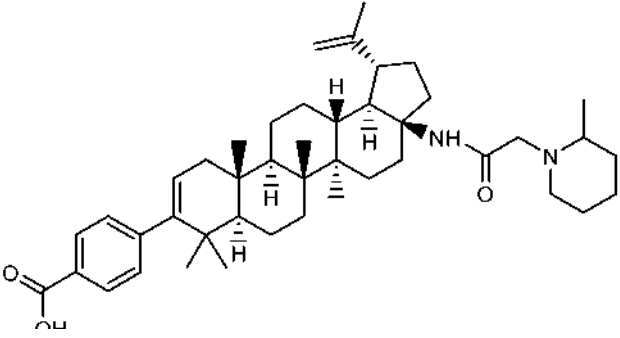
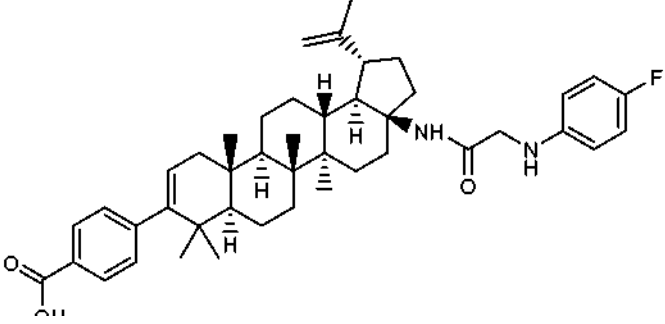
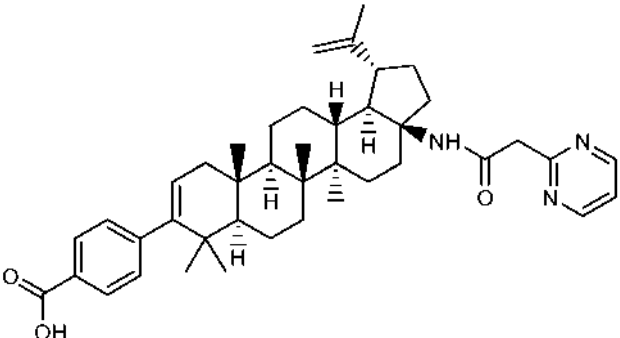
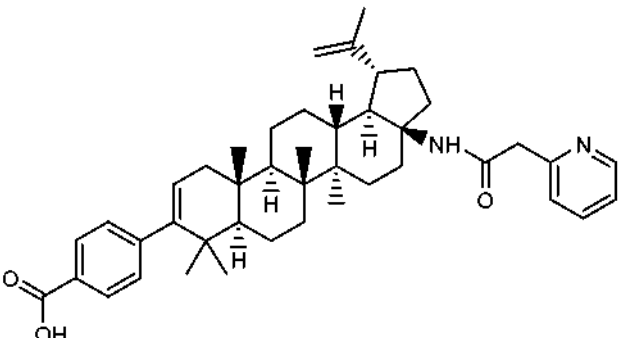
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
116		A
117		A
118		A
119		A

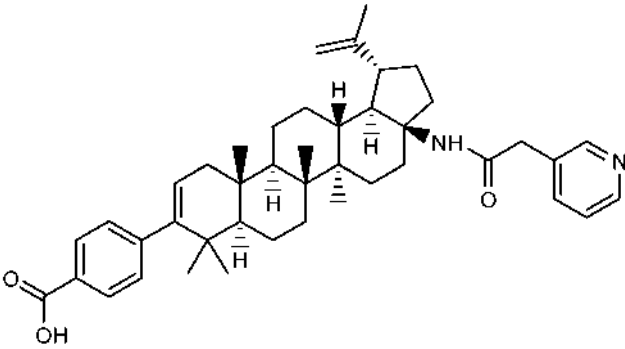
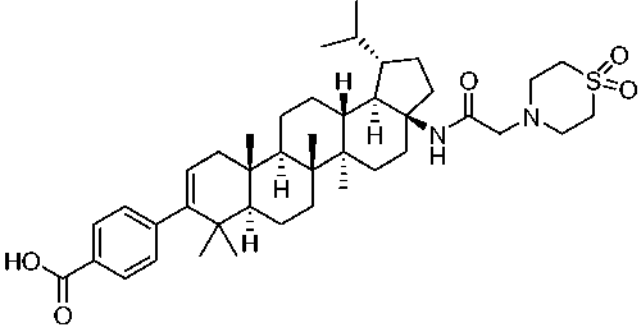
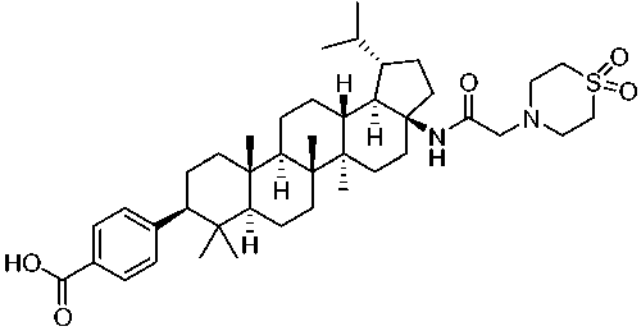
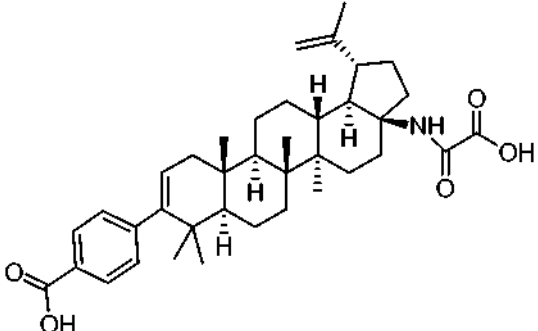
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
120		A
121		A
122		A
123		A

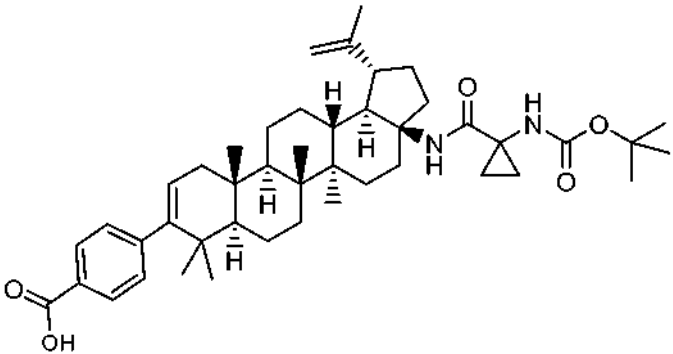
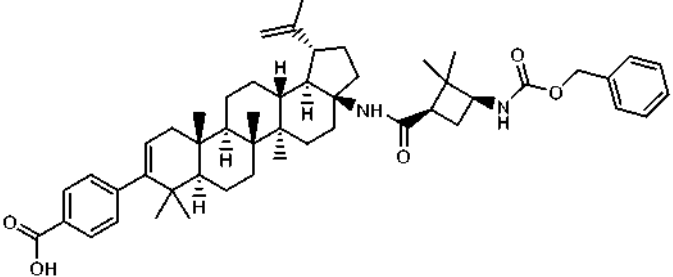
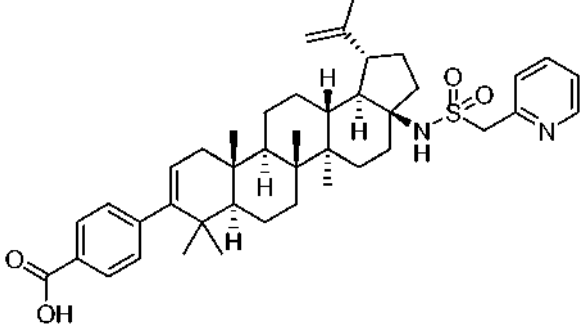
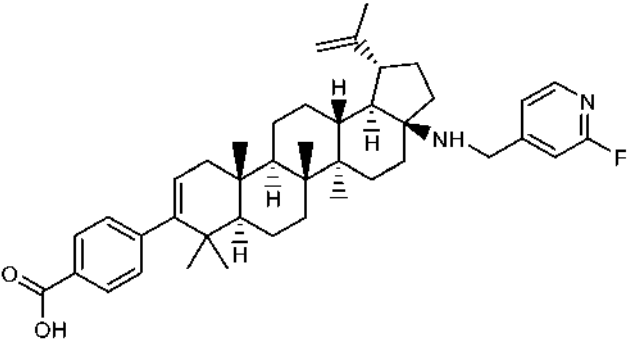
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
124		A
125		A
126		A
127		A

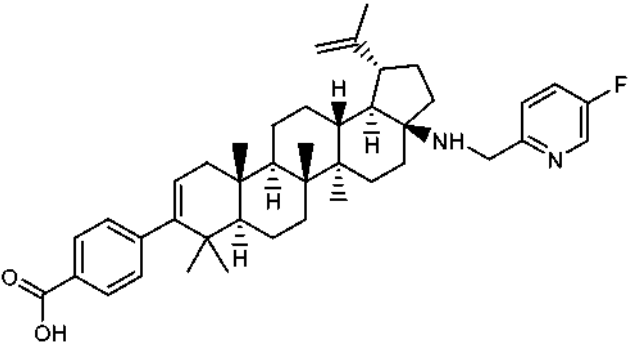
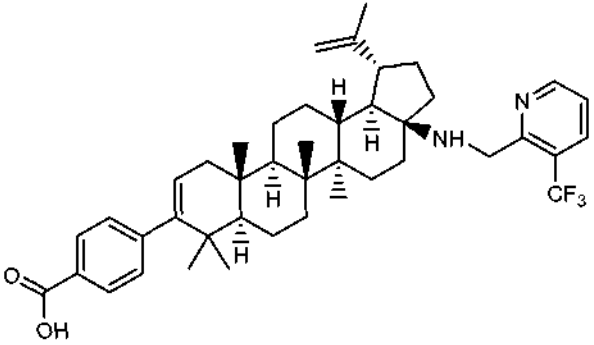
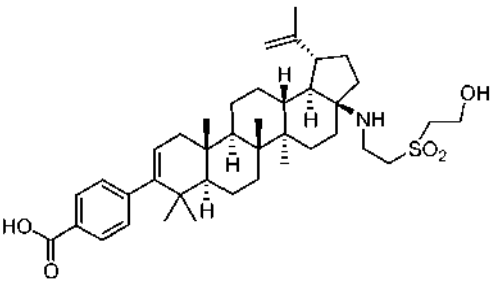
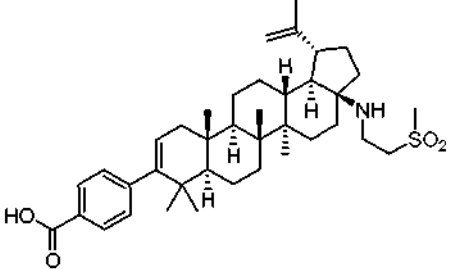
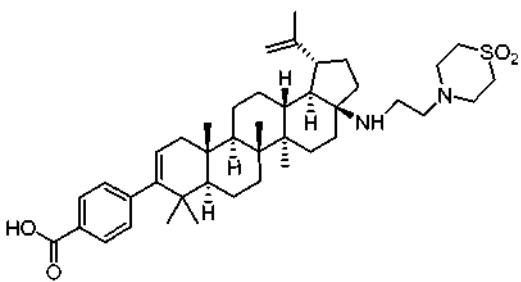
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
128		A
129		A
130		A
130-1		B

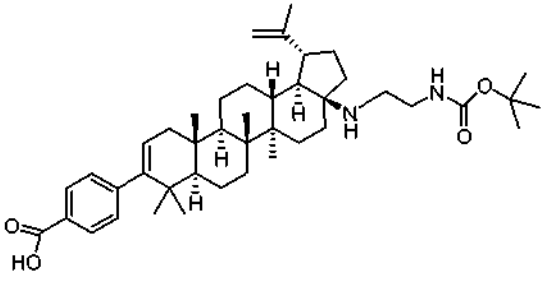
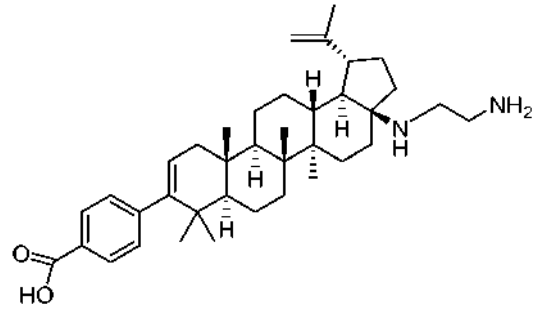
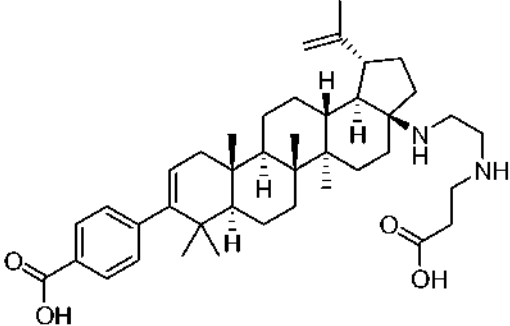
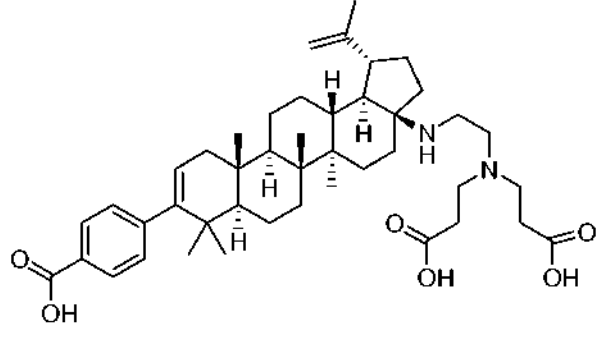
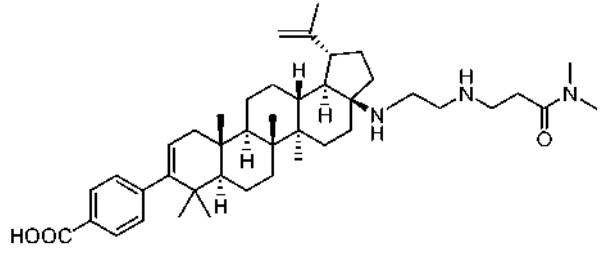
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
130-2		A
130-3		A
131		A
132		A

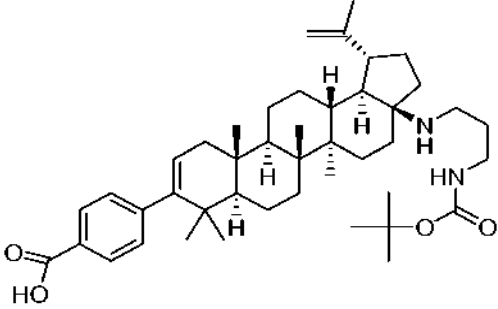
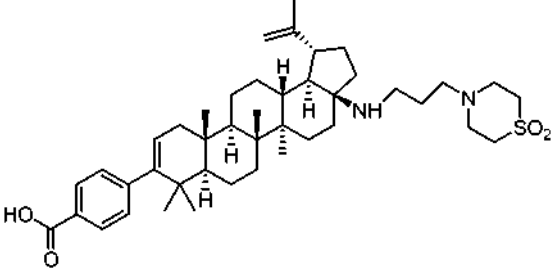
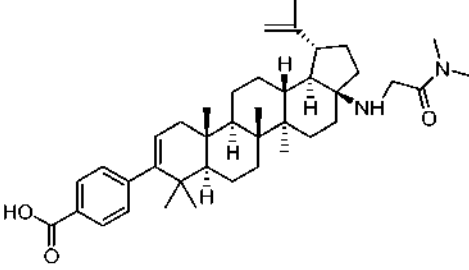
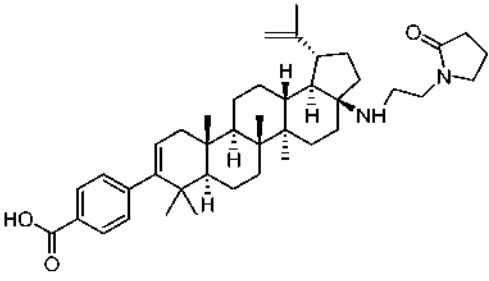
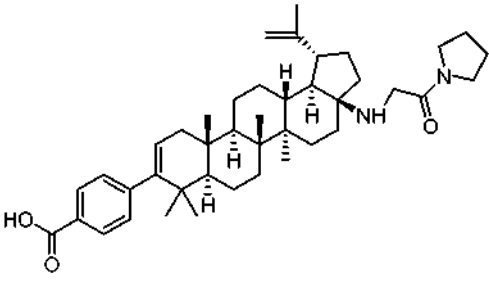
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
133		0.03
134		0.10
135		A
136		A
137		A

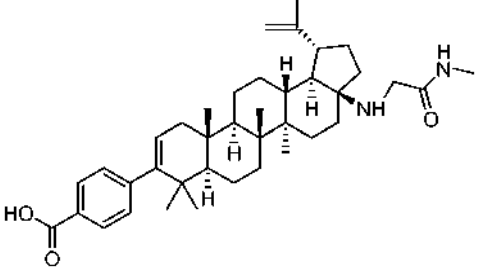
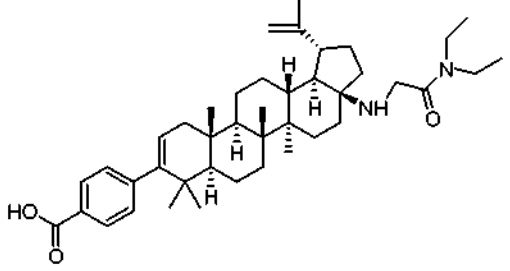
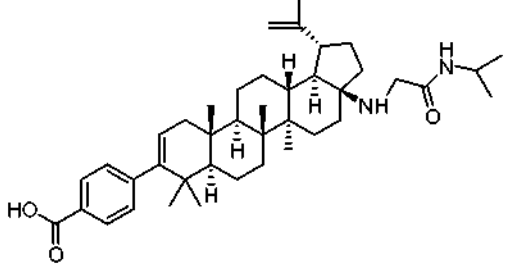
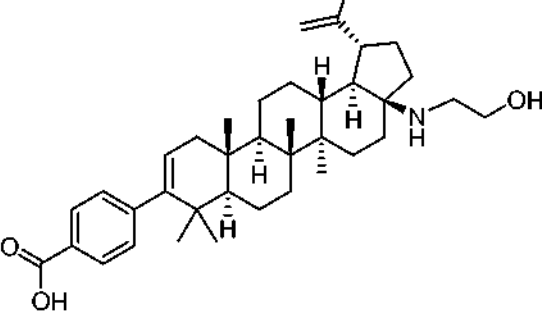
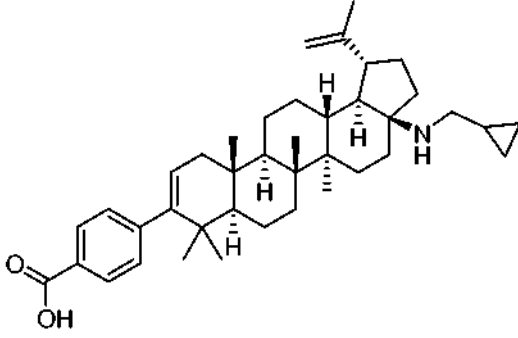
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
138		A
139		A
140		0,009
141		A
142		A

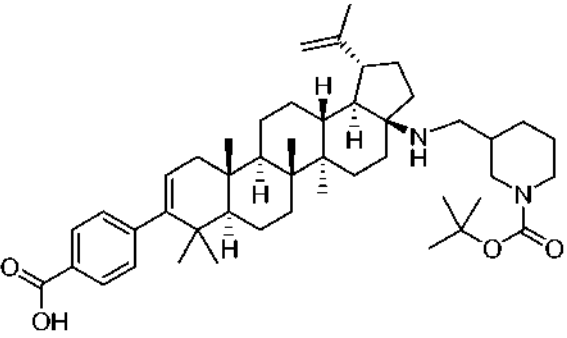
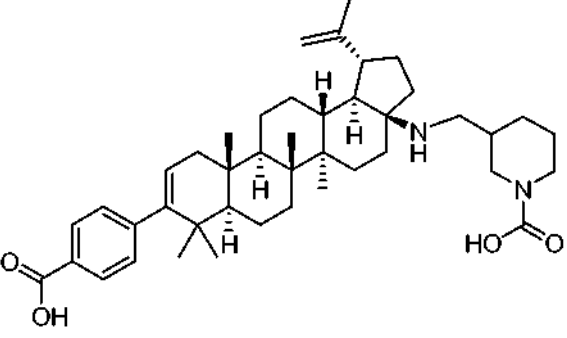
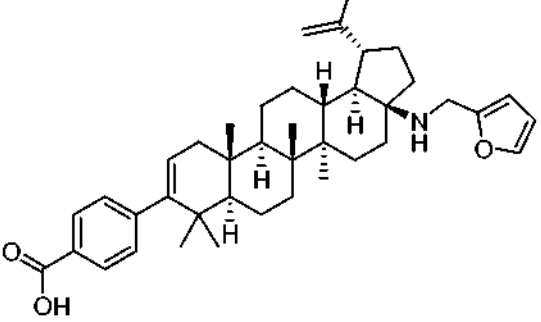
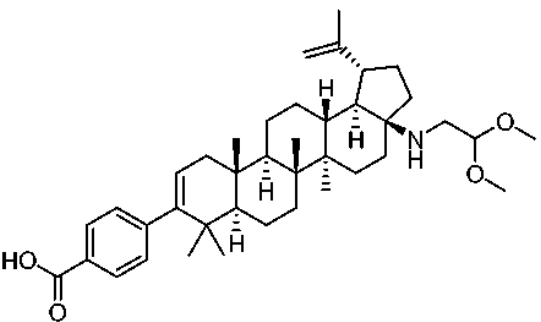
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
143		A
144		A
145		A
146		A
147		A

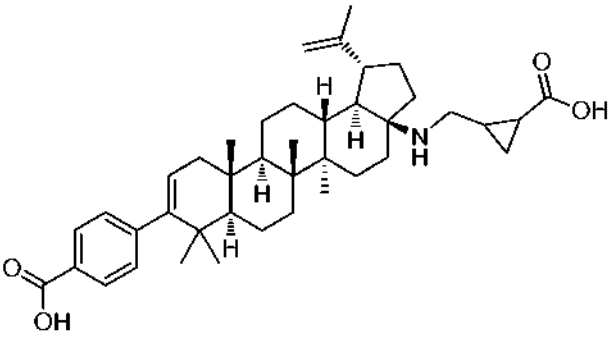
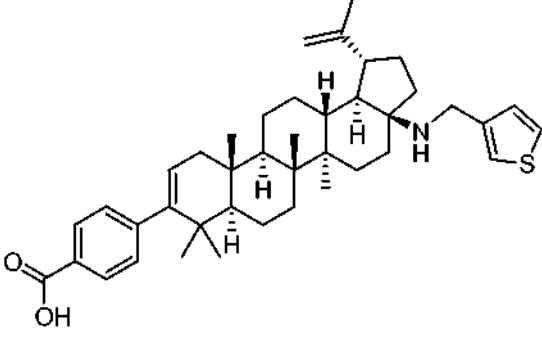
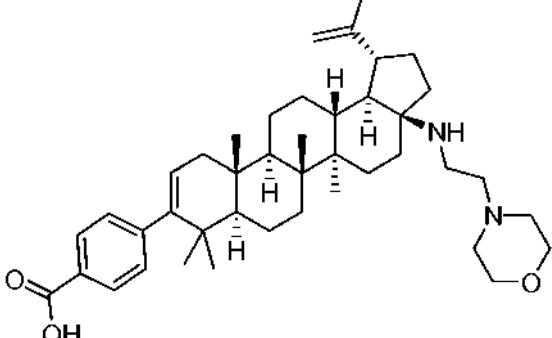
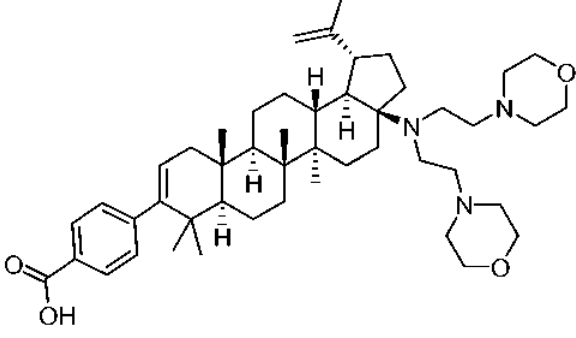
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
148		A
149		A
150		A
151		A
152		A

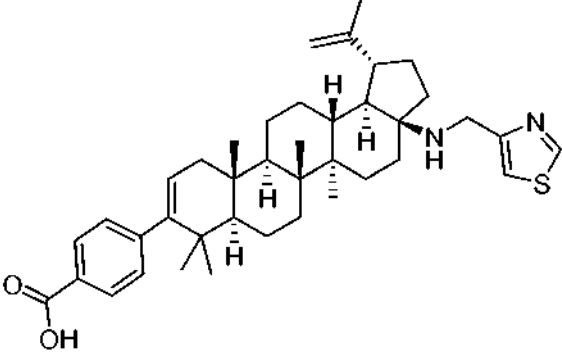
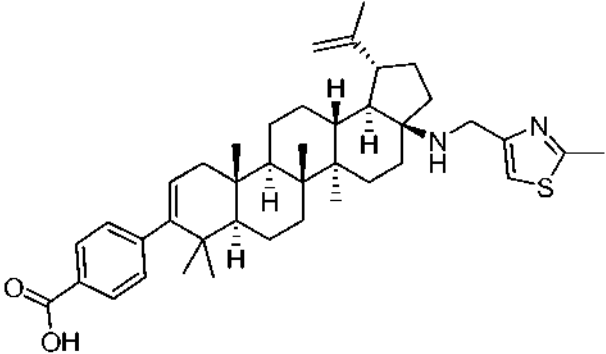
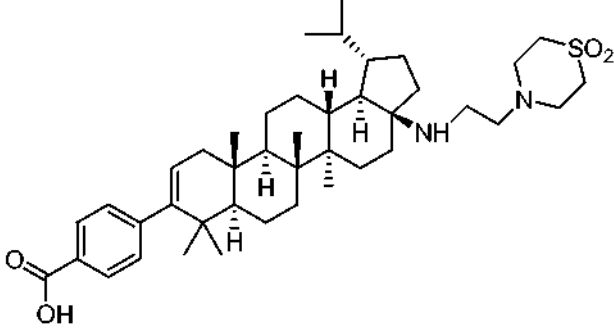
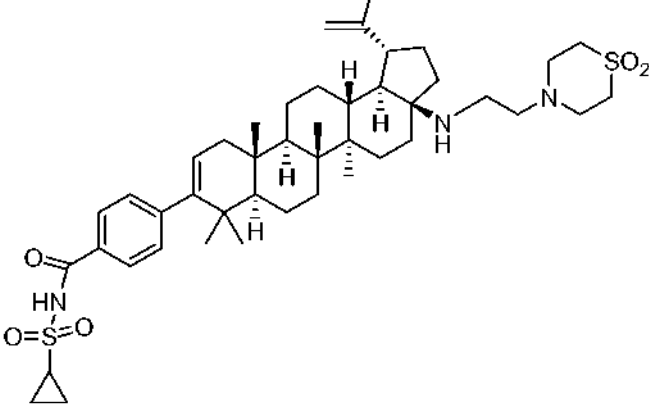
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
153	 <p>Chemical structure of compound 153, featuring a complex polycyclic core with a piperidine ring and a tert-butyl ester group.</p>	B
154	 <p>Chemical structure of compound 154, featuring a complex polycyclic core with a piperidine ring and a carboxylic acid group.</p>	A
155	 <p>Chemical structure of compound 155, featuring a complex polycyclic core with a piperidine ring and a furan ring.</p>	A
156	 <p>Chemical structure of compound 156, featuring a complex polycyclic core with a piperidine ring and a dimethyl acetal group.</p>	0,12

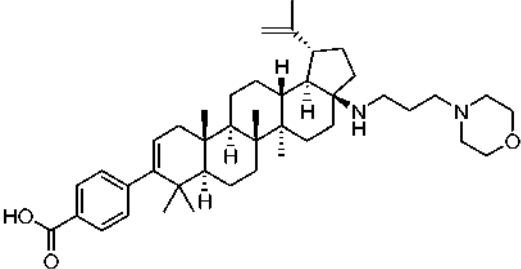
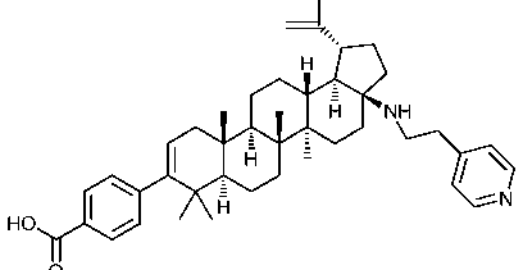
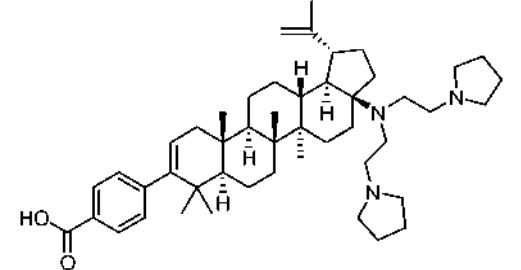
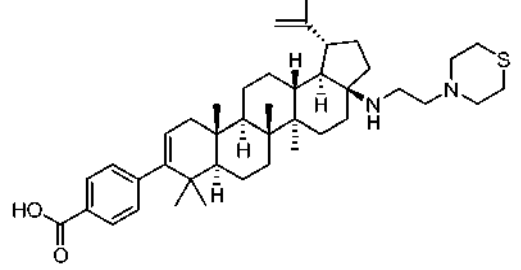
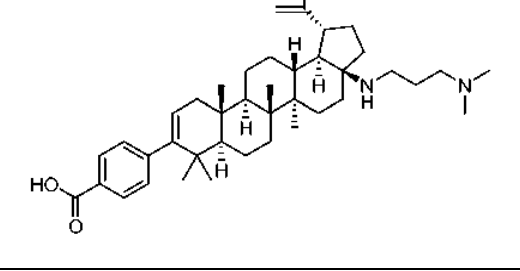
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
157		A
158		A
159		A
160		A

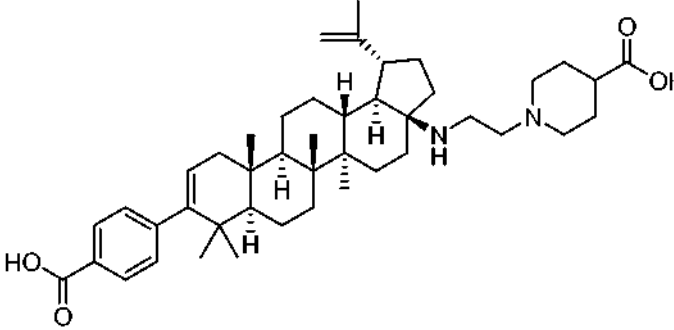
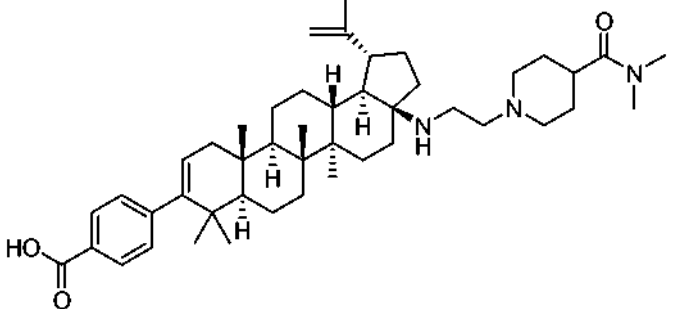
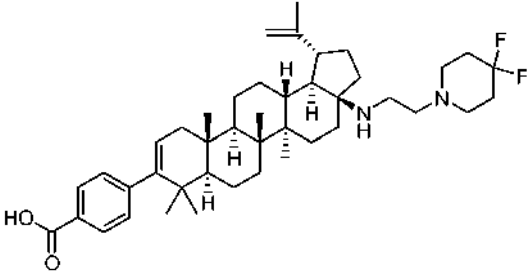
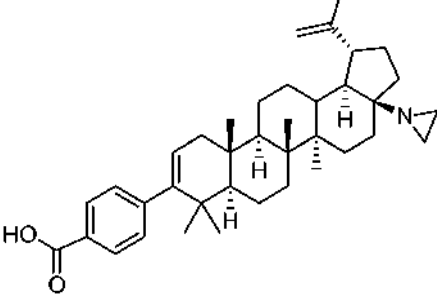
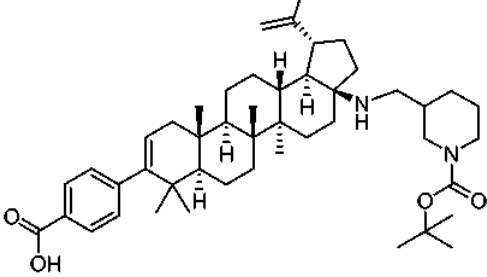
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
161		A
162		A
163		A
164		A

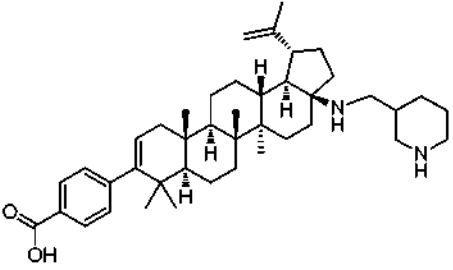
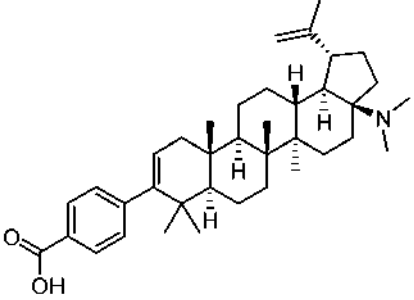
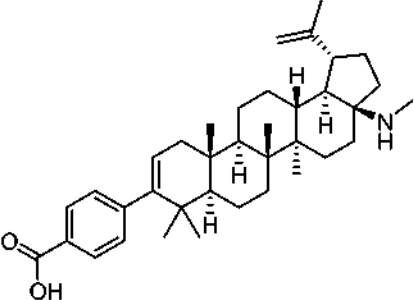
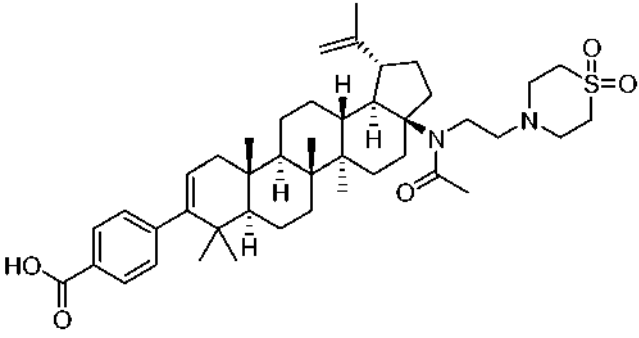
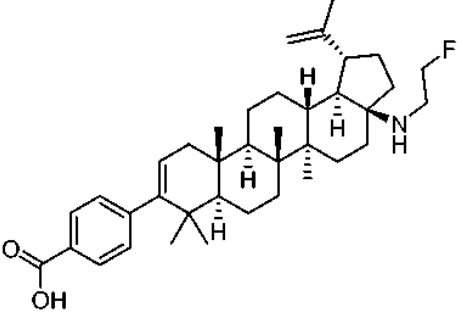
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
165		A
166		A
167		0,004
168		A
169		A

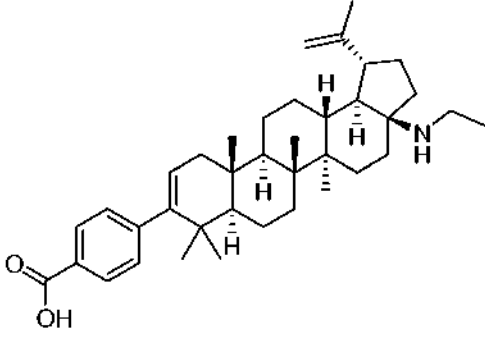
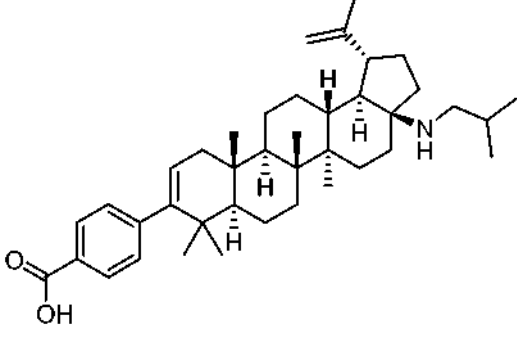
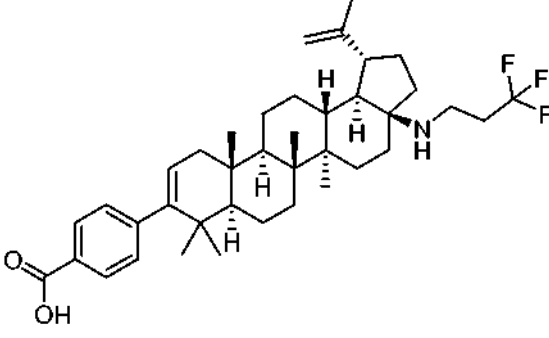
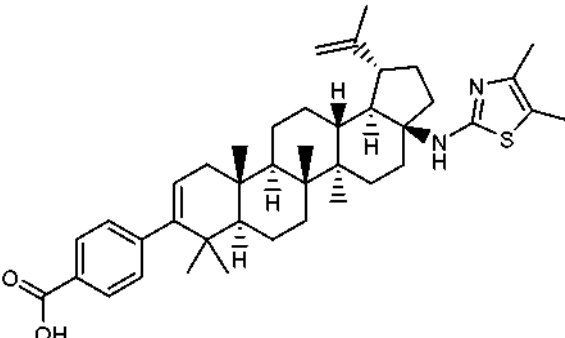
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
170		A
171		A
172		A
173		A
174		0.3

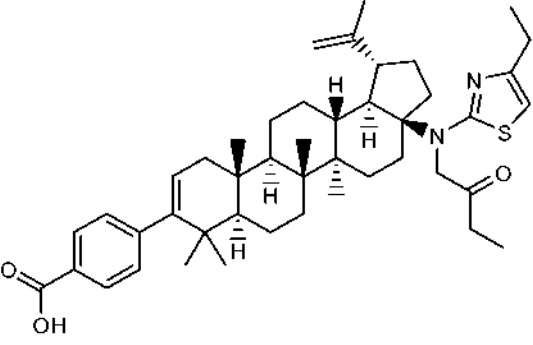
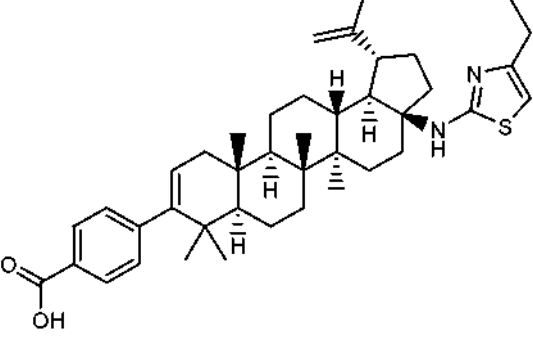
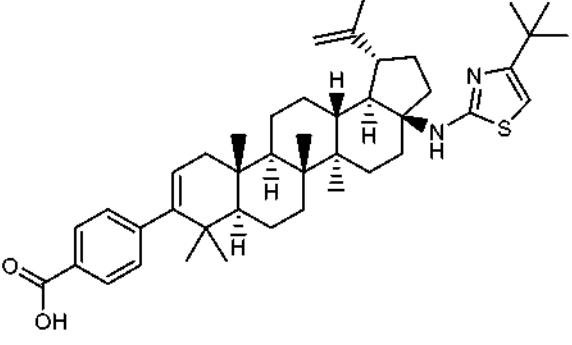
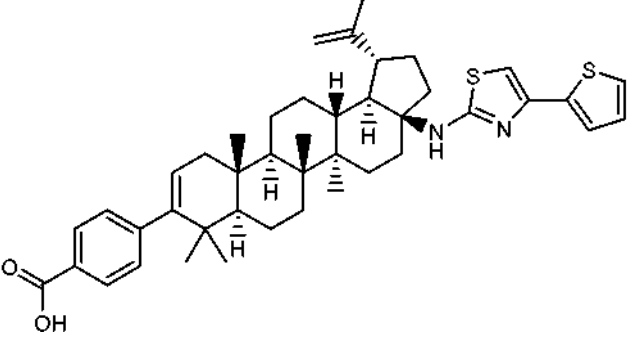
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
175		0,01
176		A
177		0,009
178		A
179		A

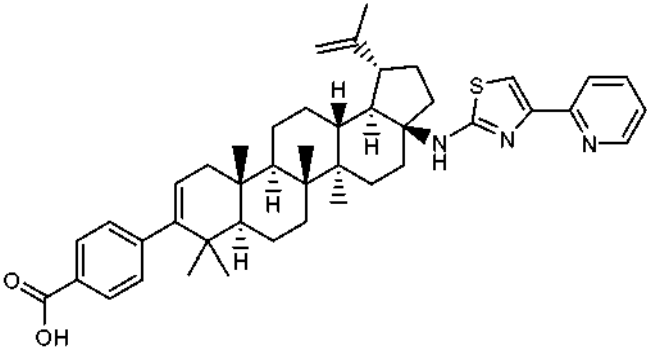
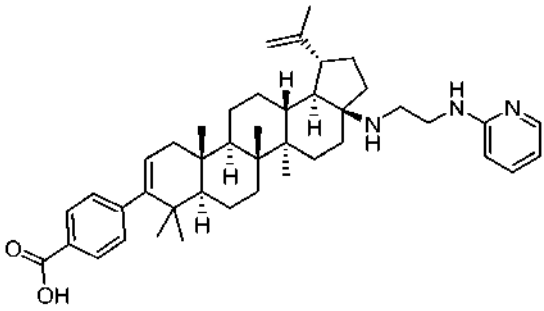
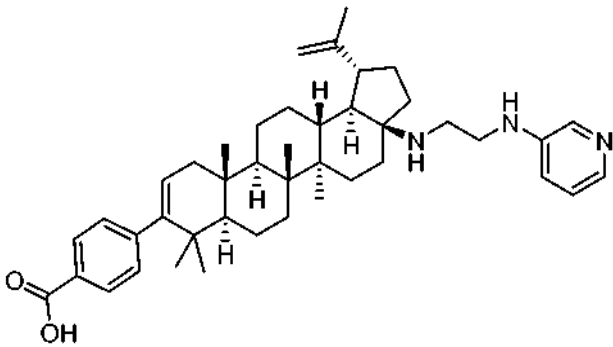
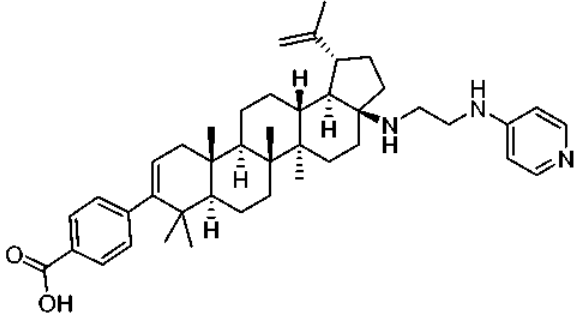
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
180		A
181		A
182		B
183		A

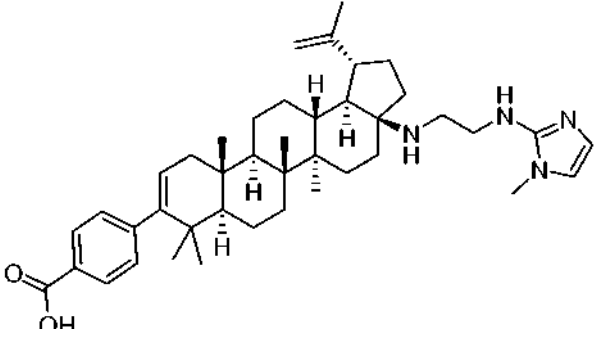
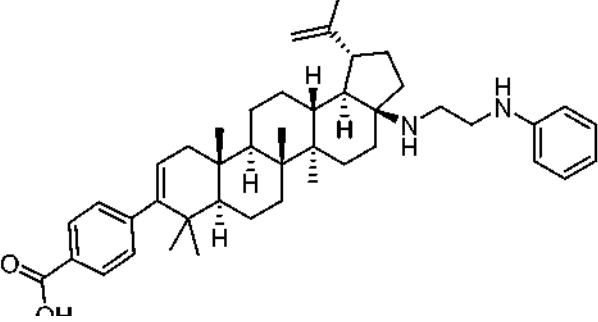
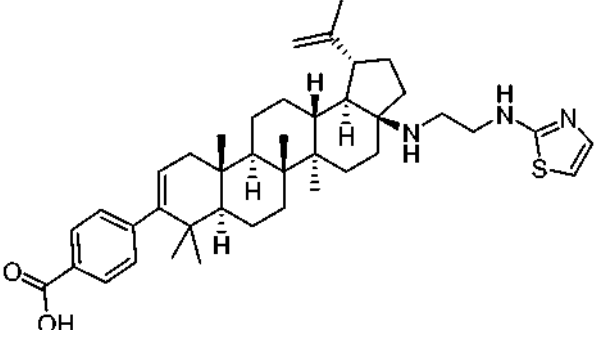
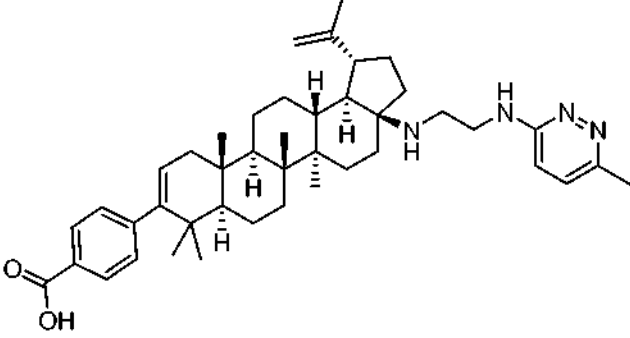
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
184A		0.39
184B		A
185		B
186		B

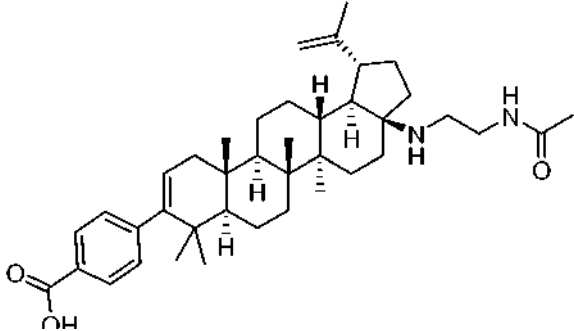
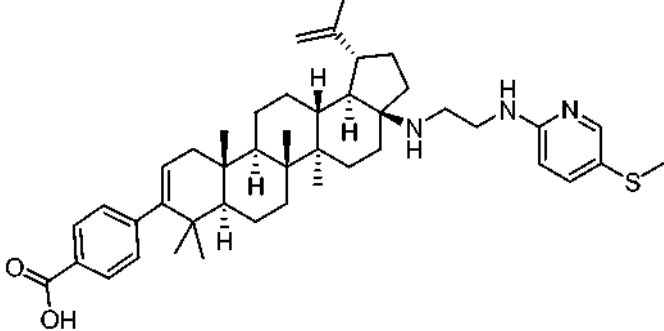
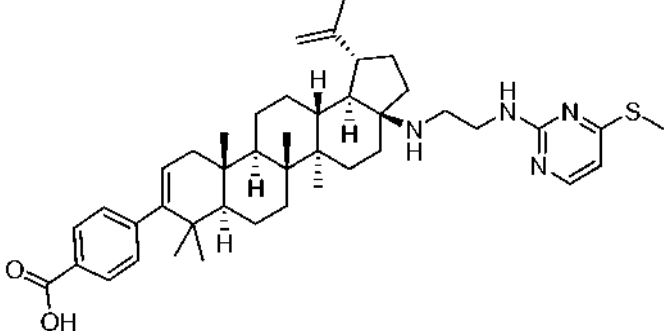
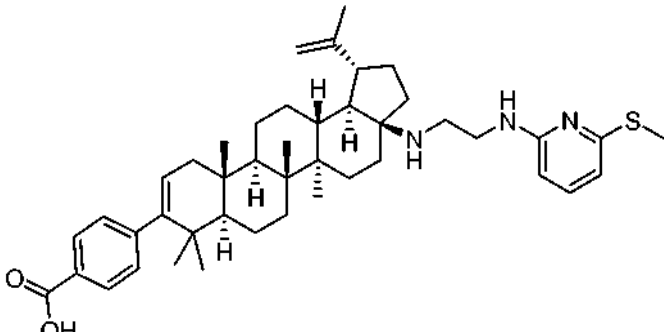
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
187		A
188		0,001
189		A
190		A

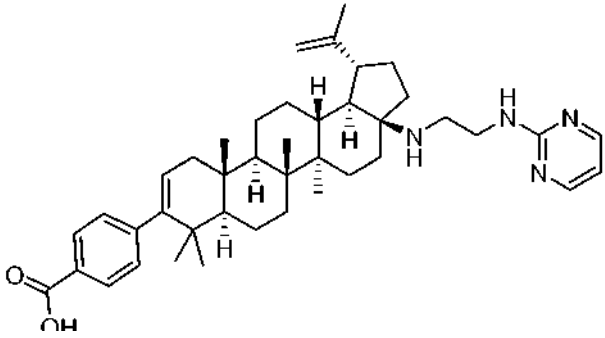
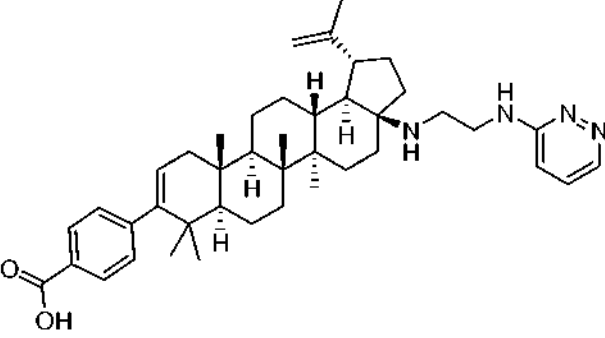
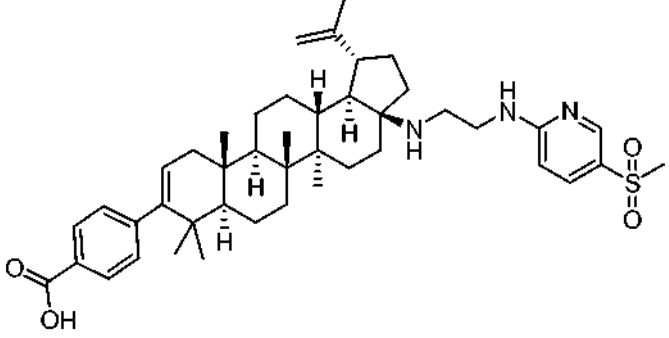
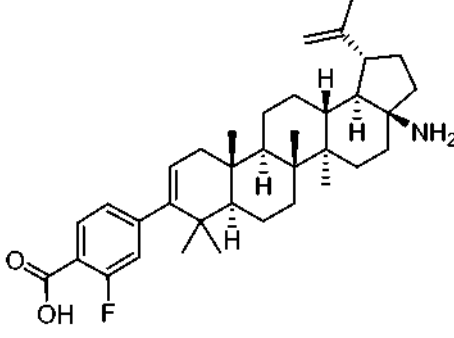
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
191		A
192		A
193		0.02
194		A

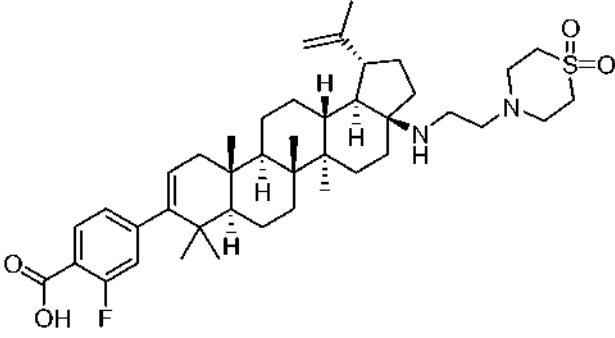
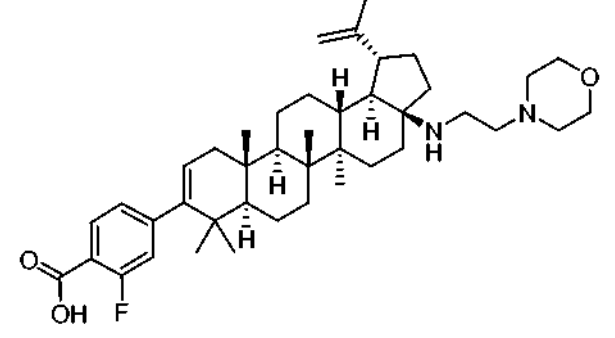
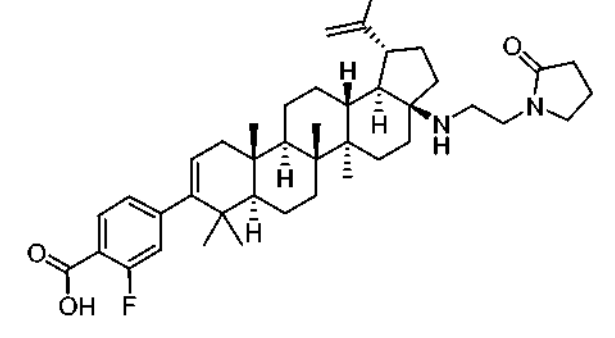
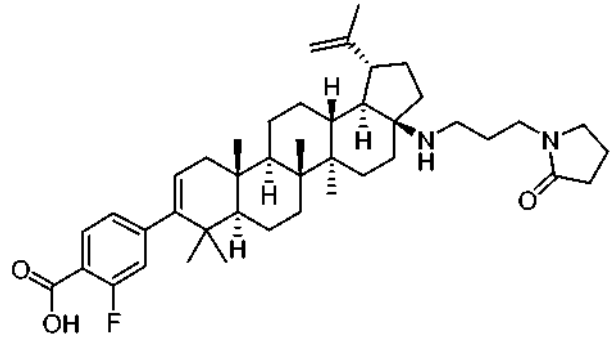
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
195		A
196		A
197		A
198		A

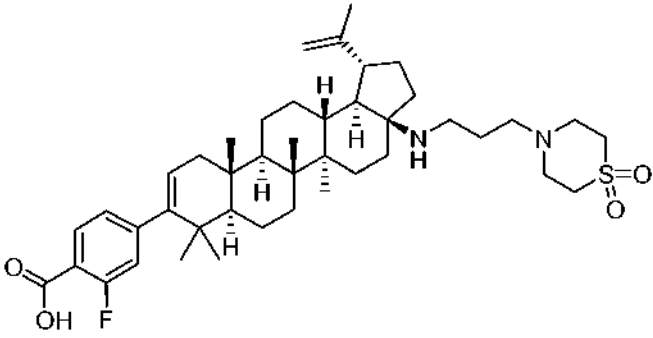
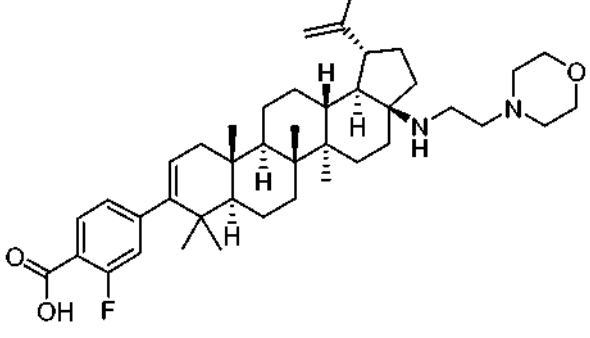
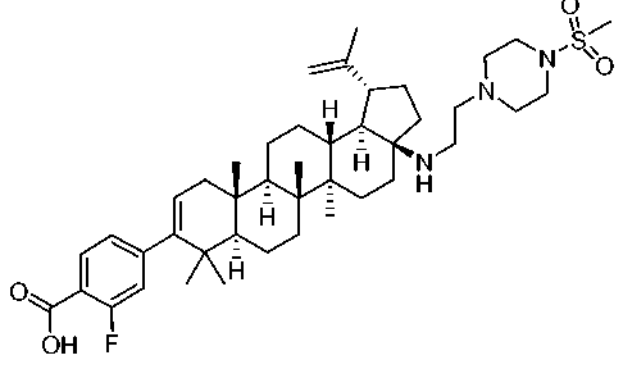
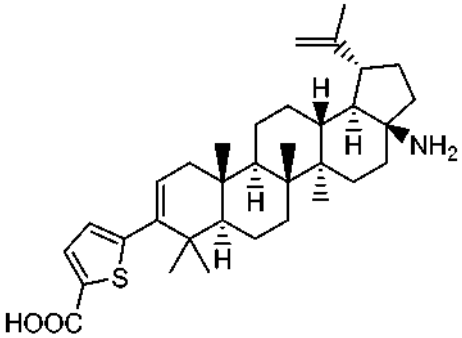
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
199		A
200		A
201		A
A1		A

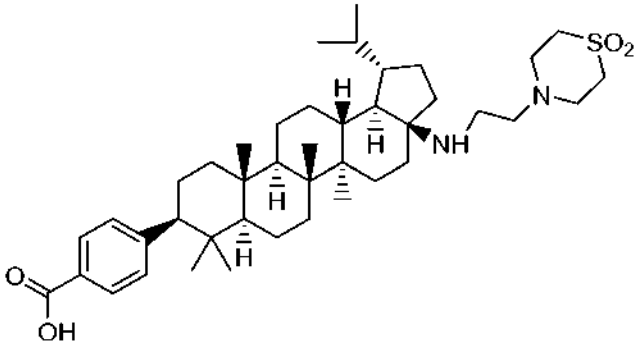
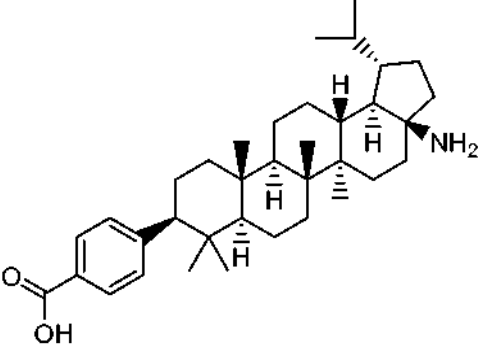
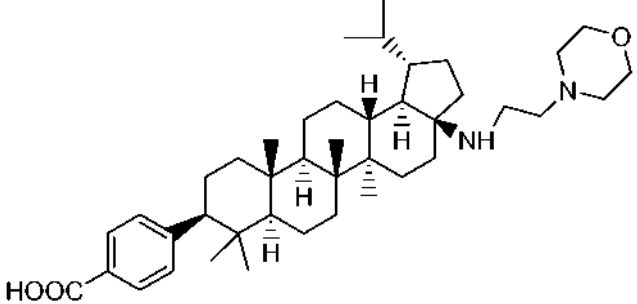
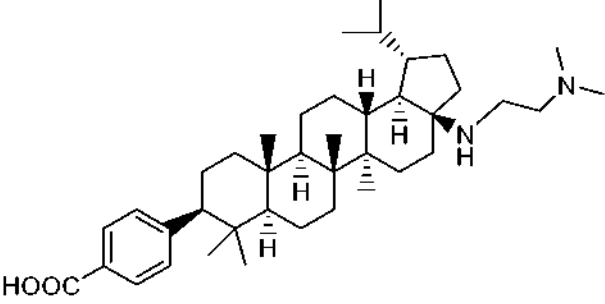
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
A2		A
A3		A
A4		A
A5		A

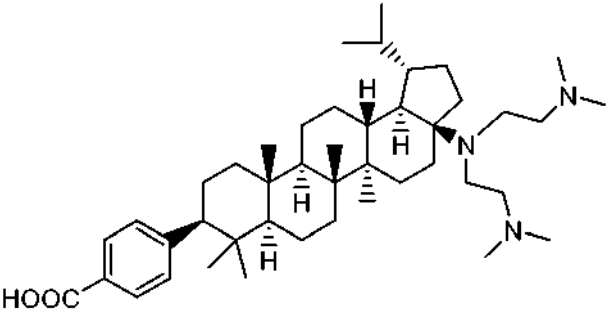
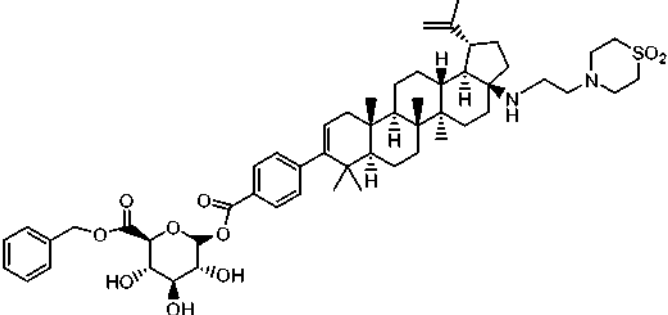
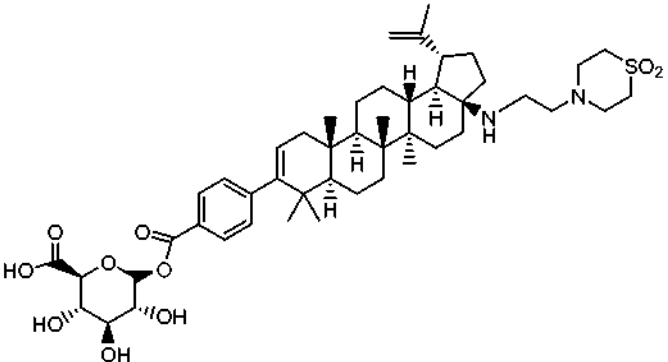
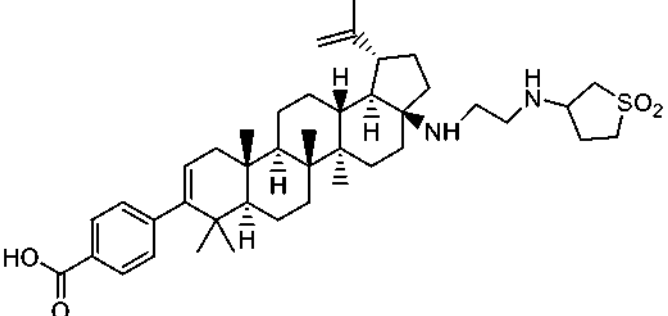
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
A6		A
A7		A
A8		A
B1		A

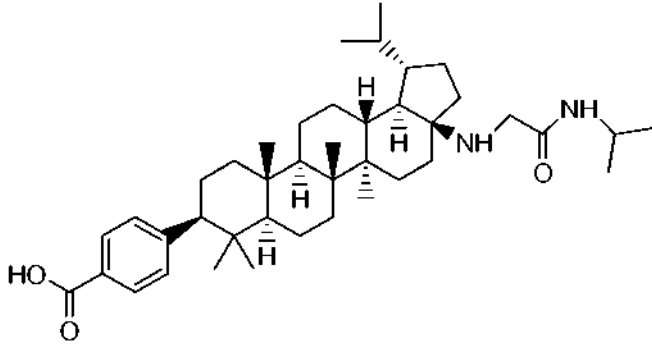
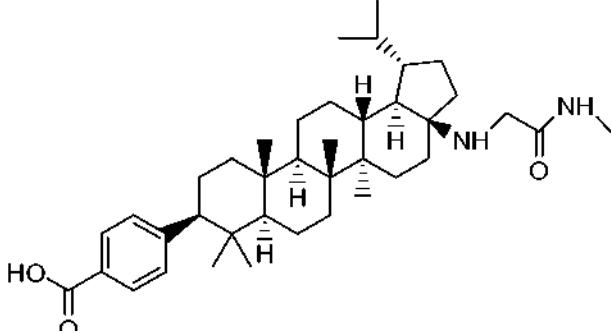
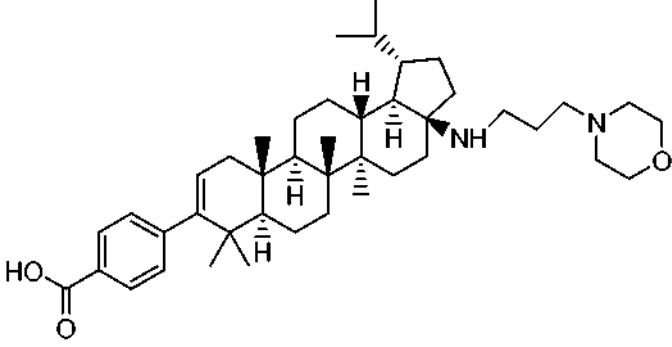
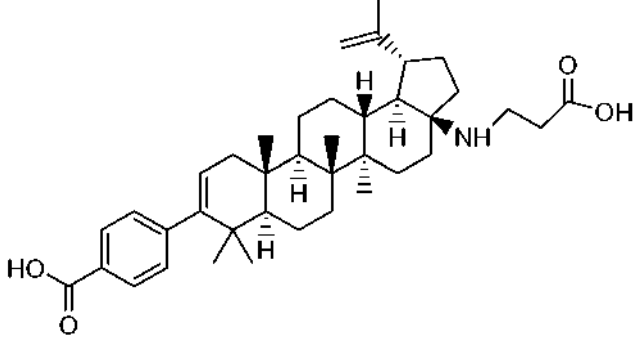
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
B2		A
B3		A
B4		A
B5		A

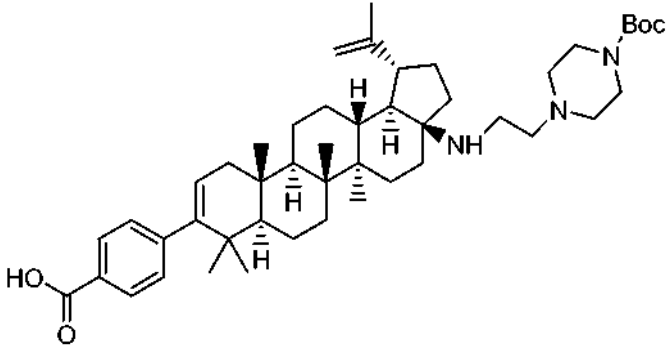
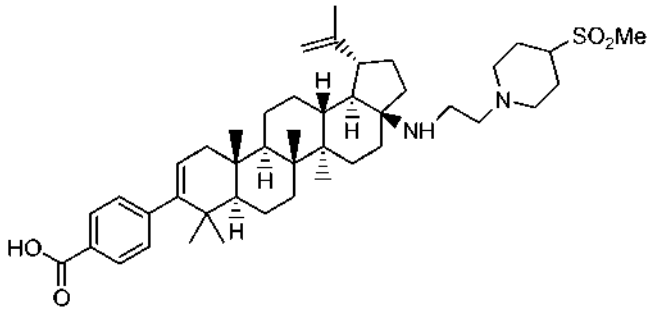
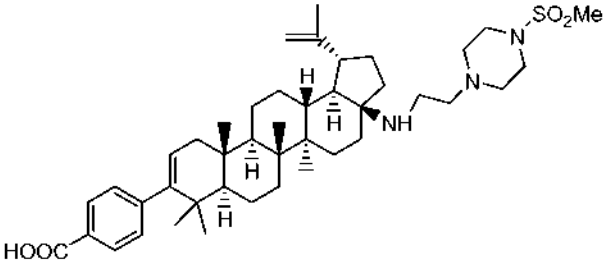
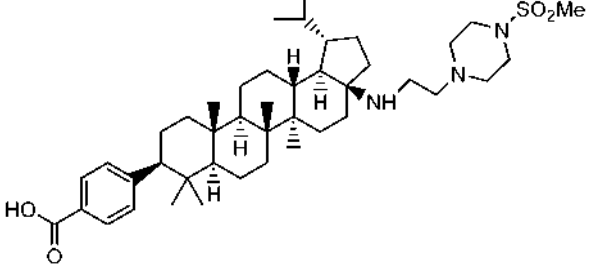
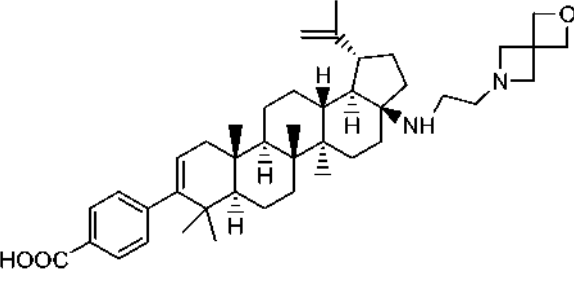
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
B6		A
B7A		A
B7B		A
B8		A

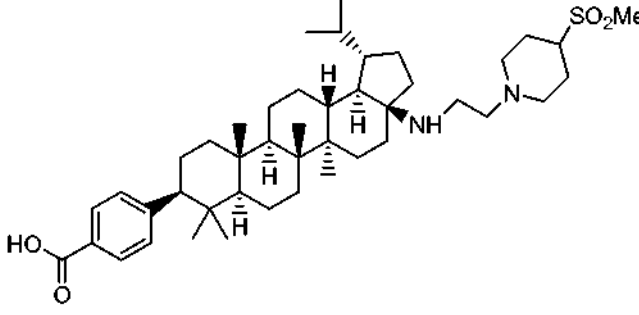
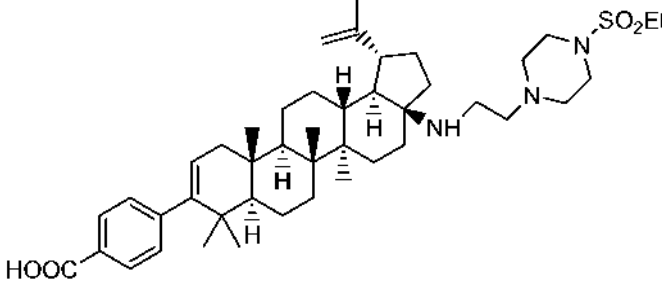
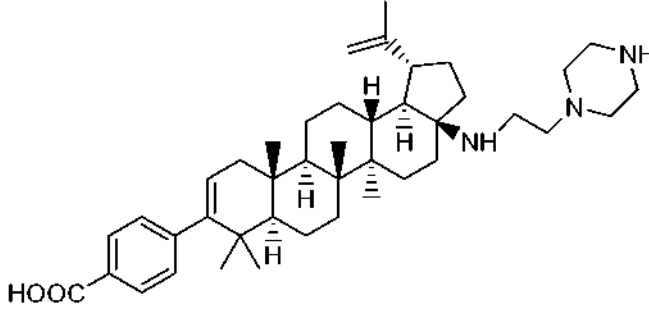
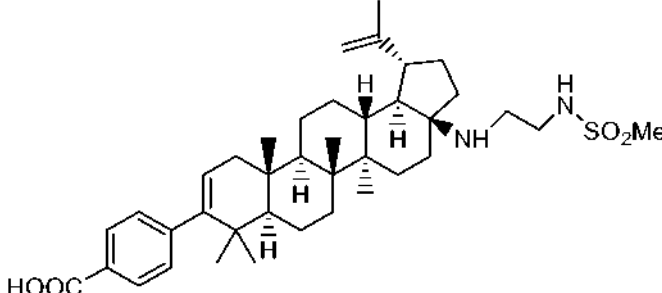
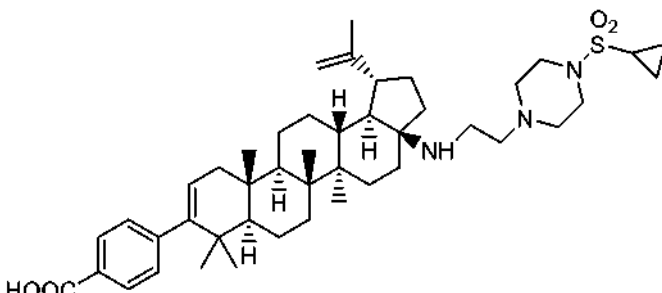
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
B9		0.01
B10		A
B11		A
B12		A

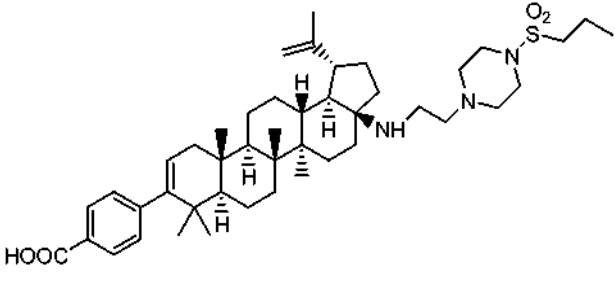
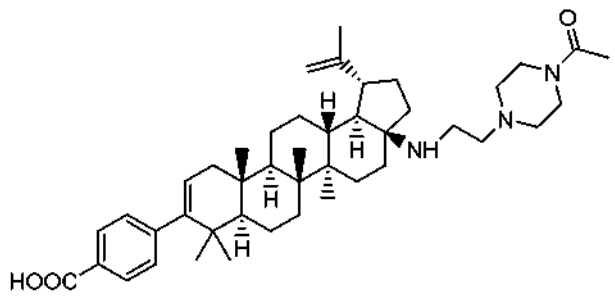
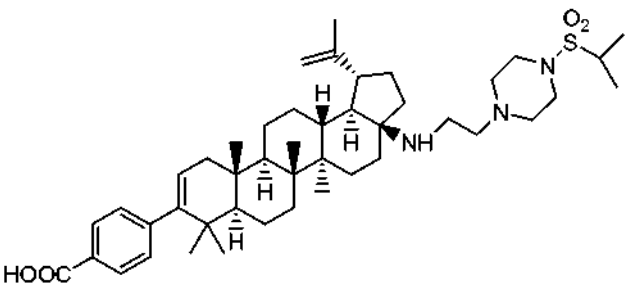
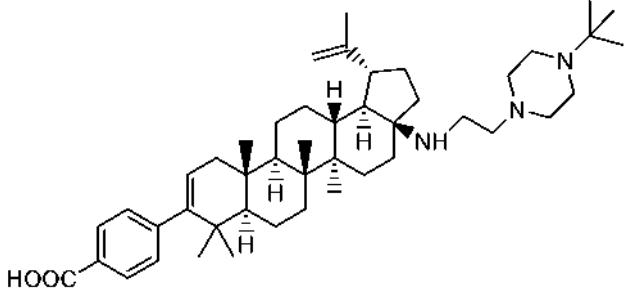
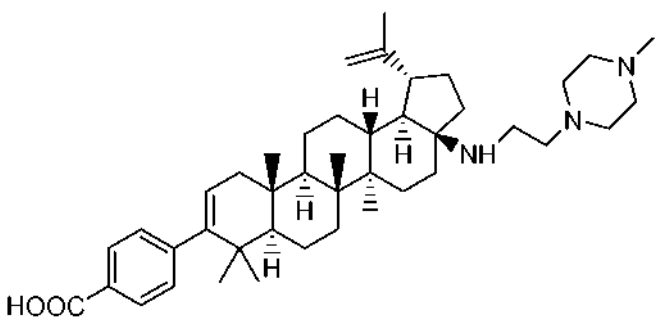
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
B13		A
B14		A
B15		A
B16		A
B17		A

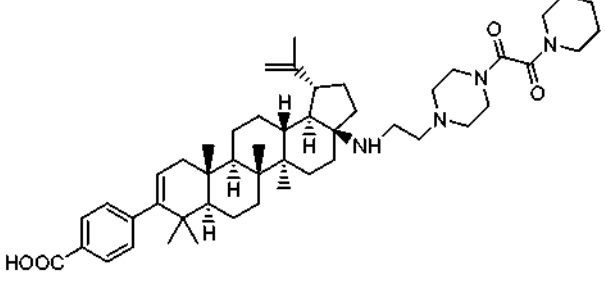
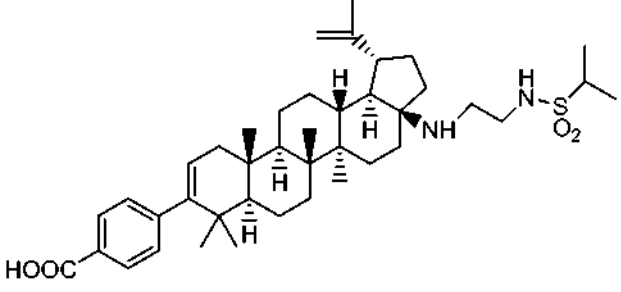
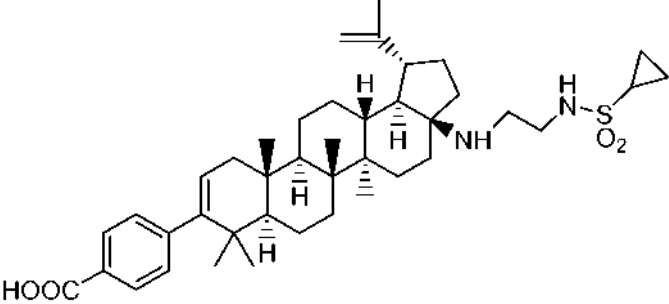
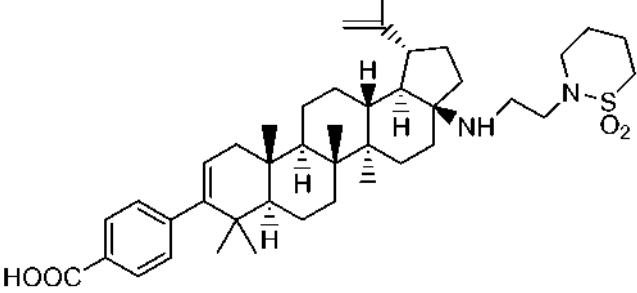
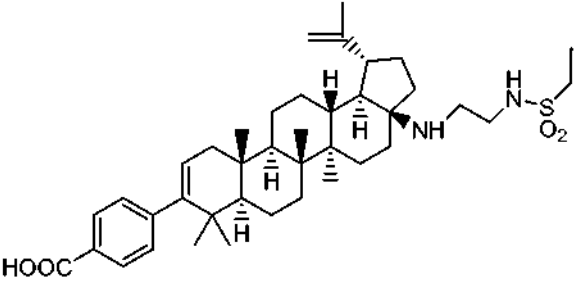
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
B18		A
B19		A
B20		A
B21		A
B22		A

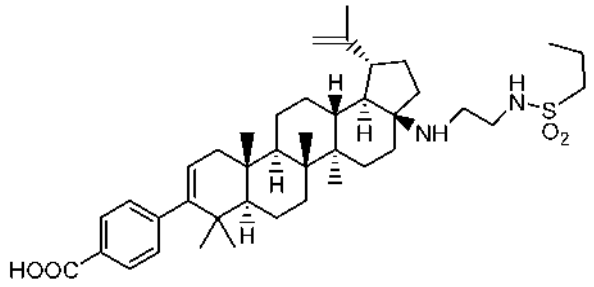
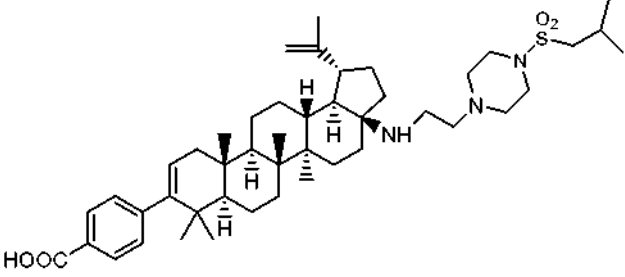
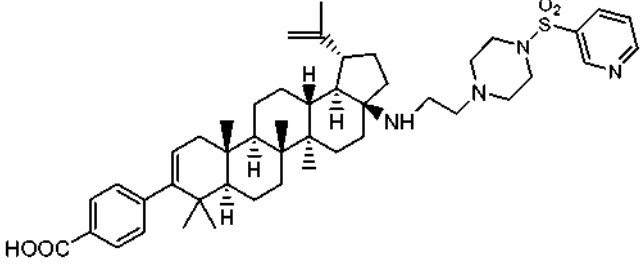
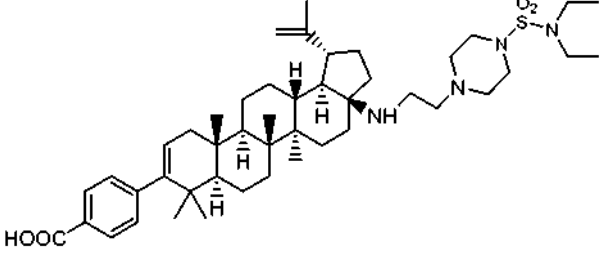
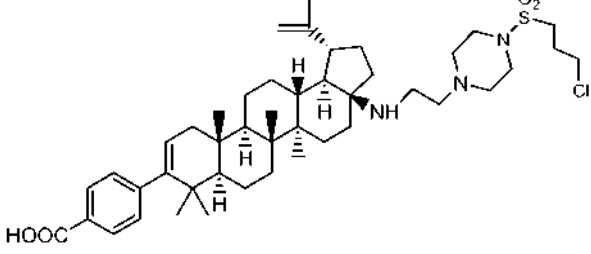
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
B23		A
B24		A
B25	+	A
B26		A
B27		A
B28		A

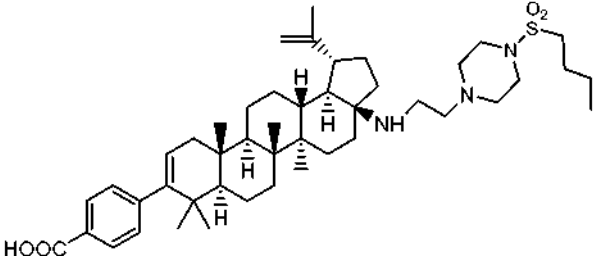
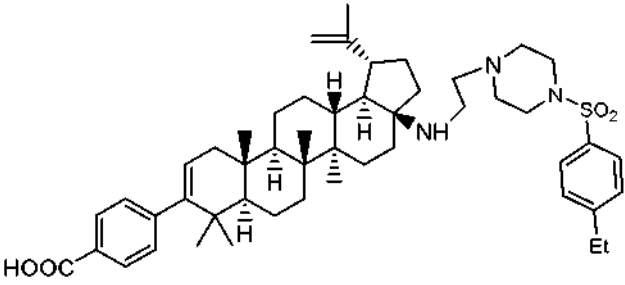
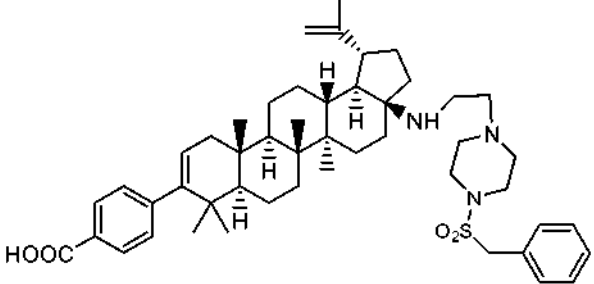
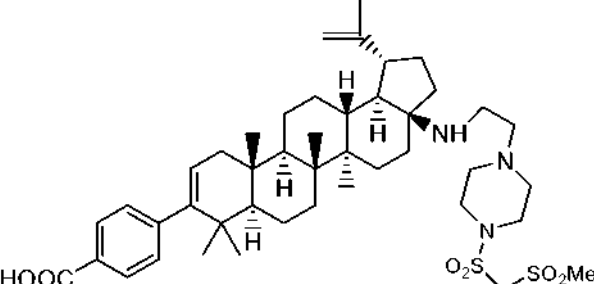
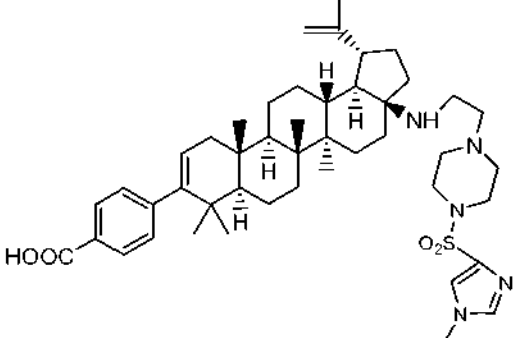
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
B29		A
B30		A
B31		A
B32		A
B33		0,005

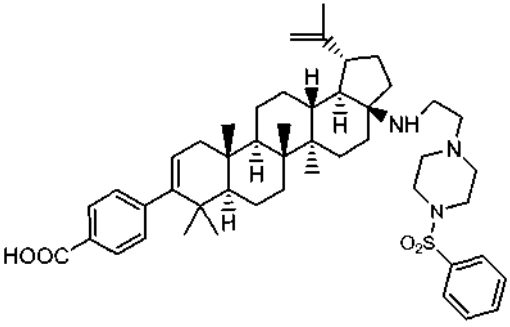
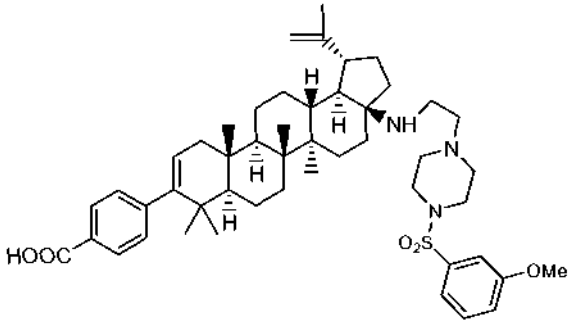
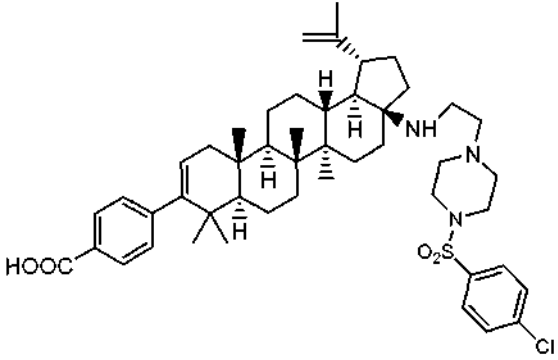
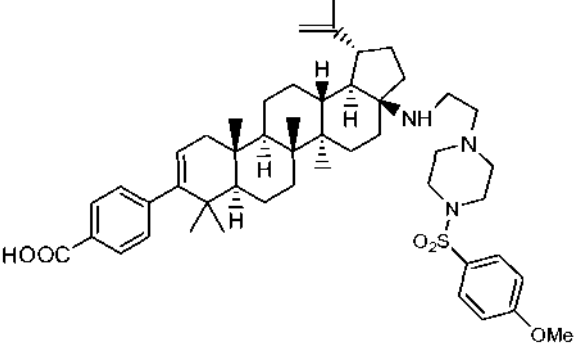
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
B34		A
B35		A
B36		A
B37		A
B38		A

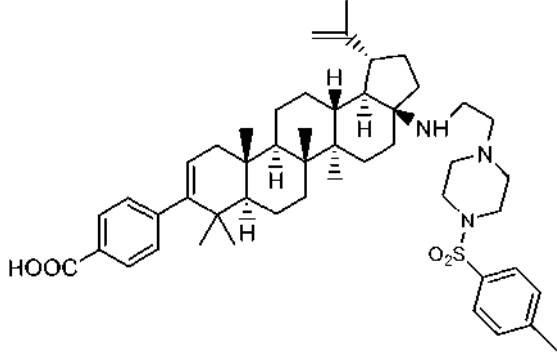
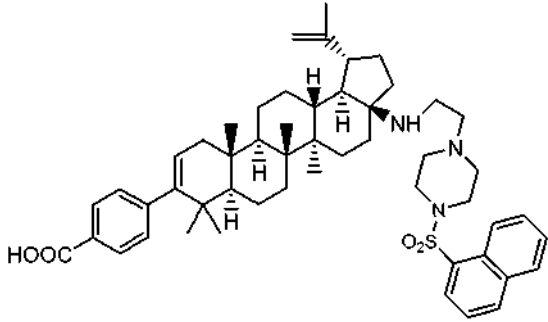
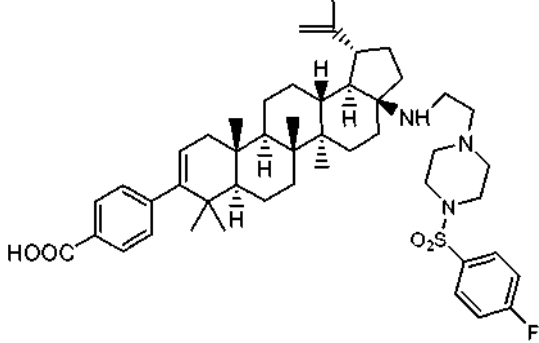
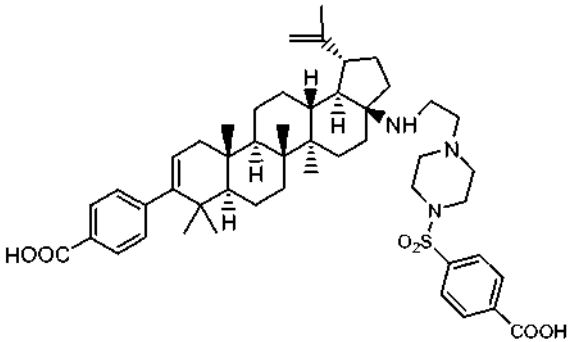
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
B39		A
B40		A
B41		A
B42		A
B43		A

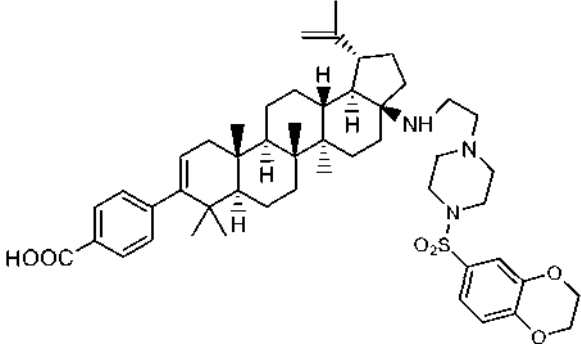
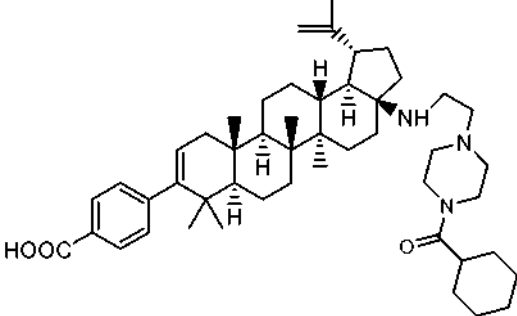
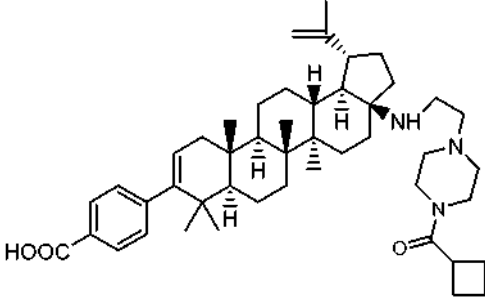
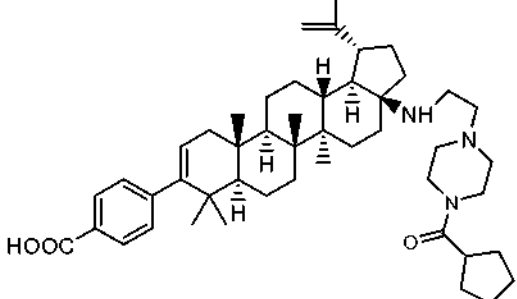
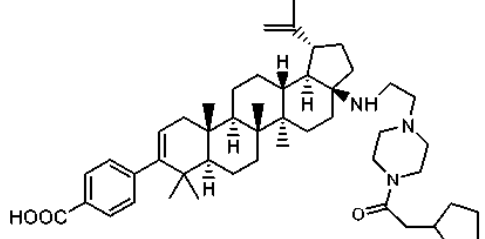
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
B44		A
B45		0.004
B46		A
B47		A

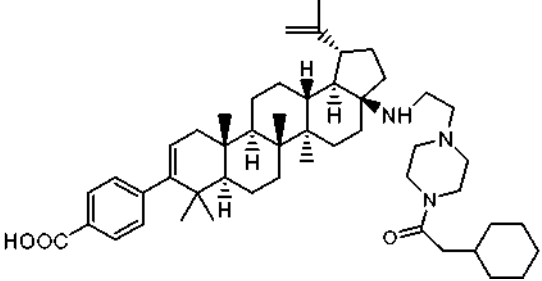
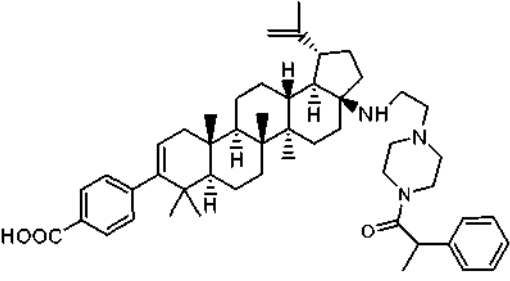
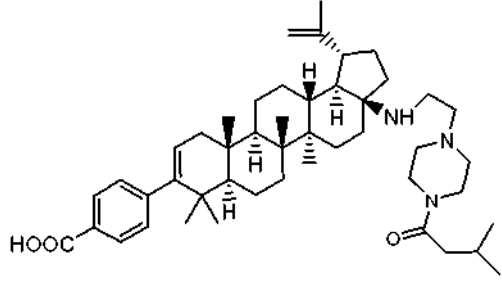
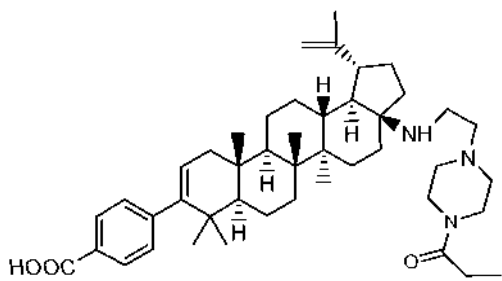
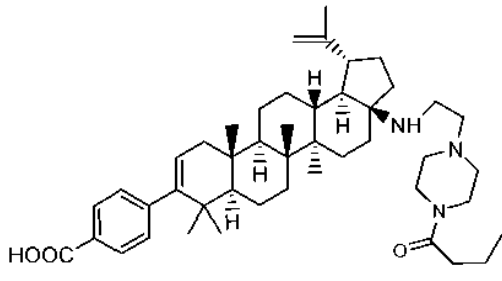
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
B48		A
B49		A
B50		A
B51		A

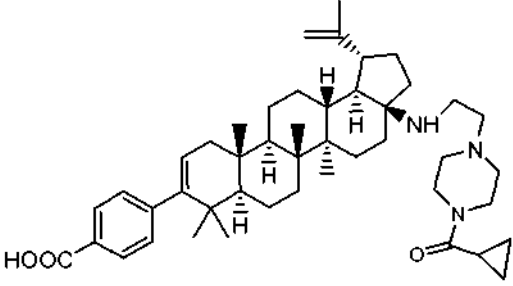
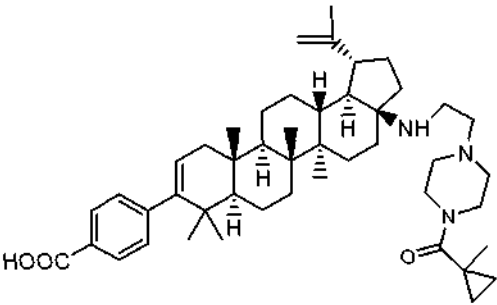
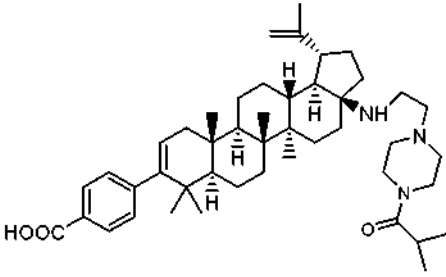
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
B52		A
B53		A
B54		A
B55		A
B56		A

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
B57		A
B58		A
B59		A
B60		A
B61		A

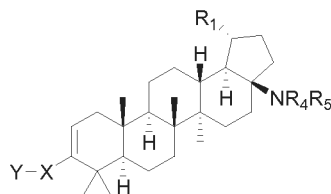
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM)
B62		A
B63		A
B64		A

REIVINDICACIONES

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

un compuesto de fórmula I

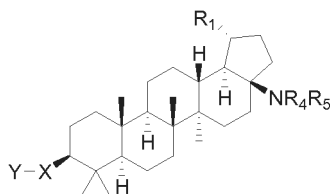


Fórmula I

;

5

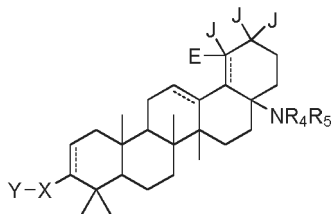
un compuesto de fórmula II



Fórmula II

;

y un compuesto de fórmula III



Fórmula III

;

10

en las que R₁ es isopropenilo o isopropilo;

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

X es un anillo de fenilo o heteroarilo sustituido con A, en el que A es al menos un miembro seleccionado entre el grupo de -H, -halo, -hidroxilo, -alquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆ y -COOR₂;

R₂ es -H, -alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -alquilo o alquilo C₁₋₆ sustituido con -arilo;

Y se selecciona entre el grupo de -COOR₂, -C(O)NR₂SO₂R₃, -C(O)NHSO₂NR₂R₂, -NR₂SO₂R₂, -SO₂NR₂R₂, -cicloalquil C₃₋₆-COOR₂, -alquenil C₂₋₆-COOR₂, -alquinil C₂₋₆-COOR₂, -alquil C₁₋₆-COOR₂, -NHC(O)(CH₂)_n-COO₂, -SO₂NR₂C(O)R₂, -tetrazol y -CONHOH,

en los que n=1-6;

R₃ es -alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con -alquilo;

R₄ se selecciona entre el grupo de -alquil C₁₋₆-Q o -COR₆;

en el que Q₁ se selecciona entre el grupo de heteroarilo, heteroarilo sustituido, halógeno, -CF₃, -OR₂, -COOR₂, -NR₈R₉, -CONR₁₀R₁₁ y -SO₂R₇;

R₅ se selecciona entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, alquilo sustituido con -alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-NR₈R₉, -COR₁₀, -COR₆, -COCOR₆, -SO₂R₇ y -SO₂NR₂R₂;

con la condición de que solo uno de R₄ o R₅ puede ser -COR₆;

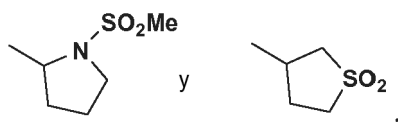
o R₄ y R₅ se toman junto con el N adyacente para formar



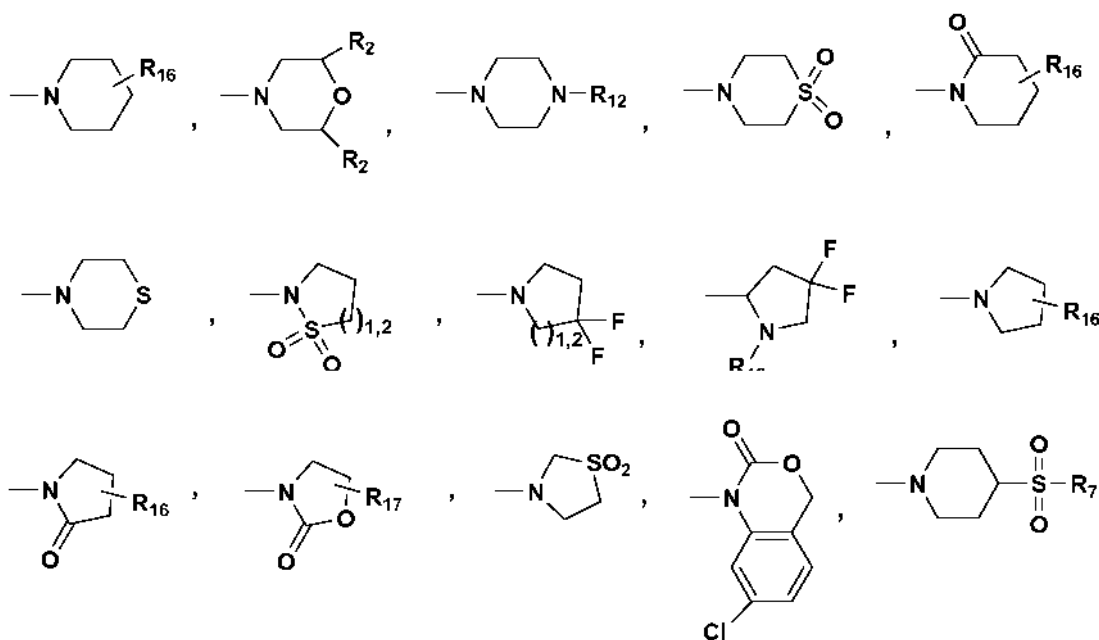
R₆ se selecciona entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, alquilo sustituido con -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -

cicloalquil-Q₂ sustituido en -C₃₋₆, -alquil C₁₋₆-Q₂, alquil-Q₂ sustituido con -alquilo C₁₋₆, -cicloalquil C₃₋₆-Q₂, aril-Q₂, -NR₁₃R₁₄ y -OR₁₅; en el que Q₂ se selecciona entre el grupo de arilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, -OR₂, -COOR₂, -NR₈R₉, SO₂R₇, -CONHSO₂R₃ y -CONHSO₂NR₂R₂;

5 R₇ se selecciona entre el grupo de -alquilo C₁₋₆, alquilo sustituido en -C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, arilo y heteroarilo; R₈ y R₉ se seleccionan independientemente entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, alquilo sustituido en -C₁₋₆, arilo, heteroarilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, -alquil C₁₋₆-Q₂ y -COOR₃, y R₈ y R₉ también puede seleccionarse independientemente entre el grupo de



o R₈ y R₉ se toman junto con el N adyacente para formar un ciclo seleccionado entre el grupo de:



10

y

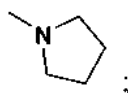


con la condición de que solo uno de R₈ o R₉ puede ser -COOR₃;

15

R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, alquilo sustituido en -C₁₋₆ y -cicloalquilo C₃₋₆,

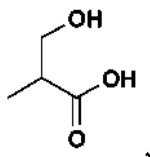
o R₁₀ y R₁₁ se toman junto con el N adyacente para formar un ciclo tal como



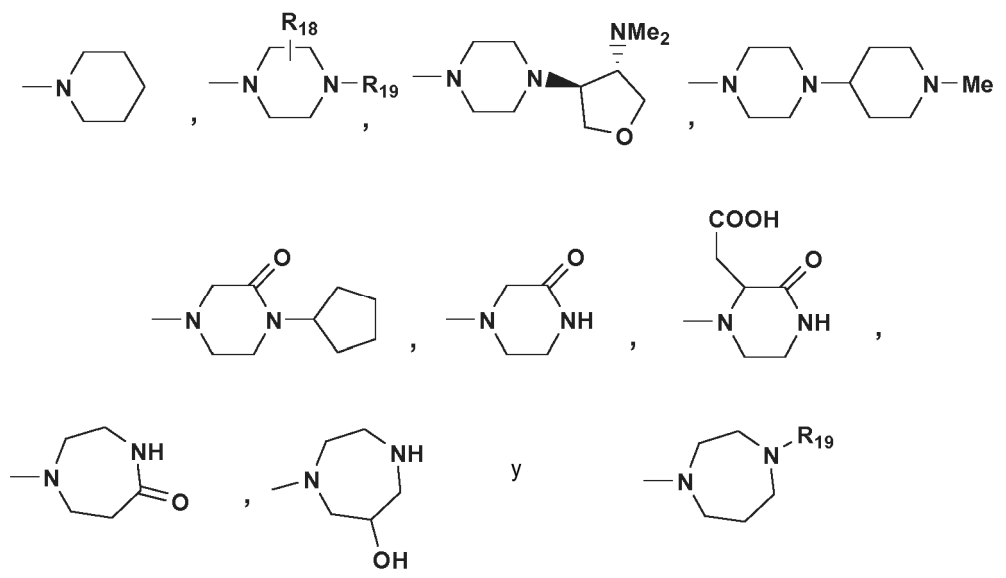
20

R₁₂ se selecciona entre el grupo de -alquilo C₁₋₆, -NR₂R₂, -alquil C₁₋₆-OH, alquilo sustituido en -C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -COR₇, -COONR₂₂R₂₃, -SOR₇ y -SONR₂₄R₂₅;

R₁₃ y R₁₄ se seleccionan independientemente entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, alquilo sustituido en -C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-Q₃, -alquil C₁₋₆-cicloalquil C₃₋₆-Q₃, alquil-Q₃ sustituido en C₁₋₆ y



o R₁₃ y R₁₄ se toman junto con el N adyacente para formar un ciclo seleccionado entre el grupo de:



Q₃ se selecciona entre el grupo de heteroarilo, heteroarilo sustituido, -NR₂₀R₂₁, -CONR₂R₂, -COOR₂, -OR₂ y -SO₂R₃;

5 R₁₅ se selecciona entre el grupo de -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, alquilo sustituido en -C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-Q₃, -alquil C₁₋₆-cicloalquil C₃₋₆-Q₃ y alquil-Q₃ sustituido en -C₁₋₆.

R₁₆ se selecciona entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -NR₂R₂ y -COOR₃;

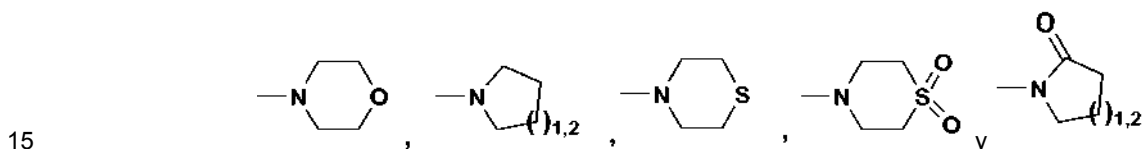
R₁₇ se selecciona entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -COOR₃ y arilo;

10 R₁₈ se selecciona entre el grupo de -COOR₂ y -alquil C₁₋₆-COOR₂;

R₁₉ se selecciona entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-Q₄, -COR₃, -COOR₃, en el que Q₄ se selecciona entre el grupo de -NR₂R₂ y -OR₂;

R₂₀ y R₂₁ se seleccionan independientemente entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, alquilo sustituido en -C₁₋₆, alquil-OR₂ sustituido en -C₁₋₆ y -COR₃,

o R₂₀ y R₂₁ se toman junto con el N adyacente para formar un ciclo seleccionado entre el grupo de



con la condición de que solo uno de R₂₀ o R₂₁ puede ser -COR₃

R₂₂ y R₂₃ se seleccionan independientemente entre el grupo de H, -alquilo C₁₋₆, alquilo sustituido en -C₁₋₆ y -cicloalquilo C₁₋₆,

o R₂₂ y R₂₃ se toman junto con el N adyacente para formar un ciclo seleccionado entre el grupo de



R₂₄ y R₂₅ son independientemente del grupo de H, -alquilo C₁₋₆, alquilo sustituido en -C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-Q₅, -cicloalquilo C₁₋₆, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido,

25 y Q₅ se selecciona entre el grupo de halógeno y SO₂R₃, en el que los grupos arilo pueden sustituirse; el término heteroarilo abarca un N-óxido del heteroarilo precursor, si dicho N-óxido es químicamente factible y los grupos cicloalquilo no tienen un sistema de electrones pi completamente conjugados y pueden estar sustituidos.

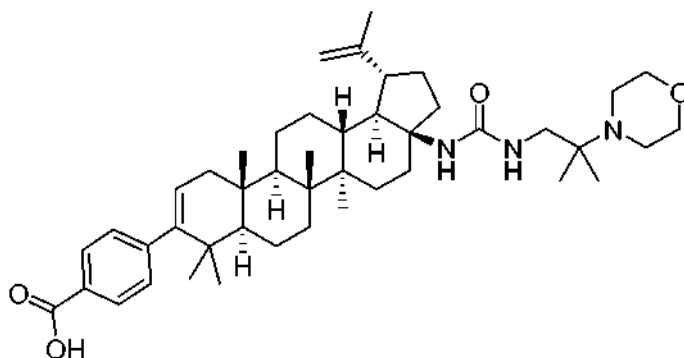
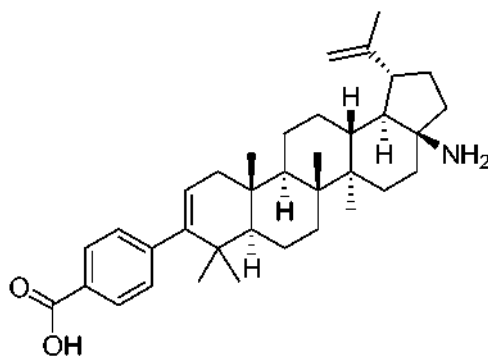
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la Fórmula I.

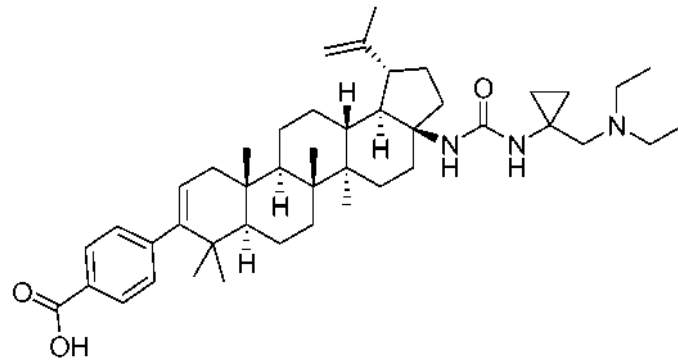
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la Fórmula II.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la Fórmula III.

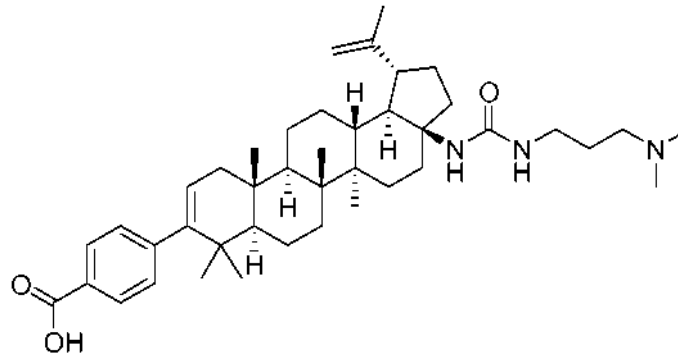
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R₁ es isopropenilo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que X es fenilo.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que Y es $-\text{COOR}_2$.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que Y es $-\text{COOH}$.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que A es $-\text{H}$.
- 5 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R_4 se selecciona entre el grupo de $-\text{H}$, $-\text{alquilo C}_{1-6}$, $-\text{alquil C}_{1-6}\text{-Q}_1$ y $-\text{COR}_6$.
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que R_5 es $-\text{H}$.
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que Q_1 es $-\text{NR}_8\text{R}_9$.
- 10 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

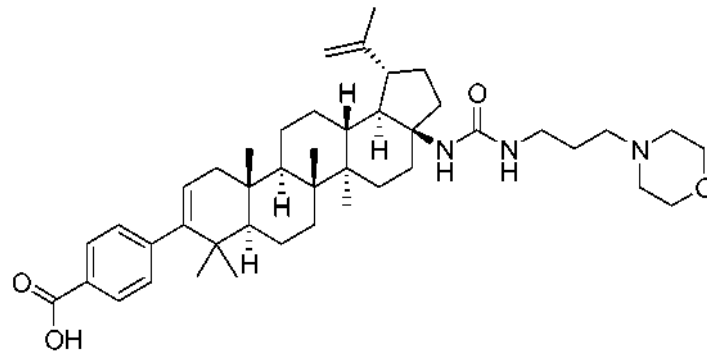




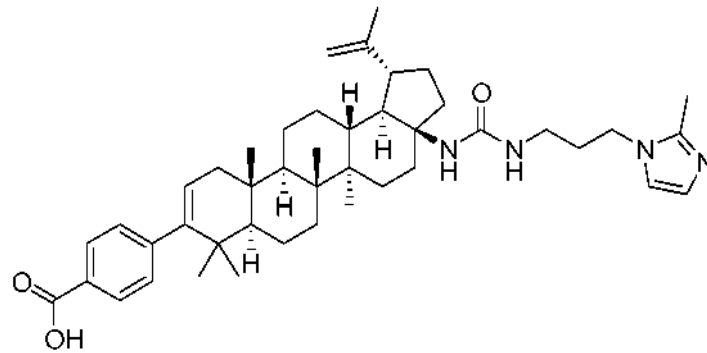
1



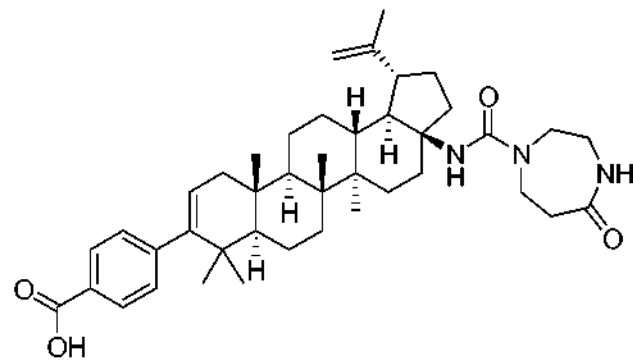
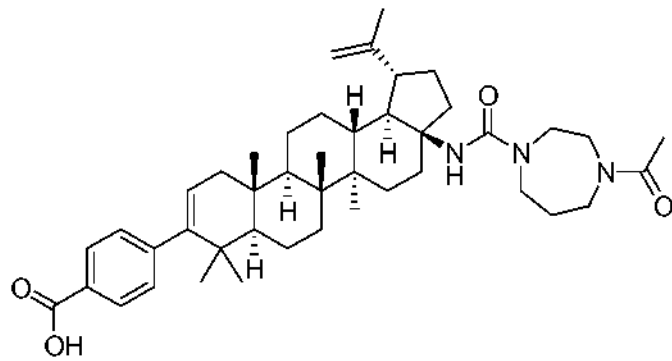
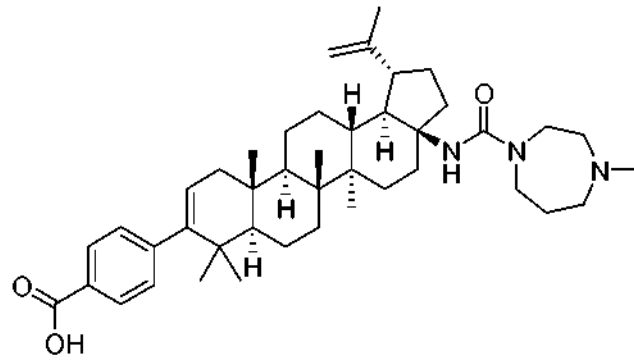
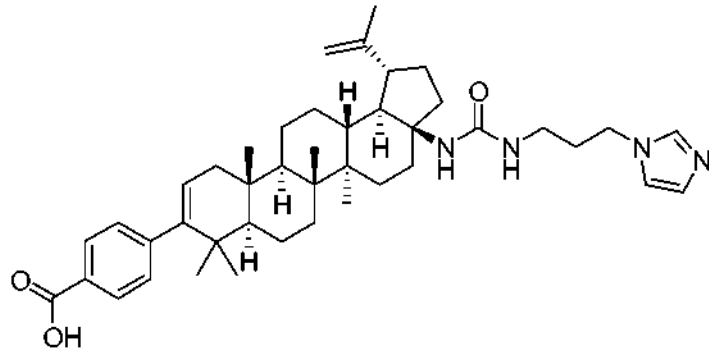
2

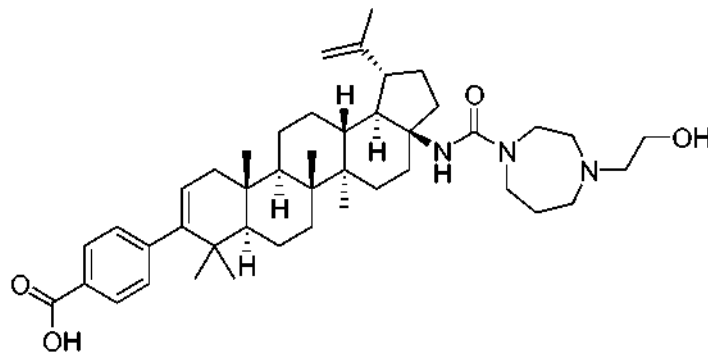
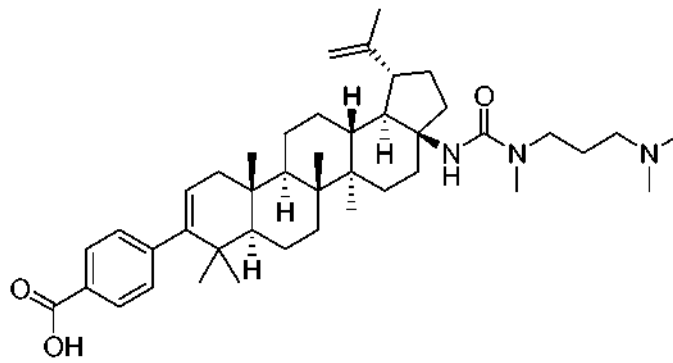
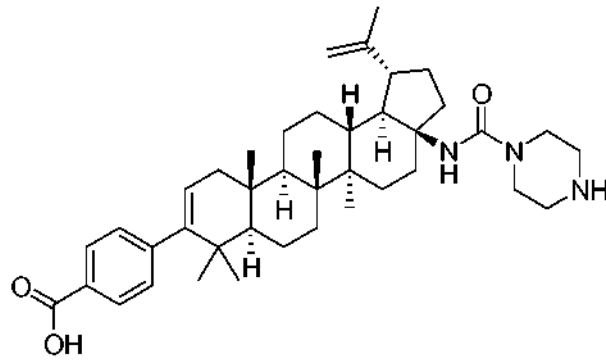
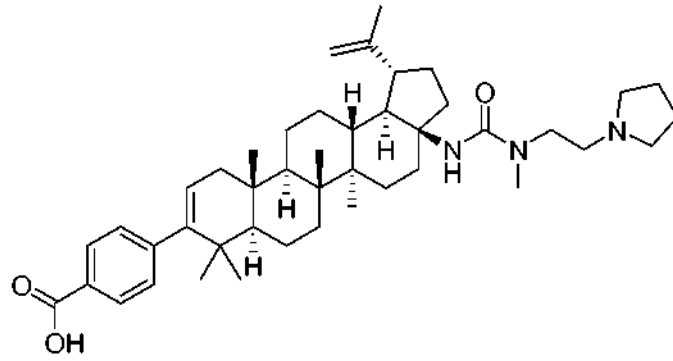


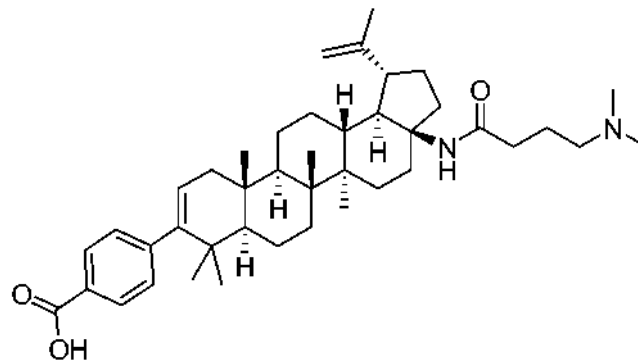
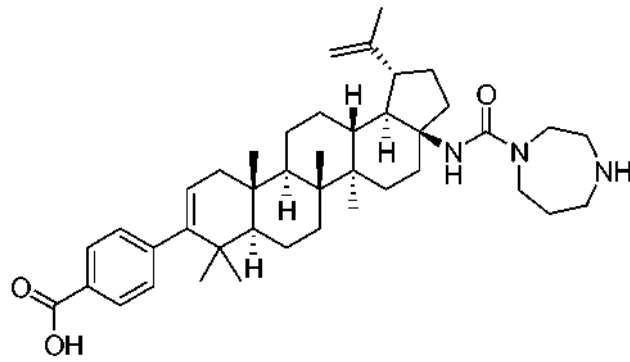
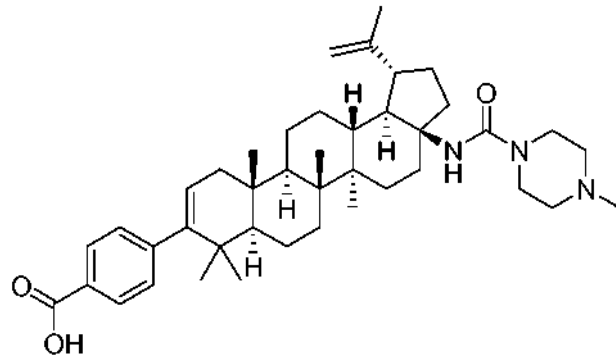
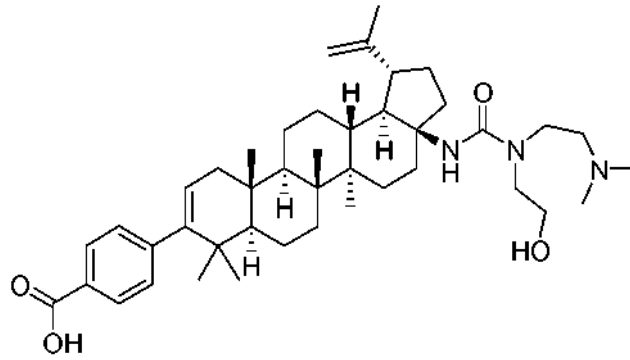
3

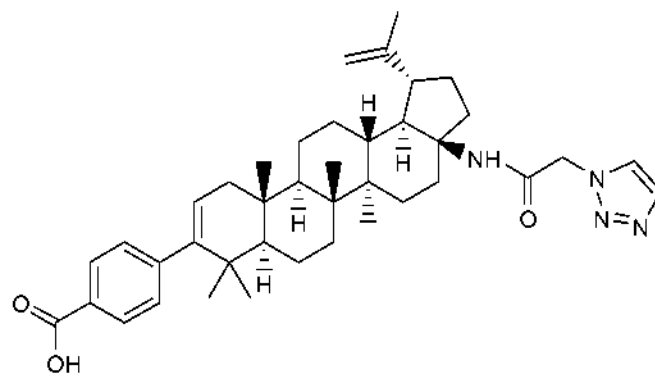
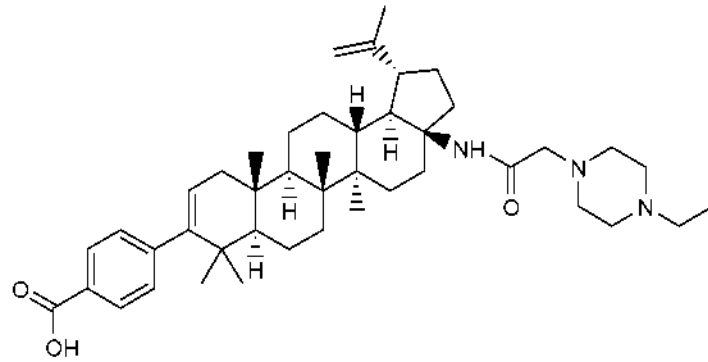
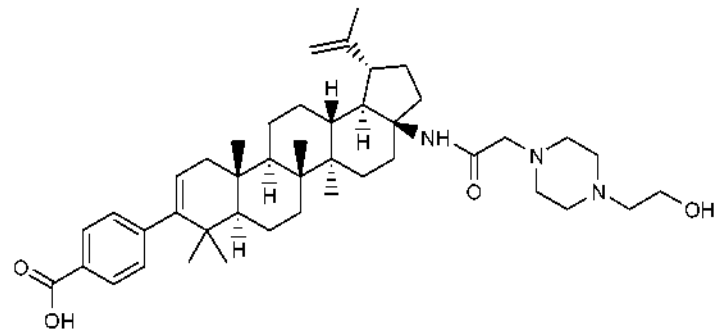
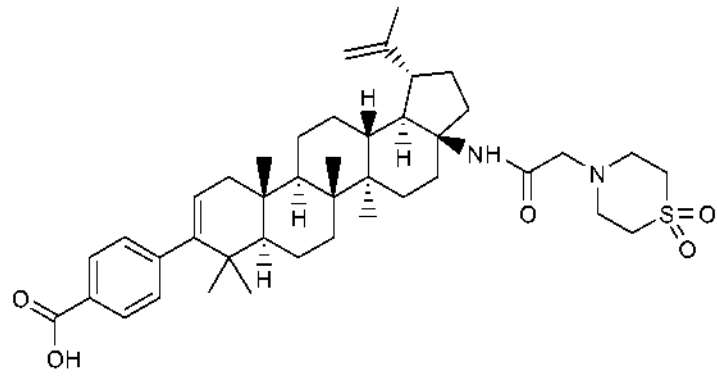


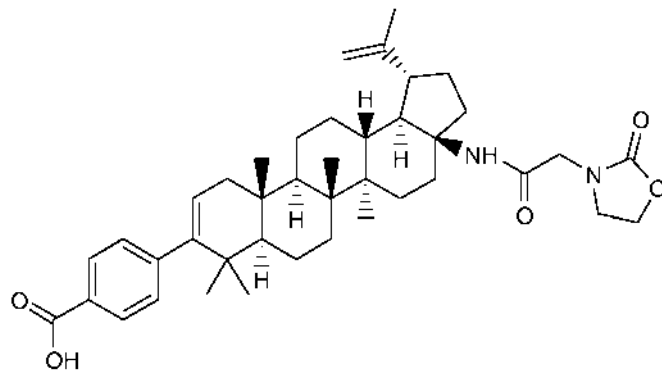
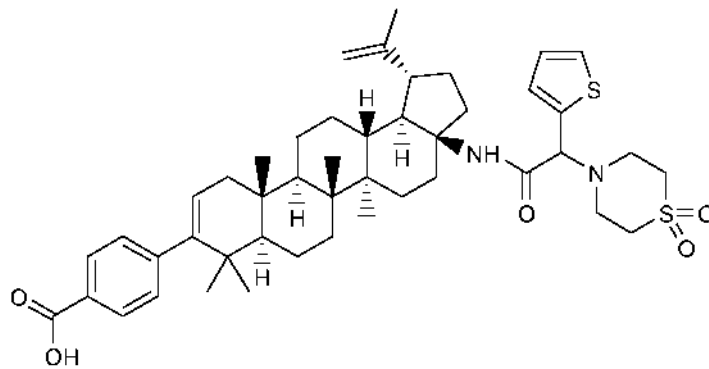
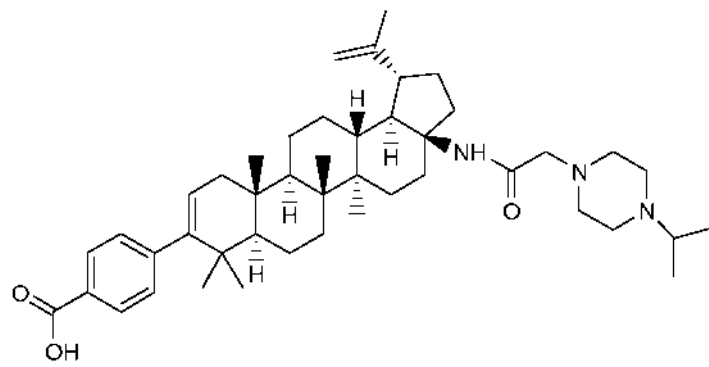
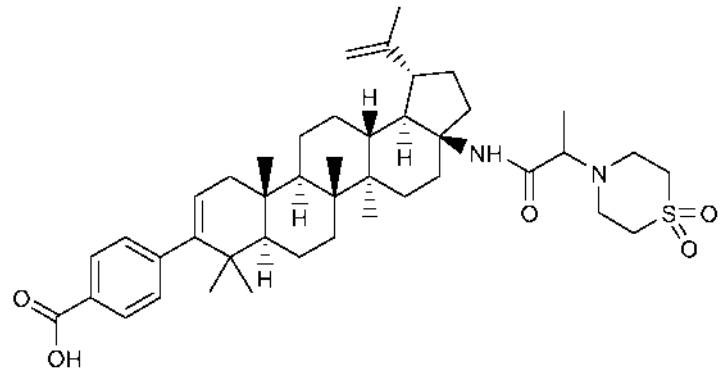
4

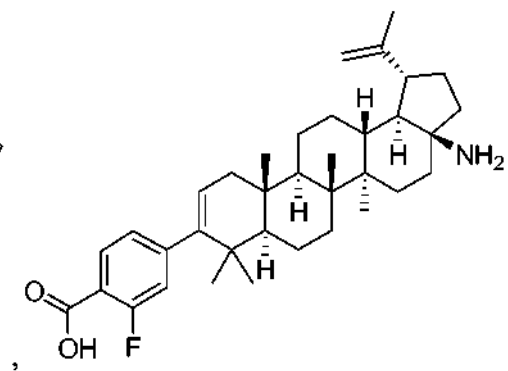
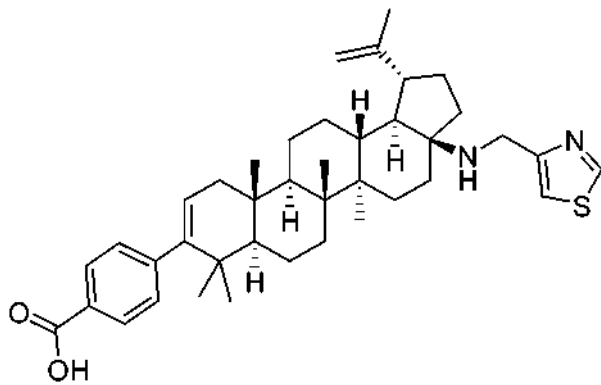
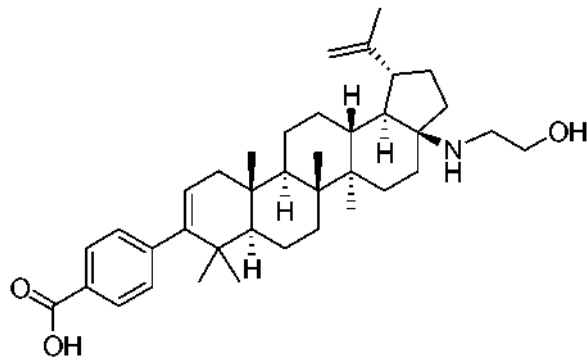
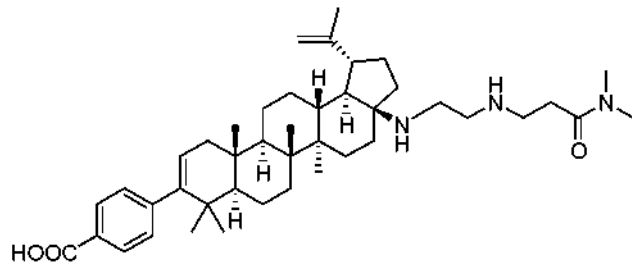
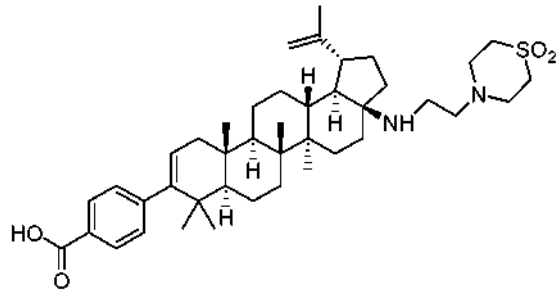


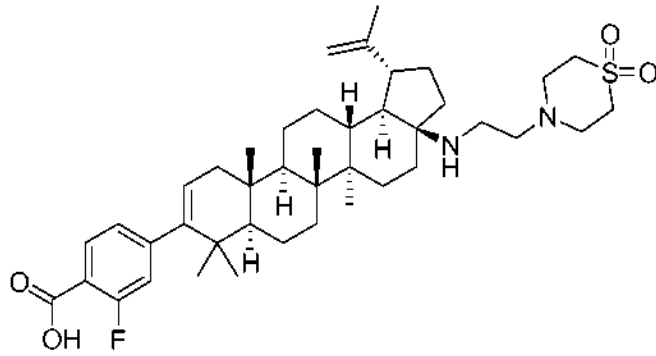




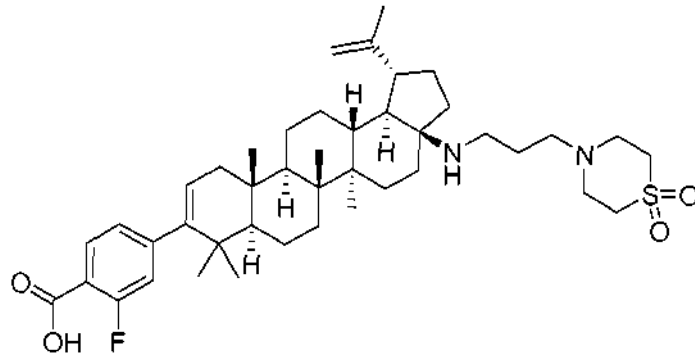




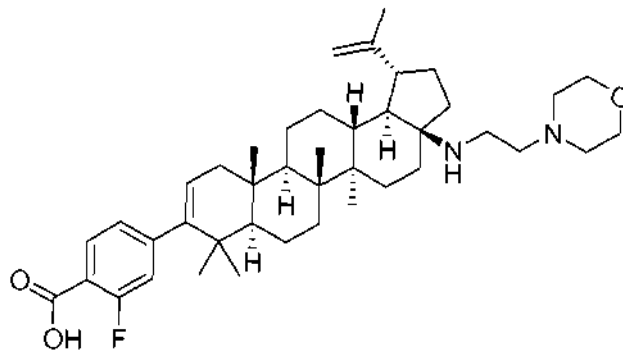
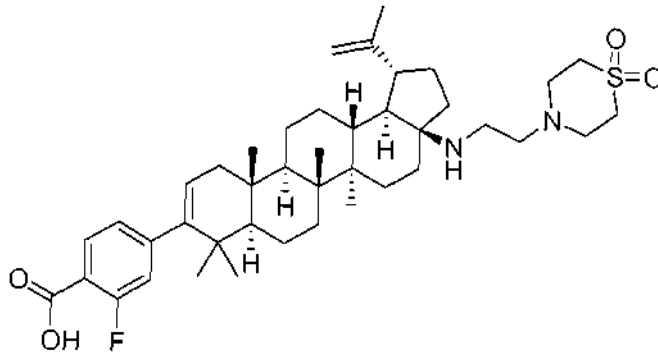


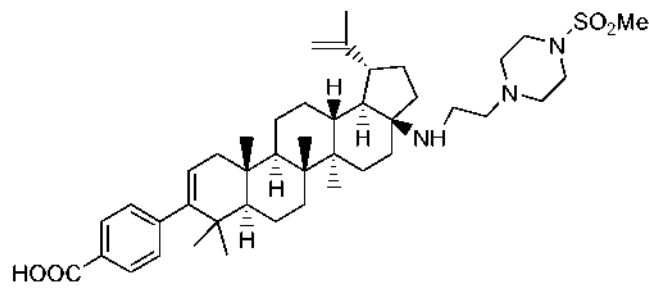
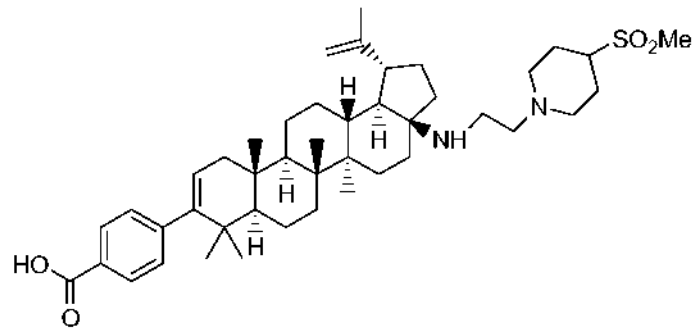
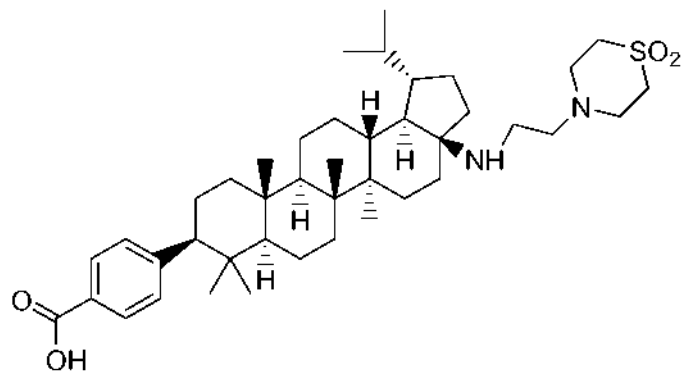
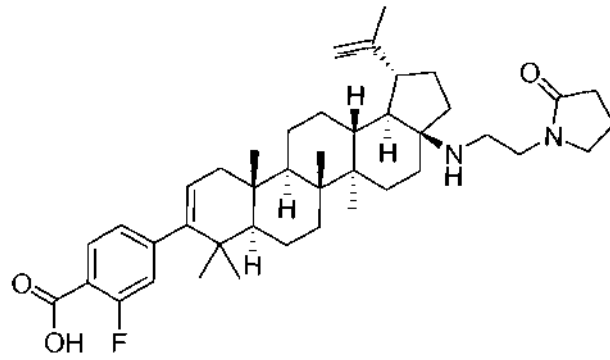


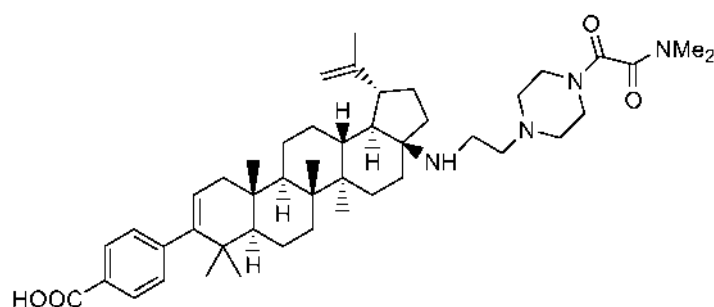
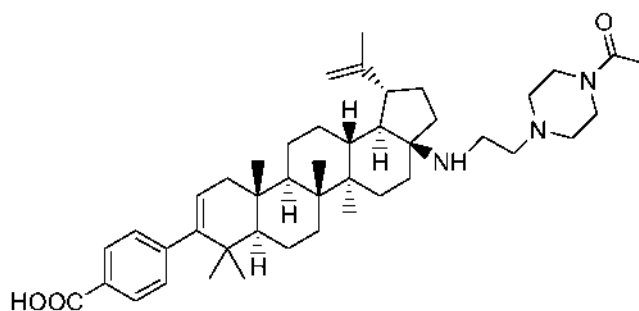
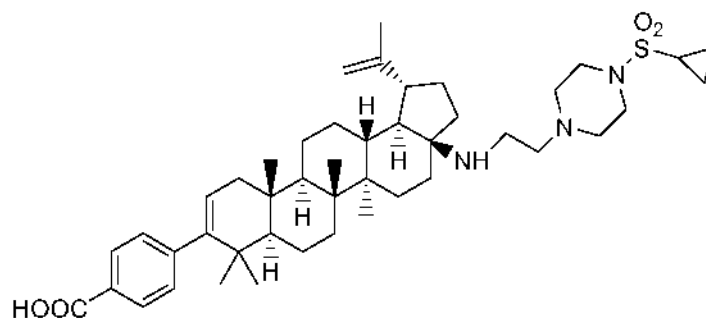
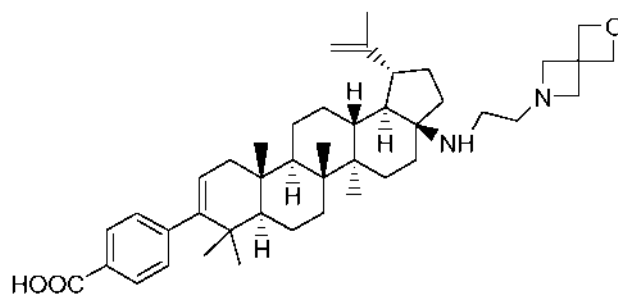
y



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







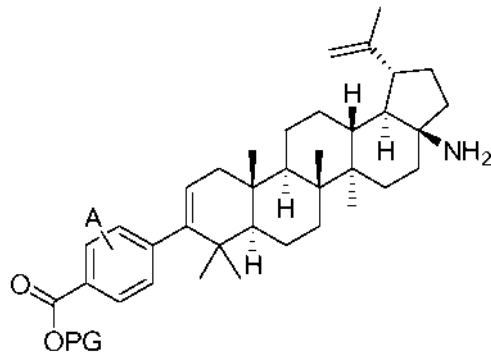
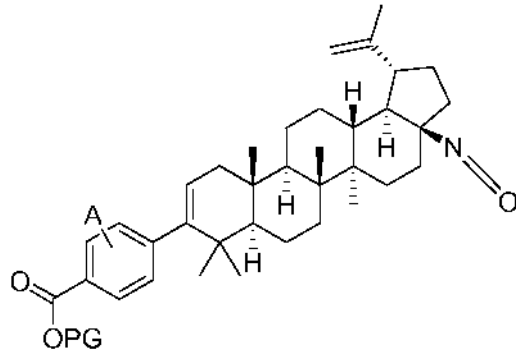
y

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

10 16. La composición farmacéutica de la reivindicación 15, útil para tratar la infección por VIH, que adicionalmente comprende una cantidad antivírica eficaz de un agente para el tratamiento del SIDA seleccionado del grupo que consiste en: (a) un agente antivírico para el SIDA; (b) un agente antiinfeccioso; (c) un inmunomodulador; y (d) otro inhibidor de entrada del VIH.

17. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, para su uso en un procedimiento para tratar un mamífero infectado con el virus del VIH.

18. Un compuesto intermedio que se selecciona entre el grupo de



y

