

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 984**

51 Int. Cl.:

C07J 63/00 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61K 31/575 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.02.2013 PCT/US2013/025897**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.08.2013 WO13123019**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2013 E 13707493 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2017 EP 2814834**

54 Título: **C-3 cicloalquenil triterpenoides con actividad inhibidora de la maduración del VIH**

30 Prioridad:

15.02.2012 US 201261599040 P
06.02.2013 US 201313760726

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.03.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 656 984 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

C-3 cicloalquenal triterpenoides con actividad inhibidora de la maduración del VIH

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

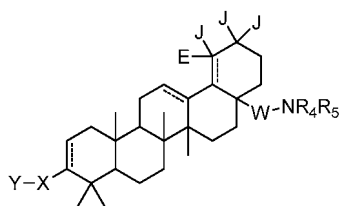
10 La infección por el VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana-1) sigue siendo un problema médico importante, con una estimación de 45-50 millones de personas infectadas en el mundo hacia el final de 2010. La cantidad de casos de VIH y SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) ha aumentado rápidamente. 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 disoproxilol (o Viread[®]), emtricitabina (o FTC - Emtriva[®]), Combivir[®] (contiene -3TC y 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 de la proteasa peptidomiméticos o formulaciones autorizadas: 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 o formulaciones autorizadas: 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 la entrada tales como enfuvirtida (T-20) (Fuzeon[®]) y maraviroc (Selzentry[®]).

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 de SIDA, como consecuencia de la aplicación generalizada de la terapia de combinación. Sin embargo, a pesar de estos resultados impresionantes, en última instancia las terapias farmacológicas de combinación pueden fracasar en el 30 al 50 % de los pacientes. Una potencia de fármaco insuficiente, no cumplimiento terapéutico, 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. Adicionalmente, 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 al fármaco, y el tratamiento fracasa cuando están presentes concentraciones de fármaco inferiores a las óptimas. Por lo tanto, para proporcionar más opciones de tratamiento se necesitan nuevos agentes anti-VIH que presenten distintos patrones de resistencia, así como una farmacocinética y perfiles de seguridad favorables. Los inhibidores de la fusión del HIV mejorados, y los antagonistas del correceptor de la entrada del VIH, son dos ejemplos de clases novedosas de agentes anti-VIH que están siendo estudiados por numerosos investigadores.

Los inhibidores de la fijación del VIH son una subclase adicional de compuestos antivíricos que se unen a la glicoproteína gp120 de la superficie del VIH, e interfieren con la interacción entre la proteína gp120 de la superficie 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 la fijación de VIH se han mejorado a fin de obtener compuestos con una utilidad y eficacia maximizadas como agente antivíricos. En particular, los documentos US 7.354.924 y US 7.745.625 son ilustrativos de los inhibidores de la fijación del VIH.

Otra clase emergente de compuestos para el tratamiento del VIH se denominan inhibidores de la maduración del VIH. La maduración es la última de las muchas etapas, diez o más, en la replicación del VIH o en el ciclo vital del VIH, en la que el VIH se vuelve infeccioso como consecuencia de varios eventos de escisión del VIH mediados por proteasa en la proteína gag que finalmente da como resultado la liberación de la proteína de la cápsida (CA). Los inhibidores de la maduración evitan que la cápsida del VIH se ensamble y madure correctamente, que formen una cubierta exterior protectora, o que salgan de las células humanas. En su lugar, se producen virus no infecciosos, evitando ciclos posteriores de infección por VIH.

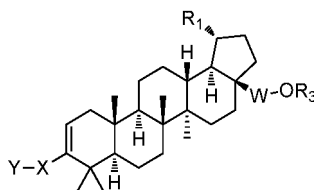
En la actualidad, se ha mostrado que algunos derivados de ácido betulínico presentan una potente actividad anti-HIV como inhibidores de la maduración del VIH. Por ejemplo, el documento US 7.365.221 desvela betulina monoacilada y derivados de dihidrobetulina, y su uso como agentes anti-VIH. Como se analiza en la referencia US 7.365.221, la



Fórmula III ;

y

un compuesto de fórmula IV



Fórmula IV ;

5

donde R₁ es isopropenilo o isopropilo;

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

10 X se selecciona entre el grupo de cicloalquilo C₄₋₈, cicloalquenilo C₄₋₈, espirocicloalquilo C₄₋₉, espirocicloalquenilo C₄₋₉, oxacicicloalquilo C₄₋₈, dioxacicicloalquilo C₄₋₈, oxacicicloalquenilo C₆₋₈, dioxacicicloalquenilo C₆₋₈, ciclodialquenilo C₆, oxaciclodialquenilo C₆, oxaspirocicloalquilo C₆₋₉ y oxaspirocicloalquenilo C₆₋₉, en la que X está sustituido con A, en la que A es al menos un miembro seleccionado entre el grupo de -H, -halo, -hidroxilo, -alquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-Q, -alquilo C₁₋₆ sustituido con alquilo-Q, -CN, -CF₂Q, -NR₈R₉, -COOR₂ y -CONR₂R₂;

15 X también se puede seleccionar entre el grupo de:

en la que Q se selecciona entre el grupo de arilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, -OR₂, -COOR₃, -NR₂R₂, -SO₂R₇, -CONHSO₂R₃, y -CONHSO₂NR₂R₂;

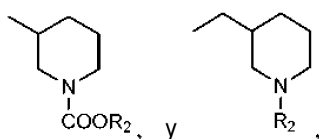
R₂ es -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido con alquilo o arilo C₁₋₆ sustituido con alquilo;

20 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, -alquilo C₁₋₆ sustituido con alquilo, -COOR₂, CF₂-COOR₂, -NHC(O)(CH₂)_n-COOR₂, -SO₂NR₂C(O)R₂, -tetrazol, y -CONHOH, en la que n=1-6;

W está ausente, CH₂ o CO;

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

R₄ se selecciona entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-C(OR₃)₂-cicloalquilo C₃₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, -alquil C₁₋₆-Q₁, -alquil C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆-Q₁, arilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, -COR₆, -COCOR₆, -SO₂R₇, -SO₂NR₂R₂,



30 con la condición de que R₄ o R₅ no puede ser COR₆ o COCOR₆ cuando W es CO;

en la 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 C₁₋₆ sustituido con alquilo, -alquil C₁₋₆-NR₈R₉, -COR₁₀, -COR₆, -COCOR₆, -SO₂R₇ y -SO₂NR₂R₂;

5 con la condición de que solo uno de R₄ o R₅ se puede seleccionar entre el grupo de -COR₆, -COCOR₆, -SO₂R₇ y -SO₂NR₂R₂;

o cuando W está ausente o es CH₂, entonces R₄ y R₅ se pueden tomar junto con N adyacente para formar



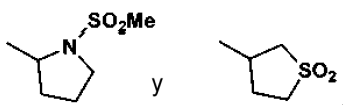
10 R₆ se selecciona entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido con alquilo, -cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquil C₃₋₆ sustituido-Q₂, -alquil C₁₋₆-Q₂, -alquil C₁₋₆ sustituido con alquilo-Q₂, -cicloalquil C₃₋₆-Q₂, aril-Q₂, -NR₁₃R₁₄, y -OR₁₅;

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

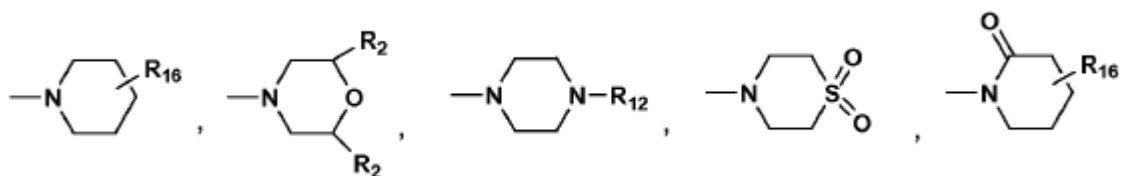
R₇ se selecciona entre el grupo de -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido, -cicloalquilo C₃₋₆, -CF₃, arilo, y heteroarilo;

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

y R₈ y R₉ también se pueden seleccionar independientemente entre el grupo de

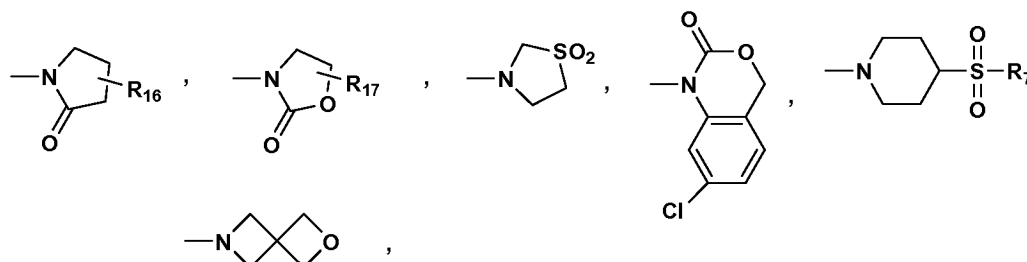


o R₈ y R₉ se toman junto con el N adyacente para formar un ciclo seleccionado del grupo de:



20

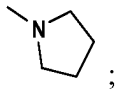
y



con la condición de que solo uno de R₈ o R₉ can be -COOR₃;

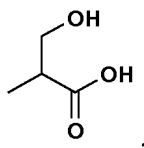
R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido y -cicloalquilo C₃₋₆,

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

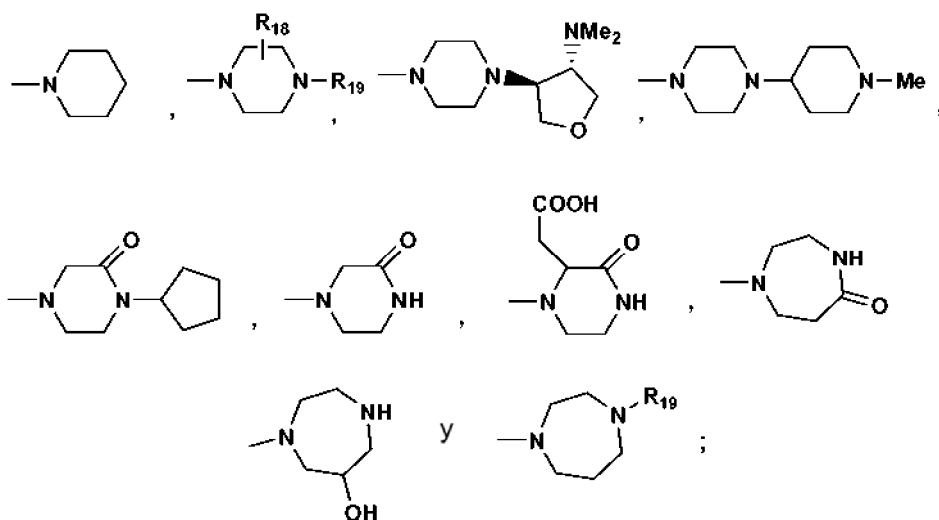


5 R₁₂ se selecciona entre el grupo de -alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-OH; -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido, -cicloalquilo C₃₋₆, -COR₇, -COONR₂₂R₂₃, -SOR₇, y -SONR₂₄R₂₅;

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



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



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

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

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

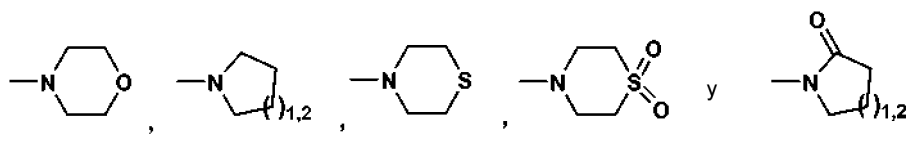
R₁₇ se selecciona entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -COOR₃, y arilo;

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

20 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 C₁₋₆ sustituido, -alquil C₁₋₆ sustituido-OR₂, y -COR₃,

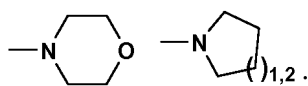
o R₂₀ y R₂₁ se toman junto con el N adyacente para formar un ciclo seleccionado del grupo de



con la condición de que solo uno de R_{20} o R_{21} puede ser $-\text{COR}_3$;

R_{22} y R_{23} se seleccionan independientemente entre el grupo de H, -alquilo C_{1-6} , -alquilo C_{1-6} sustituido, y -cicloalquilo C_{1-6} ,

5 o R_{22} y R_{23} se toman junto con el N adyacente para formar un ciclo seleccionado del grupo de



R_{24} y R_{25} son independientemente del grupo de H, -alquilo C_{1-6} , -alquilo C_{1-6} sustituido, -alquil $\text{C}_{1-6}\text{-Q}_5$, -cicloalquilo C_{1-6} , arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido, y Q_5 se selecciona entre el grupo de halógeno y SO_2R_3 .

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

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

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

25 También se proporcionan en el presente documento compuestos intermedios útiles para fabricar los compuestos de las Fórmulas I, II, III y IV del presente documento.

La presente invención se refiere a estos, así como a otros importantes fines, descritos a partir de ahora en el presente documento.

Descripción detallada de las realizaciones

Definiciones

30 Salvo que se especifique otra cosa en otra parte de la solicitud, pueden usarse uno o más de los siguientes términos en el presente documento y deberán tener los siguientes significados:

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

El término "alquilo C_{1-6} " tal como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones (salvo que se especifique otra cosa) significan grupos alquilo de cadena lineal o ramificada tales como metilo, etilo, propilo,
35 isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, amilo, hexilo y similares.

"fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ " se refiere a alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido con F en el que al menos un átomo de H está sustituido con un átomo de F, y cada átomo de H puede estar independientemente sustituido por un átomo de F;

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

40 Un grupo "arilo" o "Ar" se refiere a un sistema completamente de átomos de carbono, monocíclico o policíclico de anillos condensados (es decir, anillos que comparten parejas adyacentes de átomos de carbono) que tienen un sistema electrónico pi completamente conjugado. Ejemplos, sin limitación, de grupos arilo son fenilo, naftalenilo y antraceno. El grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituidos es preferentemente uno o más seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico,

hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxi, tiohidroxi, tioariloxi, tiorheteroariloxi, tiorheteroalícicloxi, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino y $-NR^xR^y$, en la que R^x y R^y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, carbonilo, C-carboxi, sulfonilo, trihalometilo, y, combinados, un anillo heteroalíciclico de cinco o seis miembros.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "heteroarilo" se refiere a un anillo monocíclico o condensado (es decir, anillos que comparten una pareja de átomos adyacentes) que tiene en el(los) anillo(s) uno o más átomos seleccionados entre el grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre y, además, que tienen un sistema electrónico pi completamente conjugado. Salvo que se indique otra cosa, el grupo heteroarilo se puede unir bien a un átomo de carbono o átomo de nitrógeno dentro del grupo heteroarilo. Se deberá indicar que el término heteroarilo pretende incluir un N-óxido del heteroarilo precursor si dicho N-óxido es químicamente factible tal como es conocido 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 está sustituido, el grupo o grupos sustituidos es preferentemente uno o más seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíciclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxi, tioalcoxi, tiohidroxi, tioariloxi, tiorheteroariloxi, tiorheteroalícicloxi, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino, y $-NR^xR^y$, en la que R^x y R^y son como se han definido anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, un grupo "heteroalíciclico" se refiere a un grupo de anillo monocíclico o condensado que tiene en el(los) anillo(s) uno o más átomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos se seleccionan entre los que proporcionan disposiciones estables de enlaces y no se pretende que abarquen sistemas que no puedan existir. Los anillos pueden tener también uno o más dobles enlaces. Sin embargo, los anillos no tienen un sistema electrónico pi completamente conjugado. Ejemplos, sin limitación, de grupos heteroalíciclicos son azetidínilo, piperidilo, piperazinilo, imidazolinilo, tiazolidínilo, 3-pirrolidin-1-ilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y tetrahidropiranilo. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituidos es preferentemente uno o más seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíciclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxi, tiohidroxi, tioalcoxi, tioariloxi, tiorheteroariloxi, tiorheteroalícicloxi, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamililo, N-tiocarbamililo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometanosulfonamido, trihalometanosulfonilo, sililo, guanilo, guanidino, ureido, fosfonilo, amino y $-NR^xR^y$, en la que R^x y R^y son como se han definido anteriormente.

Un grupo "alquilo" se refiere aun hidrocarburo alifático saturado que incluye grupos de cadena lineal y de cadena ramificada. Preferentemente, el grupo alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono (en cualquier intervalo numérico; por ejemplo, "1-20", como se ha indicado en el presente documento, significa que el grupo, en el caso de que el grupo alquilo puede contener 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc. hasta e incluyendo 20 átomos de carbono). Más preferentemente, este es un alquilo de tamaño medio que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Más preferentemente, este es un alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando están sustituidos, el uno o más grupos sustituyentes preferentemente están seleccionados, uno o más de forma individual, entre trihaloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíciclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxi, tiohidroxi, tioalcoxi, tioariloxi, tiorheteroariloxi, tiorheteroalícicloxi, ciano, halo, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamililo, N-tiocarbamililo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometanosulfonamido, trihalometanosulfonilo, y combinaciones, un anillo heteroalíciclico de cinco o seis miembros.

Un grupo "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o condensado todo de carbono (es decir, anillos que comparten una pareja adyacente de átomos de carbono) en el que uno o más anillos no tiene un sistema electrónico pi completamente conjugado. Ejemplos, sin limitación, de grupos cicloalquilo son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno, cicloheptano, ciclohepteno y adamantano. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando están sustituidos, el uno o más grupos sustituyentes preferentemente están seleccionados, uno o más de forma individual, entre alquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíciclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxi, tiohidroxi, tioalcoxi, tioariloxi, tiorheteroariloxi, tiorheteroalícicloxi, ciano, halo, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamililo, N-tiocarbamililo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometanosulfonamido, trihalometanosulfonilo, sililo, amidino, guanidino, ureido, fosfonilo, amino y $-NR^xR^y$ con R^x y R^y como se ha definido anteriormente.

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

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

- Un grupo "hidroxi" se refiere a un grupo -OH.
- Un grupo "alcoxi" se refiere tanto a un grupo -O-alquilo como a un grupo -O-cicloalquilo como se define en el presente documento.
- 5 Un grupo "ariloxi" se refiere tanto a un grupo -O-arilo como a un grupo -O-heteroarilo, tal como se ha definido en el presente documento.
- Un grupo "heteroariloxi" se refiere a un grupo heteroaril-O- donde heteroarilo es como se ha definido en el presente documento.
- Un grupo "heteroalícicloxi" se refiere a un grupo heteroalícicilo-O- donde heteroalícicilo es como se ha definido en el presente documento.
- 10 Un grupo "tiohidroxi" se refiere a un grupo -SH.
- Un grupo "tioalcoxi" se refiere tanto a un grupo S-alquilo como a un grupo -S-cicloalquilo, tal como se ha definido en el presente documento.
- Un grupo "tioariloxi" se refiere tanto un grupo -S-arilo y un grupo -S-heteroarilo, tal como se ha definido en el presente documento.
- 15 Un grupo "tioheteroariloxi" se refiere un grupo heteroaril-S- donde heteroarilo es como se ha definido en el presente documento.
- Un grupo "tioheteroalícicloxi" se refiere a un grupo heteroalícicilo-S- donde heteroalícicilo es como se ha definido en el presente documento.
- 20 Un grupo "carbonilo" se refiere a un grupo $-C(=O)-R$, donde R" se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) y heteroalícicilo (unido a través de un carbono del anillo), tal como cada uno de ellos se define en el presente documento.
- Un grupo "aldehído" se refiere a un grupo carbonilo donde R" es hidrógeno.
- Un grupo "tiocarbonilo" se refiere a un grupo $-C(=S)-R$, donde R" es como se define en el presente documento.
- 25 Un grupo "ceto" se refiere a un grupo $-CC(=O)C-$ en el que el átomo de carbono a uno o ambos lados del $C=O$ puede ser alquilo, cicloalquilo, arilo o un átomo de carbono de un grupo heteroarilo o heteroalícicilo.
- Un grupo "trihalometanocarbonilo" se refiera a un grupo $Z_3CC(=O)-$ donde dicho Z es un halógeno.
- Un grupo "C-carboxi" se refiere a grupos $-C(=O)O-R$, donde R" es como se define en el presente documento.
- Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo $R^"C(-O)O-$, donde R" es como se define en el presente documento.
- 30 Un grupo "ácido carboxílico" se refiere a un grupo C-carboxi en el que R" es hidrógeno.
- Un grupo "trihalometilo" se refiere a un grupo $-CZ_3$, en el que Z es un grupo halógeno como se define en el presente documento.
- Un grupo "trihalometanosulfonilo" se refiere a grupos $Z_3CS(=O)_2-$ donde Z es tal como se ha definido anteriormente.
- 35 Un grupo "trihalometanosulfonamido" se refiere a un grupo $Z_3CS(=O)_2NR^x-$ donde Z es tal como se ha definido anteriormente y siendo R^x H o alquilo (C₁₋₆).
- Un grupo "sulfino" se refiere a un grupo $-S(=O)-R$, siendo R" alquilo (C₁₋₆).
- Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo $-S(=O)_2R$ siendo R" alquilo (C₁₋₆).
- Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a un grupo $-S(=O)_2NR^xR^y$, siendo R^x y R^y independientemente H o alquilo (C₁₋₆).
- Un grupo "N-Sulfonamido" se refiere a un grupo $R^"S(=O)_2NR^x-$, siendo R_x H o alquilo (C₁₋₆).
- 40 Un grupo "O-carbamilo se refiere a un grupo $-OC(=O)NR^xR^y$, siendo R^x y R^y independientemente H o alquilo (C₁₋₆).
- Un grupo "N-carbamilo se refiere a un grupo $R^xOC(=O)NR^y$, siendo R^x y R^y independientemente H o alquilo (C₁₋₆).
- Un grupo "O-tiocarbamilo se refiere a un grupo $-OC(=S)NR^xR^y$, siendo R^x y R^y independientemente H o alquilo (C₁₋₆).
- Un grupo "N-tiocarbamilo se refiere a un grupo $R^xOC(=S)NR^y-$, siendo R^x y R^y independientemente H o alquilo (C₁₋₆).

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

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

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

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

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

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

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

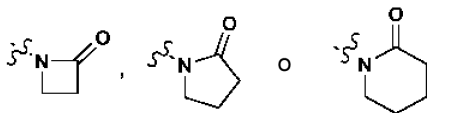
Un grupo "ciano" se refiere a un grupo -CN.

10 Un grupo "sililo" se refiere a un grupo -Si(Rⁿ)₃, siendo Rⁿ alquilo (C₁₋₆) o fenilo.

Un grupo "fosfonilo" se refiere a un grupo P(=O)(OR^x)₂ siendo R^x alquilo (C₁₋₆).

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

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



15 Un grupo "espiro" es un grupo orgánico bicíclico con anillos conectados mediante un solo átomo. Los anillos pueden ser iguales o diferentes. El átomo de conexión también se denomina espiroátomo, muy frecuentemente, un carbono cuaternario ("espirocarbono").

20 Un grupo "oxospiro" o "oxaspiro" es un grupo espiro que tiene un átomo de oxígeno incluido en la estructura de anillo bicíclico. Un grupo "dioxospiro" o "dioxaspiro" tiene dos átomos de oxígeno incluidos en la estructura de anillo bicíclico.

Cualesquiera dos grupos R adyacentes se pueden combinar para formar un anillo de cicloalquilo, heteroarilo o heterocíclico condensado con el anillo que contiene inicialmente dichos grupos R.

25 Se conoce en la técnica de los átomos de nitrógeno de los sistemas de heteroarilo pueden "participar en un doble enlace del anillo heteroarilo", y esto se refiere a la formación de dobles enlaces en las dos estructuras tautoméricas que comprenden grupos de anillo de heteroarilo de cinco miembros. Esto indica que los átomos de nitrógeno se pueden sustituir como bien entienden los químicos expertos en la técnica. La descripción y las reivindicaciones de la presente descripción están basadas en los principios generales conocidos del enlace químico. Se entiende que las reivindicaciones no abarcan estructuras conocidas por ser inestables o que no pueden existir según las referencias.

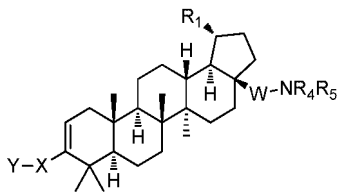
30 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos desvelados en el presente documento están dentro del alcance de la invención. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones pretende incluir sales de adición de bases no tóxicas. 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 sulfínico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido sórbico, ácido aconítico, ácido salicílico, ácido ftálico, y similares.

35 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.

40

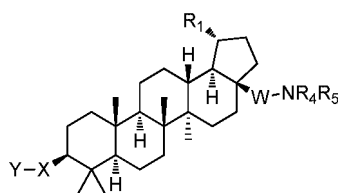
Tal como se define anteriormente, la invención se refiere a un compuesto, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que se selecciona entre el grupo de:

un compuesto de fórmula I



Fórmula I ;

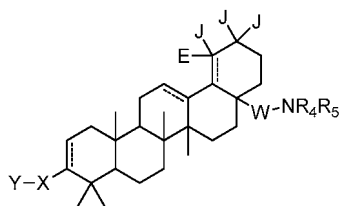
un compuesto de fórmula II



Fórmula II ;

5

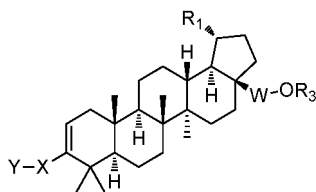
un compuesto de fórmula III



Fórmula III ;

10 y

un compuesto de fórmula IV



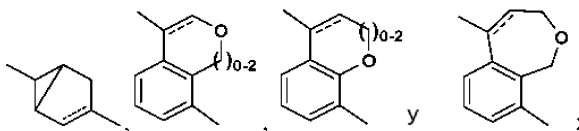
Fórmula IV ;

donde R₁ es isopropenilo o isopropilo;

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

X se selecciona entre el grupo de cicloalquilo C₄₋₈, cicloalqueno C₄₋₈, espirocicloalquilo C₄₋₉, espirocicloalqueno C₄₋₉, oxacicicloalquilo C₄₋₈, dioxacicicloalquilo C₄₋₈, oxacicicloalqueno C₆₋₈, dioxacicicloalqueno C₆₋₈, cicloalqueno C₆, oxacicicloalqueno C₆, oxaspirocicloalquilo C₆₋₉ y oxaspirocicloalqueno C₆₋₉, en la que X está sustituido con A, en la que A es al menos un miembro seleccionado entre el grupo de -H, -halo, -hidroxilo, -alquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-Q, -alquilo C₁₋₆ sustituido con alquilo-Q, -CN, -CF₂Q, -NR₈R₉, -COOR₂ y -CONR₂R₂; X también se puede seleccionar entre el grupo de:

20



en la que Q se selecciona entre el grupo de arilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, -OR₂, -COOR₃, -NR₂R₂, -SO₂R₇, -CONHSO₂R₃, y -CONHSO₂Nr₂R₂;

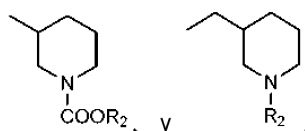
R₂ es -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido con alquilo o arilo C₁₋₆ sustituido con alquilo;

5 Y se selecciona entre el grupo de -COOR₂, -C(O)NR₂SO₂R₃, -C(O)NHSO₂NR₂R₂, -NR₂SO₂R₂, -SO₂NR₂R₂, -cicloalquil C₃₋₆-COOR₂, -alquenil C₂₋₆-COOR₂, -alquiniil C₂₋₆-COOR₂, -alquil C₁₋₆-COOR₂, -alquilo C₁₋₆ sustituido con alquilo, -COOR₂, CF₂-COOR₂, -NHC(O)(CH₂)_n-COOR₂, -SO₂NR₂C(O)R₂, -tetrazol, y -CONHOH, en la que n=1-6;

W está ausente, CH₂ o CO;

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

10 R₄ se selecciona entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-C(OR₃)₂-cicloalquilo C₃₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, -alquil C₁₋₆-Q₁, -alquil C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆-Q₁, arilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, -COR₆, -COCOR₆, -SO₂R₇, -SO₂NR₂R₂,



con la condición de que R₄ o R₅ no puede ser COR₆ o COCOR₆ cuando W es CO;

15 en la que Q₁ se selecciona entre el grupo de heteroarilo, heteroarilo sustituido, halógeno, -CF₃, -OR₂, -COOR₂, -NR₈R₉, -CONR₁QR₁₁ y -SO₂R₇;

R₅ se selecciona entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido con alquilo, -alquil C₁₋₆-NR₈R₉, -COR_{1Q}, -COR₆, -COCOR₆, -SO₂R₇ y -SO₂NR₂R₂;

20 con la condición de que solo uno de R₄ o R₅ se puede seleccionar entre el grupo de -COR₆, -COCOR₆, -SO₂R₇ y -SO₂NR₂R₂;

o cuando W está ausente o es CH₂, entonces R₄ y R₅ se pueden tomar junto con N adyacente para formar



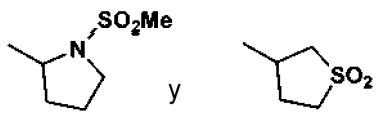
25 R₆ se selecciona entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido con alquilo, -cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ sustituido-Q₂, -alquil C₁₋₆-Q₂, -alquil C₁₋₆ sustituido con alquilo-Q₂, -cicloalquil C₃₋₆-Q₂, aril-Q₂, -NR₁₃R₁₄, y -OR₁₅;

en la que Q₂ se selecciona entre el grupo de arilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, -OR₂, -COOR₂, -NR₈R₉, SO₂R₇, -CONHSO₂R₃, y -CONHSO₂Nr₂R₂;

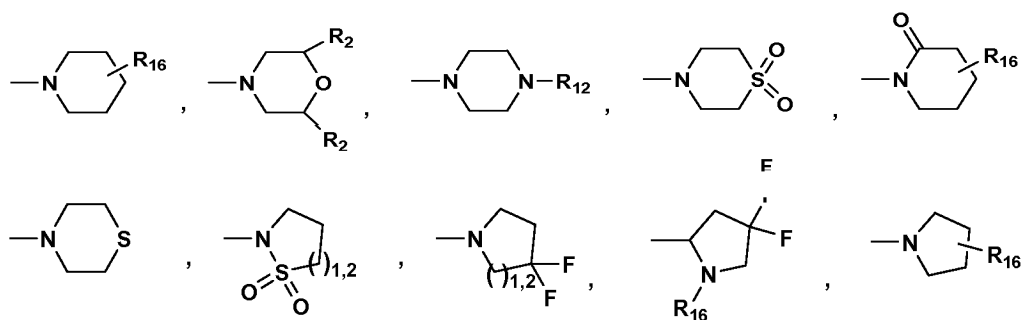
R₇ se selecciona entre el grupo de -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido, -cicloalquilo C₃₋₆, -CF₃, arilo, y heteroarilo;

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

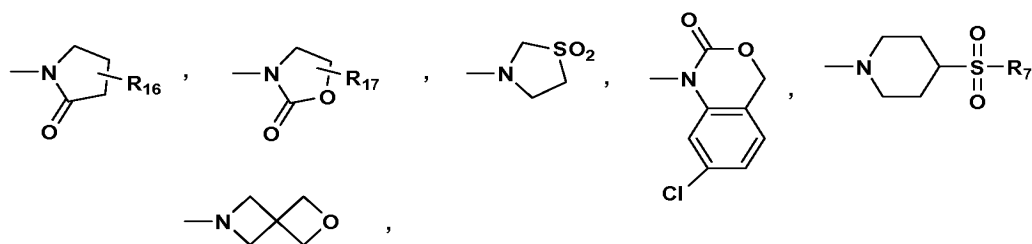
y R₈ y R₉ también se pueden seleccionar independientemente entre el grupo de



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



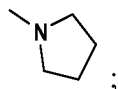
y



5 con la condición de que solo uno de R₈ o R₉ can be -COOR₃;

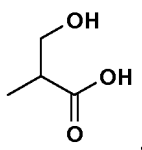
R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido y -cicloalquilo C₃₋₆,

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

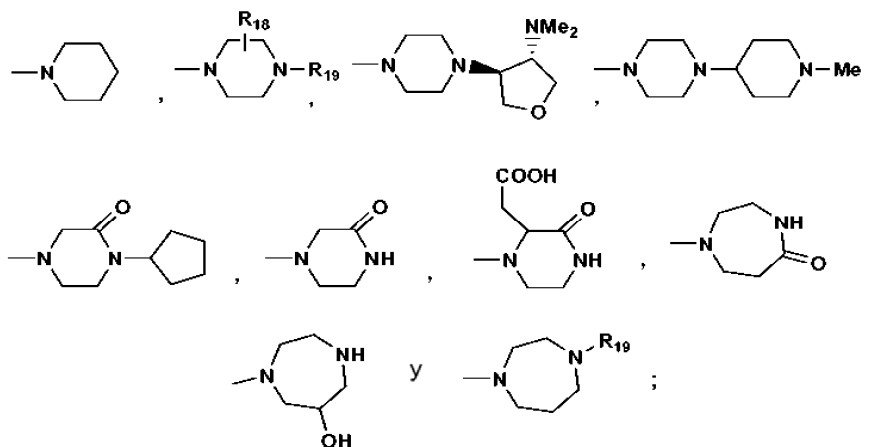


10 R₁₂ se selecciona entre el grupo de -alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-OH; -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido, -cicloalquilo C₃₋₆, -COR₇, -COONR₂₂R₂₃, -SOR₇, y -SONR₂₄R₂₅;

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



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



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

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

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

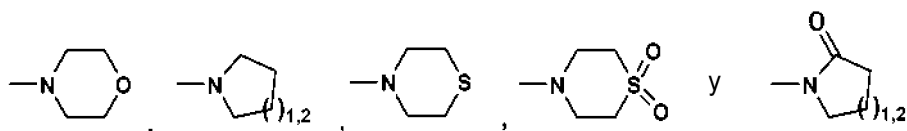
R₁₇ se selecciona entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -COOR₃, y arilo;

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

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;

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

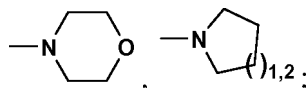
o R₂₀ y R₂₁ se toman junto con el N adyacente para formar un ciclo seleccionado del grupo de



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

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

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



20 R₂₄ y R₂₅ son independientemente del grupo de H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido, -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.

Compuestos incluso más preferidos incluyen aquellos en los que R₁ es isopropenilo.

También se prefieren aquellos compuestos en los que W está ausente.

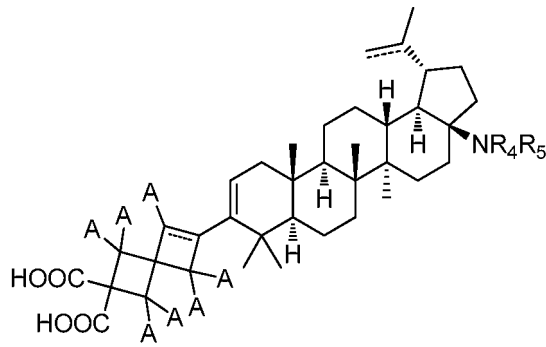
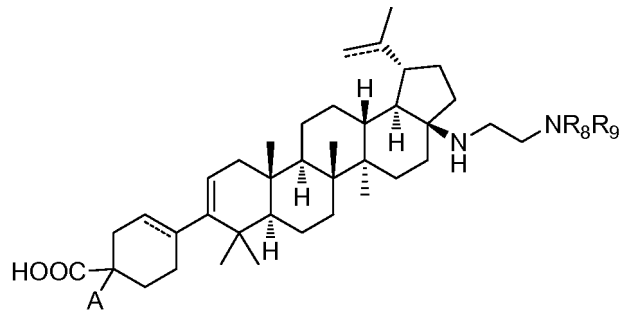
25 Los compuestos preferidos también incluyen aquellos abarcados por la Fórmula I. De estos, aquellos en los que X es cicloalquenilo C₄₋₈, espirocicloalquilo C₄₋₉ o espirocicloalquenilo C₄₋₉ son incluso más preferidos.

También se prefieren los compuestos de Fórmula I en los que Y está en la posición para.

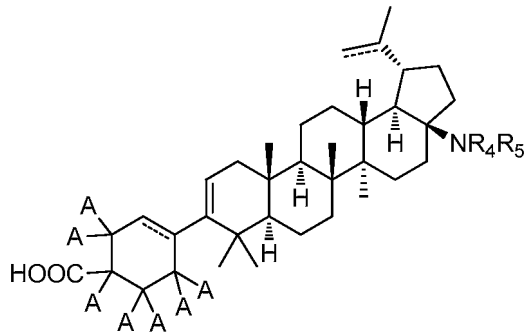
También se prefieren los compuestos de Fórmula I en los que A es al menos un miembro seleccionado entre el grupo de -H, -OH, -halo, -alquilo C₁₋₃, y -alcoxi C₁₋₃, en la que -halo se selecciona entre el grupo de -Cl, -F y -Br, siendo -F más preferido. Es incluso más preferido que A sea -H.

30 También se prefieren compuestos de Fórmula I en la que Y es -COOR₂, y más preferentemente -COOH.

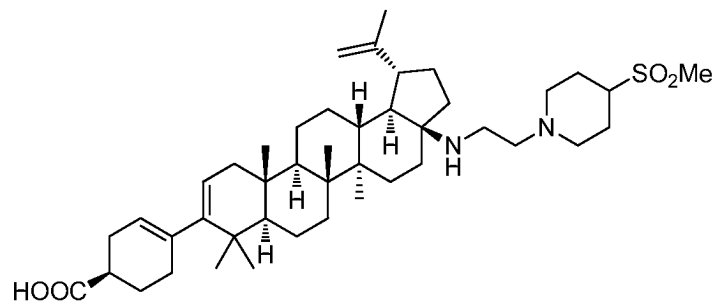
Una clase preferida de compuestos, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluye las siguientes estructuras:

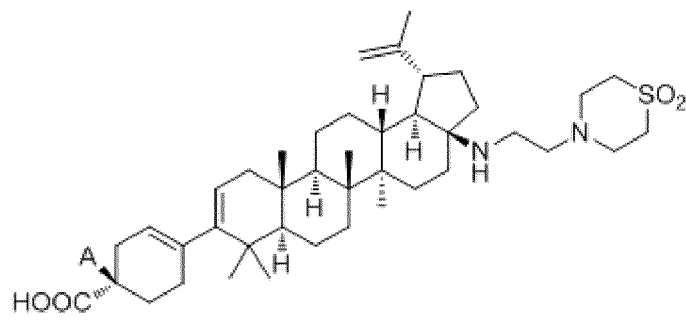
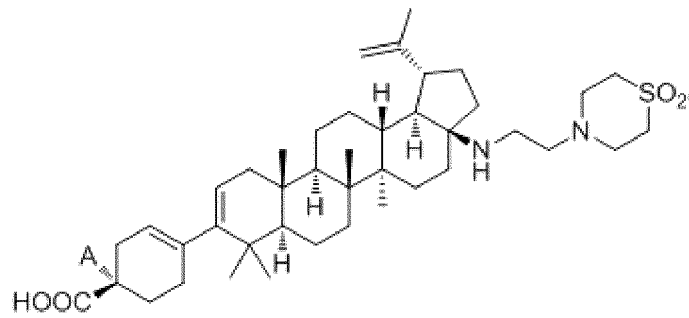
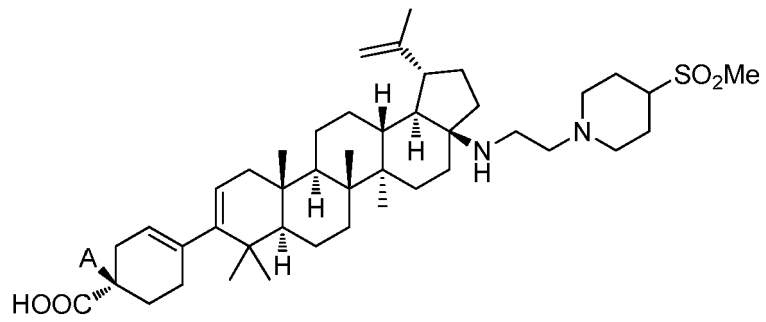
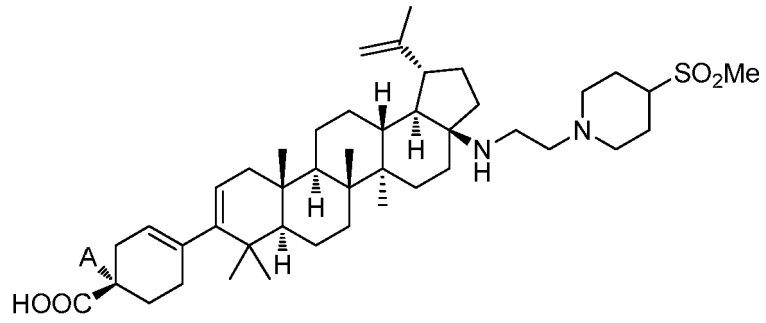
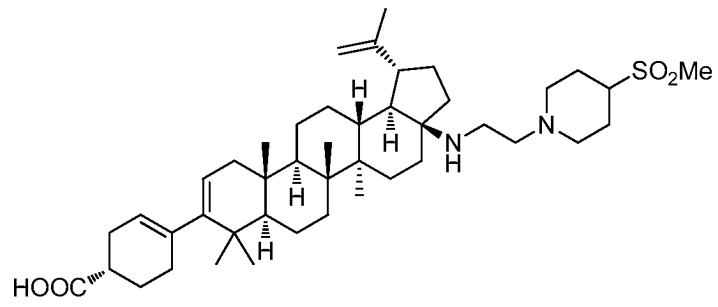


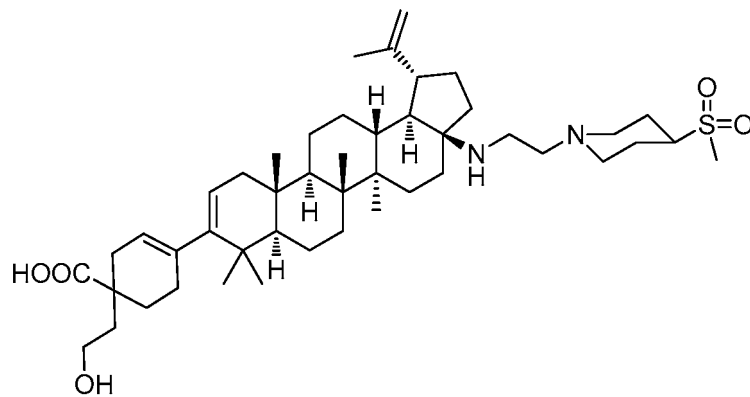
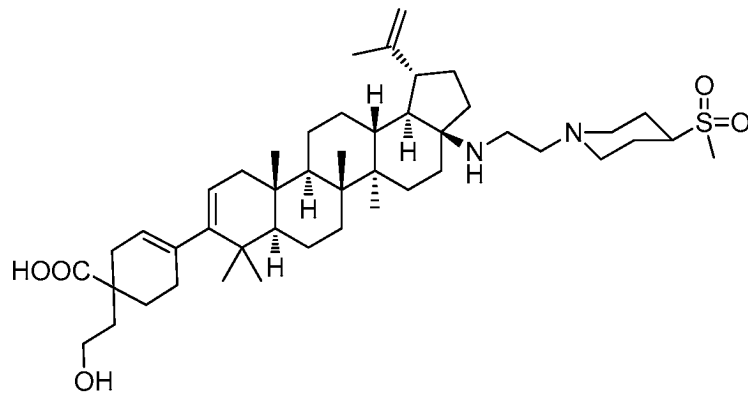
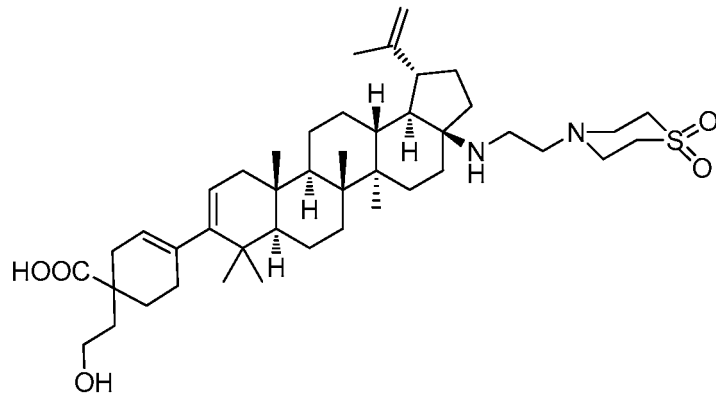
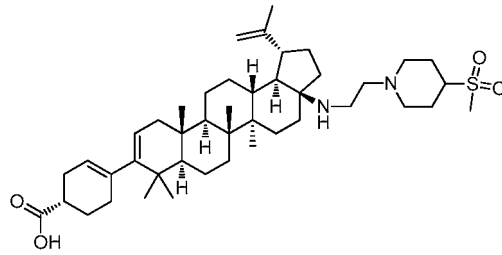
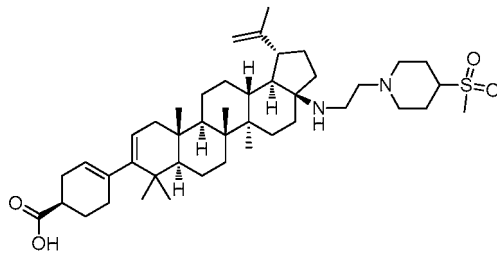
y



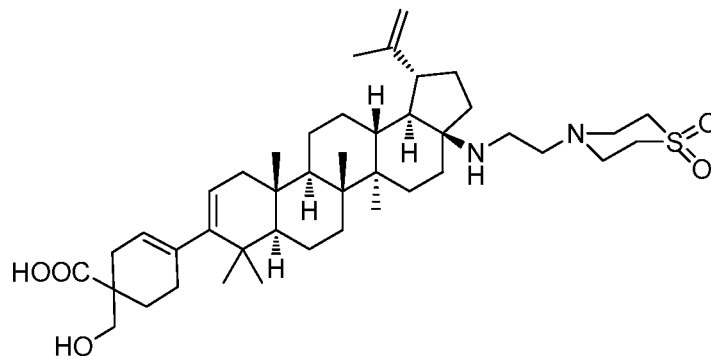
- 5 Otros compuestos, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que se prefieren como parte de la invención incluyen los siguientes:







y



Los compuestos de la presente invención, de acuerdo con todas las diferentes realizaciones descritas anteriormente, se pueden administrar por vía oral, por vía parenteral (incluyendo inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, o técnicas de infusión), mediante un pulverizador de inhalación, o por vía rectal, o por otros medios, en formulaciones en dosis unitaria que contienen transportadores, excipientes y diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos, disponibles para el experto en la materia. Se pueden incluir también uno o más adyuvantes.

Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, se proporciona además un compuesto que se selecciona entre el grupo de compuestos de las Fórmulas I, II, III y IV anteriores, y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, y una composición farmacéutica, para su uso en el tratamiento de infecciones víricas tales como la infección por VIH y SIDA. El tratamiento implica administrar a un paciente necesitado de dicho tratamiento una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz antivírica 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. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz antivírica" significa la cantidad total de cada principio activo de la composición y el método que es suficiente para mostrar un beneficio significativo para el paciente, es decir, inhibir, mejorar o curar las afecciones agudas caracterizadas por la inhibición de la infección por VIH. Cuando se aplica a un principio activo individual, administrado solo, la expresión se refiere solo a ese ingrediente. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de los principios activos, que da como resultado el efecto terapéutico, ya sea administradas en combinación, en serie o de forma simultánea. Los términos "tratar, que trata, tratamiento, tal como se usan en el presente documento y en las reivindicaciones, significa 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 de pulverizadores nasales, preparaciones inyectables estériles, por ejemplo, como suspensiones acuosas u oleosas inyectables estériles, o supositorios. En las composiciones farmacéuticas se pueden utilizar transportadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, y estos se utilizan en la técnica de las preparaciones farmacéuticas.

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

Los compuestos definidos en el presente documento pueden administrarse a seres humanos por vía oral en un intervalo de dosificación de 1 a 100 mg/kg de peso corporal en dosis divididas, normalmente durante un periodo de tiempo prolongado, tales 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 1 a 20 mg/kg de peso corporal en dosis divididas. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico y la frecuencia de la dosificación para cualquier paciente particular pueden variarse, 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 paciente sometido a terapia.

ES 2 656 984 T3

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) |
| Acemannan | Carrington Labs (Irving, TX) | 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, CA) | Infección por VIH de CRS, LGP en positivos para VIH, SIDA |
| interferón alfa | Glaxo Wellcome | sarcoma de Kaposi, VIH en combinación c/Retrovir |
| Ansamicina LM 427 | Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT) | CRS |
| Anticuerpo que neutraliza el interferón alfa anómalo inestable al pH | Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD) | 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, papilomavirus |
| Curdlán sulfato | AJI Pharma USA | Infección por VIH |
| Inmunoglobulina para citomegalovirus | MedImmune | retinitis por CMV |
| Cytovene | Syntex | Tratamiento de la vista |
| Ganciclovir | | CMV periférica, retinitis por CMV |
| Darunavir | Tibotec- J & J | Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa) |
| Delaviridina | 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 asintomáticos |
| ddC didesoxicitidina | Hoffman-La Roche | Infección por VIH, SIDA, CRS |
| ddl didesoxiinosina | Bristol-Myers Squibb | Infección por VIH, SIDA, CRS; combinación con AZT/d4T |
| DMP-450 | AVID (Camden, NJ) | 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, STOCRINE | Bristol Myers Squibb | Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de TI no nucleosídico) |
| EL10 | Elan Corp, PLC (Gainesville, GA) | Infección por VIH |
| Etravirina | Tibotec/ J & J | Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido) |
| Famciclovir | Smith Kline | herpes zóster, herpes simple |
| GS 840 | Gilead | Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la transcriptasa inversa) |

ES 2 656 984 T3

(continuación)
ANTIVÍRICOS

| Nombre del fármaco | Fabricante | Indicación |
|---|-----------------------------------|--|
| HBY097 | Hoechst Marion Roussel | Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido) |
| Hipericina | VIMRx Pharm. | Infección por VIH, SIDA, CRS |
| Humano recombinante | Triton Biosciences | SIDA, Kaposi |
| Interferón beta | (Alameda, CA) | sarcoma, CRS |
| Interferón alfa-n3 | Interferon Sciences | CRS, SIDA |
| Indinavir | Merck | Infección por VIH, SIDA, CRS, positivos para VIH asintomáticos, también en combinación con AZT/ddI/ddC |
| ISIS 2922 | ISIS Pharmaceuticals | retinitis por CMV |
| KNI-272 | Nat'l Cancer Institute | enfermedades asociadas al VIH |
| Lamivudina, 3TC | Glaxo Wellcome | Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la transcriptasa inversa); también con AZT |
| Lobucavir | Bristol-Myers Squibb | Infección por VHC |
| Nelfinavir | Agouron Pharmaceuticals | Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa) |
| Nevirapina | Boehringer Ingelheim | Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de TI) |
| Novapren | Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH) | Inhibidor del VIH |
| Secuencia octapéptica del péptido T | Peninsula Labs (Belmont, CA) | SIDA |
| Fosfonoformato de trisodio | Astra Pharm. Products, Inc. | retinitis por CMV, Infección por VIH, otras infecciones por CMV |
| PNU-140690 | Pharmacia Upjohn | Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa) |
| Probucof | Vyrex | Infección por VIH, SIDA |
| RBC-CD4 | Sheffield Med. Tech (Houston, TX) | Infección por VIH, SIDA, CRS |
| Ritonavir | Abbott | Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa) |
| Saquinavir | Hoffmann-LaRoche | Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa) |
| Estavudina; d4T | Bristol-Myers Squibb | Infección por VIH, SIDA, CRS |
| Didehidrodeoxitimidina | | |
| Tipranavir | Boehringer Ingelheim | Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa) |
| Valaciclovir | Glaxo Wellcome | VHS genital e infecciones por CMV |
| Virazol | Viratek/ICN (Costa Mesa, CA) | positivos para VIH asintomáticos, SLA, CRS |
| Ribavirina | | |
| VX-478 | Vertex | Infección por VIH, SIDA, CRS |
| Zalcitabina | Hoffmann-LaRoche | 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 disoproxil, 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) |

ES 2 656 984 T3

(continuación) ANTIVÍRICOS

| Nombre del fármaco | Fabricante | Indicación |
|---|-----------------------------|---|
| 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 la fusión vírica |
| Lexiva [®] (o Fosamprenavir calcio) Selzentry | GSK/Vertex | SIDA por infección por VIH, inhibidor de proteasa vírica |
| Maraviroc; (UK 427857) | Pfizer | SIDA por infección por VIH, (antagonista de CCR ₅ , 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 CCR ₅ , en desarrollo) |
| TAK-652 | Takeda | SIDA por infección por VIH, (antagonista de CCR ₅ , en desarrollo) |
| GSK 873140 (ONO-4128) | GSK/ONO | SIDA por infección por VIH, (antagonista de CCR ₅ , en desarrollo) |
| Inhibidor de la integrasa MK-0518 Raltegravir | Merck | SIDA por infección por VIH |
| Truvada [®] | Gilead | Combinación de la sal de fumarato de Tenofovir disoproxilo (Viread [®]) y Emtriva [®] (Emtricitabina) |
| Inhibidor de la integrasa GS917/JTK-303 Elvitegravir | Gilead/Japan Tobacco | SIDA debido a infección por VIH en desarrollo |
| Combinación de tres fármacos Atripla [®] | Gilead/Bristol-Myers Squibb | Combinación de Tenofovir Sal de fumarato de dixoproxilo (Viread [®]), Emtriva [®] (Emtricitabina), y Sustiva [®] (Efavirenz) |
| Festinavir [®] 4'-etnil-d4T | Oncolys BioPharma BMS | SIDA debido a infección por VIH en desarrollo |
| CMX-157 Conjugado lipídico del nucleótido tenofovir | Chimerix | SIDA por infección por VIH |
| GSK1349572 Inhibidor de la integrasa | GSK | SIDA por infección por VIH |

INMUNOMODULADORES

| Nombre del fármaco | Fabricante | Indicación |
|---|------------------------------------|--|
| AS-101 | Wyeth-Ayerst | SIDA |
| Bropirimina | Pharmacia Upjohn | SIDA avanzado |
| Acemannan | Carrington Labs, Inc. (Irving, TX) | SIDA, CRS |
| CL246.738 | Wyeth Lederle Labs | SIDA, sarcoma de Kaposi |
| FP-21399 | Fuki ImmunoPharm | 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 |

(continuación)

INMUNOMODULADORES

| Nombre del fármaco | Fabricante | Indicación |
|---|--|---|
| Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos | Schering-Plough | SIDA, combinación c/AZT |
| Inmunoestimulante de la partícula de nucleoproteína del VIH | Rorer | Seropositivo para VIH |
| IL-2 Interleuquina-2 | Cetus | SIDA, SIDA en combinación con AZT, CRS, VIH, en combinación c/AZT |
| IL-2 Interleuquina-2 | Hoffman-LaRoche Immunex | |
| IL-2 Interleucina 2 (aldeslucina) | Chiron | SIDA, aumento de los recuentos de linfocitos CD4 |
| Inmunoglobulina intravenosa (humano) | Cutter Biological (Berkeley, CA) | SIDA pediátrico, en combinación c/AZT |
| IMREG-1 | Imreg (New Orleans, LA) | SIDA, sarcoma de Kaposi, CRS, LGP |
| IMREG-2 | Imreg (New Orleans, LA) | SIDA, sarcoma de Kaposi, CRS, LGP |
| Imutiol, dietil ditio carbamato | Merieux Institute | SIDA, CRS |
| Interferón alfa 2 metionina-encefalina | Schering Plough | sarcoma de Kaposi c/AZT, SIDA |
| MTP-PE Muramilo-Tripéptido | TNI Pharmaceutical (Chicago, IL) | SIDA, CRS |
| Factor estimulante de colonias de granulocitos | Ciba-Geigy Corp. | sarcoma de Kaposi |
| Remune | Amgen | SIDA, en combinación c/AZT |
| CD4 humano soluble recombinante CD4r | Immune Response Corp. | Inmunoterapéutico |
| Híbridos CD4r-IgG | Genentech | 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 |
| SK&F 106528 Soluble T4 | Smith Kline | Infección por VIH |
| Timopentina | Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ) | Infección por VIH |
| factor de necrosis tumoral; TNF | Genentech | CRS, en combinación c/ interferón gamma |

ANTINFECCIOSOS

| <i>Nombre del fármaco</i> | <i>Fabricante</i> | <i>Indicación</i> |
|--|--------------------------|---|
| Clindamicina con primaquina | Pharmacia Upjohn | PPC |
| Fluconazol | Pfizer | Meningitis criptocócica, candidiasis |
| Pastille Nystatin Pastille | Squibb Corp. | Prevención oral de la candidiasis |
| Ornidil Eflornitina | Merrell Dow | PPC |
| Pentamidina Isetionato (i.m. e i.v.) | LyphoMed (Rosemont, IL) | Tratamiento de la PPC |
| Trimetoprim | | Antibacteriano |
| Trimetoprim/sulfa | | Antibacteriano |
| Piritrexim | 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 |

(continuación)

ANTINFECCIOSOS

| Nombre del fármaco | Fabricante | Indicación |
|---|-------------------------------|--|
| Daunorrubicina | NeXstar, Sequus | sarcoma de Kaposi |
| Eritropoyetina humana recombinante | Ortho Pharm. Corp. | Anemia grave asociada a terapia con AZT |
| Hormona del crecimiento humana recombinante | Serono | Debilitamiento relacionado con el SIDA, caquexia |
| Acetato de megestrol | Bristol-Myers Squibb | Tratamiento de anorexia asociada con SIDA |
| Testosterona | Alza, Smith Kline | Debilitamiento relacionado con el SIDA |
| Alimentación entérica total | Norwich Eaton Pharmaceuticals | Diarrea y malabsorción relacionadas con el SIDA |

Adicionalmente, los compuestos de la descripción definidos en el presente documento se pueden usar junto con inhibidores de la entrada del VIH. Los ejemplos de tales inhibidores de la entrada del VIH se discuten en DRUGS OF THE FUTURE 1999, 24(12), pág. 1355-1362; CELL, vol. 9, pág. 243-246, 29 de octubre de 1999; y DRUG DISCOVERY TODAY, vol. 5, n.º 5, mayo de 2000, pp. 183-194 e *Inhibitors of the entry of HIV in host cells*. Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F., Current Opinion in Drug Discovery & Development (2003), 6(4), 451-461. Específicamente, los compuestos se pueden utilizar junto con inhibidores de la fijación, inhibidores de la fusión, y antagonistas del receptor de quimioquina destinados tanto a CCR₅ como al correceptor CXCR₄. Los inhibidores de la fijación del VIH también se definen en los documentos US 7.354.924 y US 7.745.625.

Se entenderá que el ámbito de las combinaciones de los compuestos de la presente solicitud con antiviricos contra el SIDA, inmunomoduladores, antinfecciosos, inhibidores de la entrada del VIH o vacunas, no están limitados al listado de la tabla anterior, sino que 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 descripción y un inhibidor de la proteasa del VIH, y/o un inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH no nucleósido. Un cuarto componente opcional en la combinación es un inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH nucleósido, tal como AZT, 3TC, ddC o ddI. Un inhibidor preferido de la proteasa de VIH es Reyataz[®] (principio activo Atazanavir). Típicamente, se administra una dosis de 300 a 600 mg una vez al día. Se puede administrar simultáneamente con una dosis baja de Ritonavir (50 a 500 mg). Otro inhibidor de la proteasa de VIH preferido es Kaletra[®]. Otro inhibidor de la proteasa de VIH de utilidad es indinavir, que es la sal de sulfato del etanolato de N-(2(R)-hidroxi-1-(S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-4-(S)-hidroxi-5-(1-(4-(3-piridil-metil)-2(S)-N'-(t-butilcarboxamido)-piperazinil))-pentanoamida y se sintetiza de acuerdo con el documento US 5.413.999. En general, indinavir se administra a una dosificación de 800 mg tres veces al día. Otros inhibidores de la proteasa preferentes son nelfinavir y ritonavir. Otro inhibidor de la proteasa del VIH preferente es saquinavir, que se administra en una dosificación de 600 o 1200 mg tres dosis diarias. Los inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH no nucleósidos preferentes incluyen efavirenz. Estas combinaciones pueden tener efectos inesperados en la limitación de la propagación y el grado de infección del VIH. Las combinaciones preferentes incluyen aquellas con lo siguiente (1) indinavir con efavirenz, y, opcionalmente, AZT y/o 3TC y/o ddI y/o ddC; (2) indinavir, y cualquiera de AZT y/o ddI y/o ddC y/o 3TC, en particular, indinavir y AZT y 3TC; (3) estavudina y 3TC y/o zidovudina; (4) sal de fumarato de tenofovir disoproxililo y emtricitabina.

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

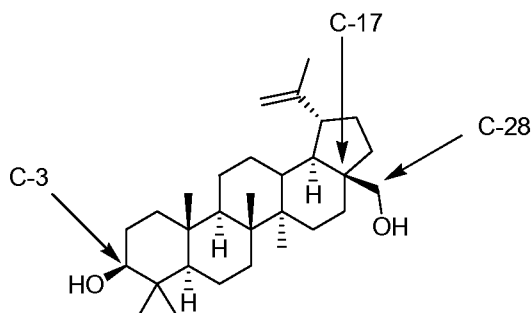
QUÍMICA GENERAL (PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS)

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

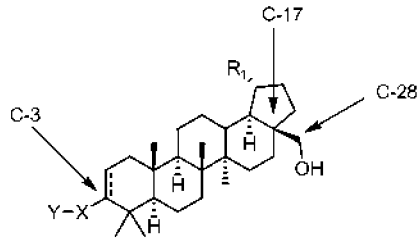
Abreviaturas

Una o más de las siguientes abreviaturas, la mayoría de las cuales son abreviaturas convencionales bien conocidas para los expertos en la materia, se pueden usar a lo largo de la descripción de la memoria descriptiva y de los ejemplos:

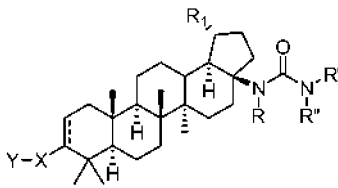
- Bz₂O = anhídrido benzoico
 TBTU = tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio
 HATU = 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato metanamio
 DCE = dicloroetano
 5 DCM = diclorometano
 CDI = carbonil diimidazol
 prep. HPLC = cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento
 ta = temperatura ambiente
 10 DIPEA = diisopropiletilamina
 DMAP = 4-dimetilaminopiridina
 DMSO = dimetilsulfóxido
 THF = tetrahidrofurano
 KHMDS = bis(trimetilsilil)amida de potasio
 min = minuto(s)
 15 h = hora(s)
 sat. = saturado
 TEA = trietilamina
 EtOAc = acetato de etilo
 20 TFA = ácido trifluoroacético
 PCC = cloroformiato de piridinio
 TLC = cromatografía en capa fina
 Tf₂NPh = (trifluorometilsulfonyl)metanosulfonamida
 dioxano = 1,4-dioxano
 GP = grupo protector
 25 atm = atmósfera(s)
 mol = mol(es)
 mmol= milimol(es)
 mg = miligramo(s)
 µg = microgramo(s)
 30 µl = microlitro(s)
 µm= micrómetro(s)
 mm= milímetro(s)
 HOAc= ácido acético
 MeOH= metanol
 35 DMF= *N,N*-dimetilformamida
 TBAF= fluoruro de tetrabutilamonio
 TBDMSCl= cloruro de *tert*-butildimetilsililo
 RBF = matraz de fondo redondo
 DI= desionizado
 40 Los términos "C-3" y "C-28" se refieren a determinadas posiciones de un núcleo triterpénico que se numeran según las reglas de la IUPAC (posiciones representadas gráficamente a continuación con respecto a un triterpeno ilustrativo: betulina):



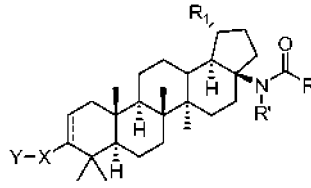
- 45 La misma numeración se mantiene cuando se refieren a las series de compuestos en los esquemas y descripciones generales de los procedimientos.



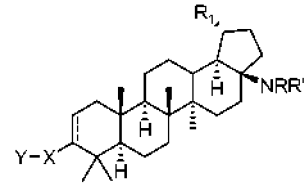
C-17 ureas



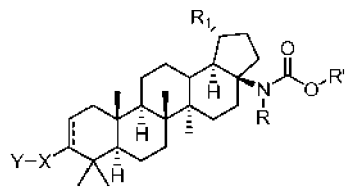
C-17 amidas



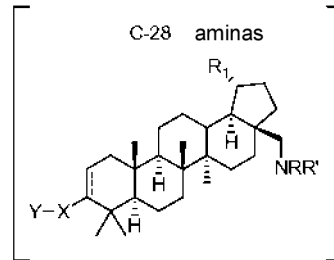
C-17 aminas



C-17 carbamatos



C-28 aminas



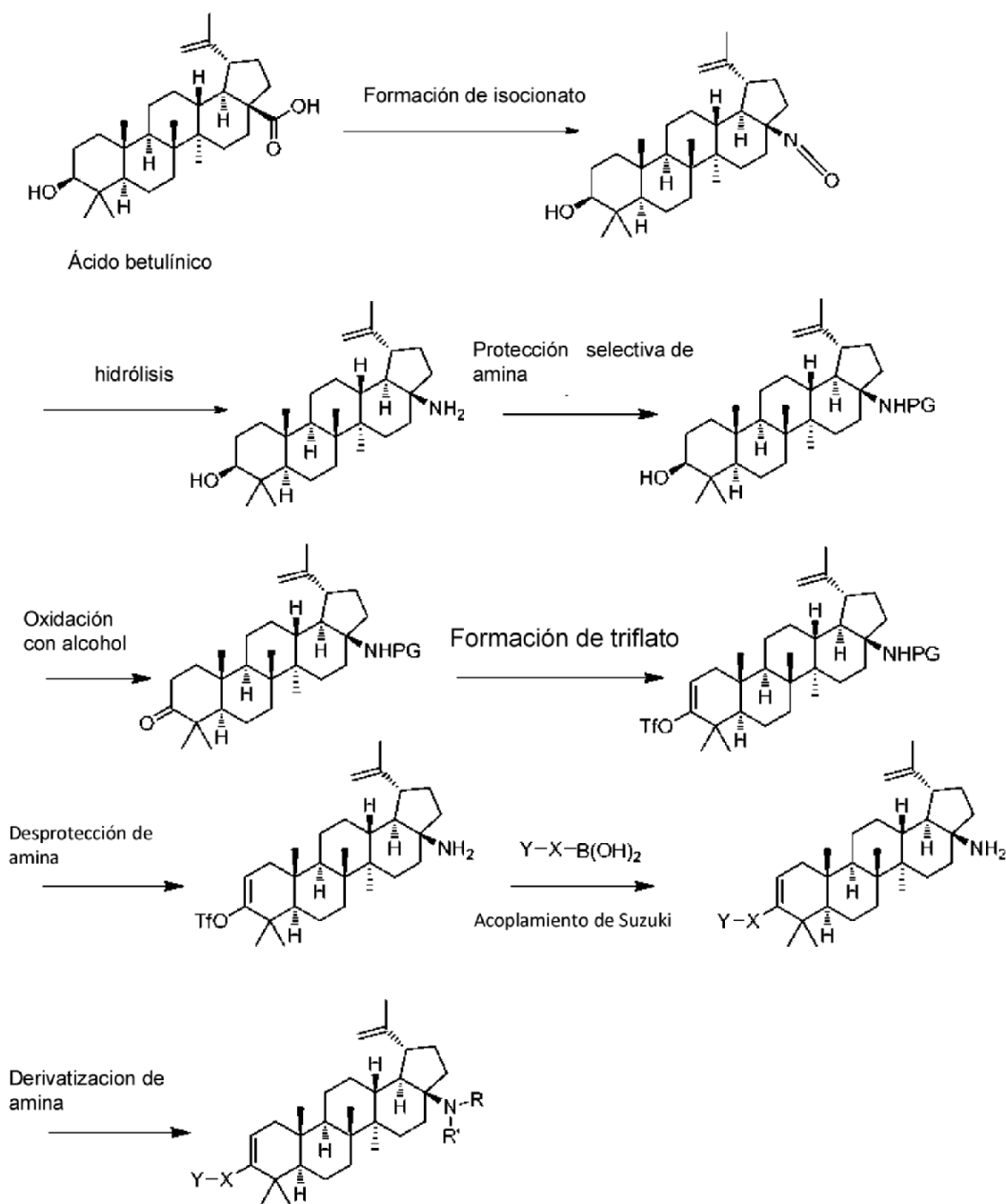
Preparación de compuestos de las Fórmulas I, II, III y IV Esquemas de química general:

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

- 5 Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar a partir de ácido betulínico comercialmente disponible (Aldrich, otros) mediante la química descrita en los siguientes esquemas. Los compuestos de Fórmula II, III y IV se describen más adelante.

Los esquemas generales de reacción se definen de la siguiente forma:

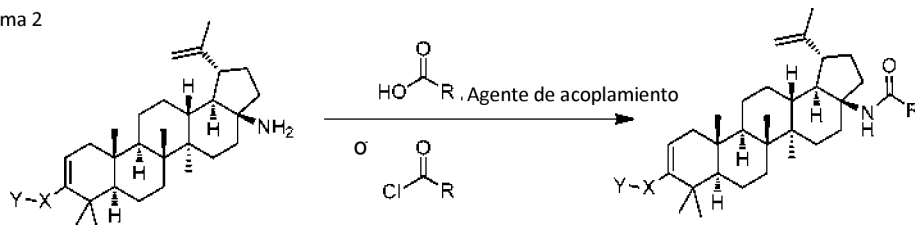
Esquema 1



Los compuestos de fórmula I se pueden preparar a partir de ácido betulínico según se describe en el Esquema 1. El reordenamiento de Curtis del ácido betulínico se puede realizar sin protección del grupo hidroxilo C-3 para conseguir el isocianato C-17 que, tras hidrólisis ácida, da como resultado la amina C-17. A continuación, la amina C-17 se protege selectivamente con un grupo protector de amina (es decir, F-moc, Boc) para después realizar la oxidación del grupo hidroxilo C-3 a una cetona en condiciones convencionales (es decir PCC, reactivo de Dess-Martin, etc.). La conversión de la cetona en su triflato puede realizarse por procedimientos conocidos por los expertos en la materia. El grupo protector del grupo amino se elimina a continuación para producir la amina no sustituida C-17. La instalación del resto C-3 se realiza mediante acoplamiento de Suzuki del triflato con el correspondiente ácido borónico como se ha descrito anteriormente. Como alternativa, el acoplamiento del triflato con el correspondiente ácido borónico se puede llevar a cabo antes de la desprotección de la amina C-17. Tras la desprotección, el grupo amino C-17 se puede derivatizar adicionalmente por procedimientos conocidos por el experto en la técnica tales como alquilación, aminación reductora, acilación, etc. Algunos de estos procedimientos se describen en los Esquemas siguientes (Esquema 2-7). En algunos casos, se necesita una etapa adicional para desenmascarar cualquier grupo funcional que se pueda haber funcionalizado con un grupo protector (es decir cuando Y es COOH, siempre está enmascarado como el correspondiente éster COOR hasta la última etapa).

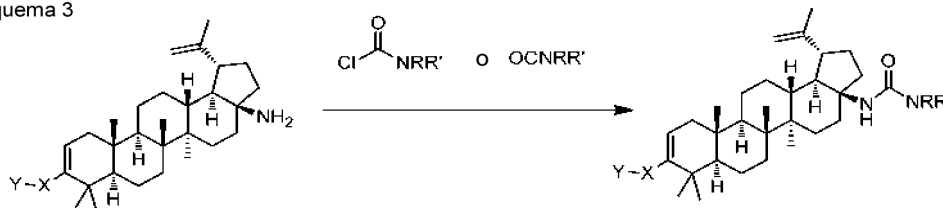
La amina primaria C-17 se puede modificar adicionalmente usando procedimientos convencionales, conocidos de los expertos en la técnica. En los siguientes esquemas se muestran algunos ejemplos.

Esquema 2



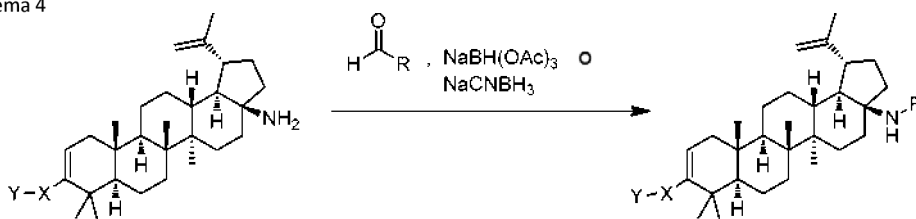
5 Las amidas C-17 se pueden preparar haciendo reaccionar un ácido carboxílico con la amina primaria C-17 en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado tal como HATU, y otros conocidas del experto en la técnica, en presencia de una base tal como base de Hunig, TEA, etc., en el disolvente adecuado (DCM, THF, DMF, etc.). La hidrólisis del éster carboxílico da como resultado el ácido benzoico. Como alternativa, algunas amidas se pueden preparar tratando la amina primaria C-17 con el correspondiente reactivo de cloruro de ácido carboxílico en lugar del ácido. De forma análoga, las sulfonamidas y sulfonamidas se pueden preparar a partir de la amina primaria C-17
10 usando un cloruro de sulfonilo como el agente de sulfonación.

Esquema 3



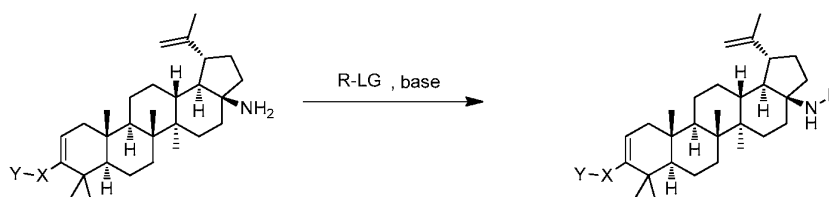
15 Las ureas C-17 se pueden preparar haciendo reaccionar el correspondiente cloruro o isocianato de carbamoilo en presencia de una base tal como base de Hunig, TEA, etc., en el disolvente adecuado (DCM, THF, DMF, etc.). Los carbamatos C-17 se pueden preparar de una manera similar usando clorocarbamoilo en lugar del cloruro de carbamoilo.

Esquema 4



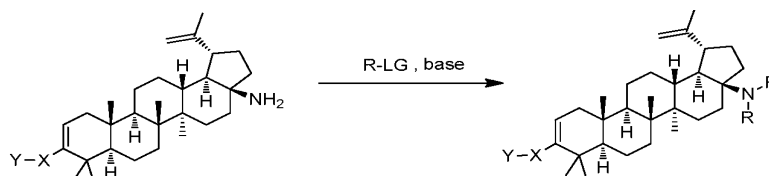
20 La amina primaria C-17 se puede tratar con un aldehído en condiciones de aminación reductora (por ejemplo, NaBH(OAc)₃) en presencia de AcOH/NaOAc o Ti(OPr)₄ en un disolvente tal como THF, 1,4-dioxano, DCE o DCM) para proporcionar las aminas secundarias C-17.

Esquema 5



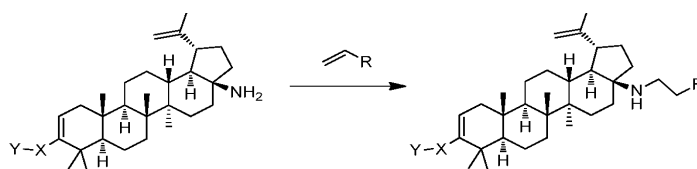
Algunas aminas C-17 se pueden preparar mediante alquilación de la amina primaria C-17 con un agente de alquilación (R-LG), donde LG es un grupo saliente tal como, pero sin limitación Br, Cl, I, mesilato, tosilato o triflato en presencia de una base. Puede necesitarse calentamiento en algunos casos. La hidrólisis del éster carboxílico proporciona el producto de ácido benzoico.

5 Esquema 6



En algunos casos, al prolongar los tiempos de reacción y calentar la mezcla de reacción, también se puede formar el producto dialquilado.

Esquema 7



10

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

Los sustituyentes R, R' y R'' pueden incluir grupos funcionales (es decir COOH, COOR, OH, NHR) que se pueden modificar adicionalmente por procedimientos conocidos por el experto en la técnica. La modificación puede realizarse antes o después de la desprotección final del ácido carboxílico dependiendo de la naturaleza del grupo funcional.

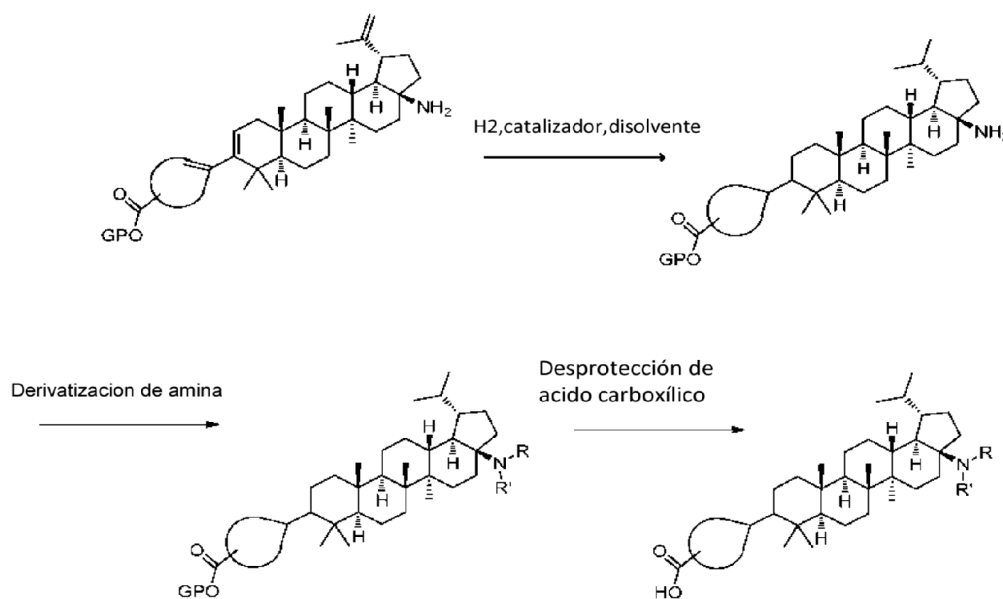
15

Como alternativa, la amina secundaria C-17 se puede modificar adicionalmente (es decir, alquilar, acilar, sulfonilar, etc.) usando algunos de los procedimientos descritos anteriormente u otros procedimientos convencionales conocidos de los expertos en la técnica.

20

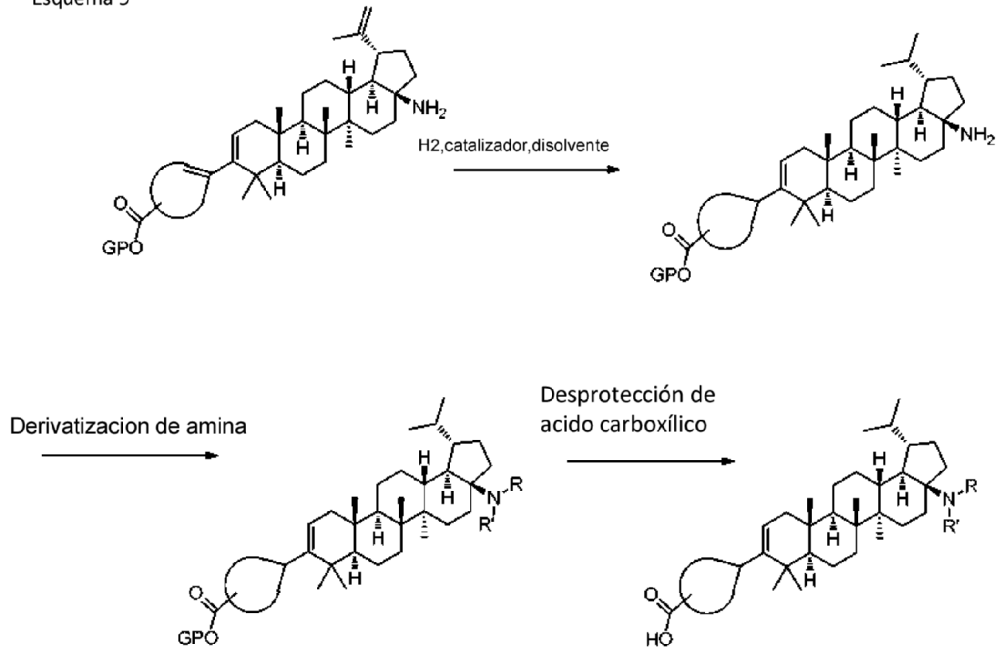
Los compuestos de fórmula II se pueden preparar usando los procedimientos químicos anteriormente descritos para los compuestos de fórmula I, con una etapa adicional que consiste en la saturación de los dobles enlaces como se muestra en el esquema 8.

Esquema 8



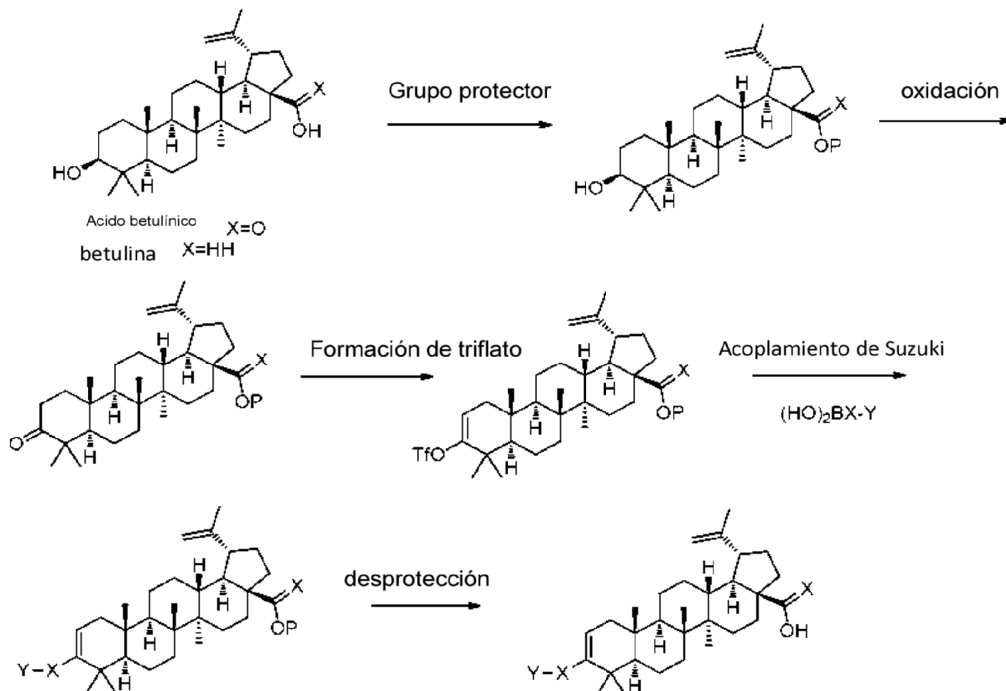
Como alternativa, la hidrogenación de las olefinas se puede controlar para preservar la insaturación del anillo A como se muestra en el esquema 9.

Esquema 9



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

Los compuestos de fórmula IV se pueden preparar a partir de betulina o ácido betulínico como se describe en el esquema siguiente:



Ejemplos

5 Los siguientes ejemplos ilustran las síntesis típicas de los compuestos de las Fórmulas I, II, III y IV como se ha descrito anteriormente de manera general. Estos ejemplos son meramente ilustrativos, y no se pretende que limiten la descripción en forma alguna. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para un experto habitual en la materia.

Química

Procedimientos típicos y caracterización de los Ejemplos seleccionados:

10 Salvo que se indique de otra forma, los disolventes y reactivos se utilizaron directamente tal como se obtuvieron de fuentes comerciales, y las reacciones se llevaron a cabo en una atmósfera de nitrógeno. La cromatografía ultrarrápida se llevó a cabo con gel de sílice 60 (0,040-0,063 de tamaño de partícula; suministrado por EM Science). Los espectros de RMN ¹H se registraron en un Bruker DRX-500f a 500 MHz (o Bruker AV 400 MHz, Bruker DPX-300B o Varian Gemini 300 a 300 MHz como se indica). Los desplazamientos químicos se notificaron en ppm en la escala δ con respecto al δ TMS = 0. Las siguientes referencias internas se usaron para los protones residuales de 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 de DMSO o DMSO-D₆-CDCl₃ (δ _H 2,50 y 8,25) (relación 75%:25%), y DMSO-D₆ (δ _H 2,50). Se utilizaron los acrónimos habituales para describir los patrones de multiplicidad: s (singlete), s a (singlete amplio), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), m (multiplete), b (ancho), ap (aparente). La constantes de acoplamiento (*J*) está en Hertzios. Todos los datos de cromatografía líquida (CL) se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS usando un detector UV-Vis SPD-10AV, determinándose los datos de espectrometría de masas (EM) con un Micromass Platform para CL en modo electropulverización.

20 Procedimientos CL/EM:

Procedimiento 1

25 %B inicial = 0, %B final = 100 durante un gradiente de 2 minutos, mantener a 100% B
Caudal = 1 ml/min
Longitud de onda = 220 nm
Disolvente A = 90% agua, 10% acetonitrilo, 0,1% de TFA
Disolvente B = 10% agua, 90% acetonitrilo, 0,1% de TFA
Columna = Phenomenex Luna C18, 3 μ m, 2,0 x 30 mm

Procedimiento 2

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

Procedimiento 3

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

Procedimiento 4:

45 %B inicial = 30, %B final = 100, Tiempo gradiente = 2 min
Caudal = 0,8 ml/min
Longitud de onda = 220
Disolvente A = 10% MeOH - 90% H₂O (TFA al 0,1%)
Disolvente B = 90% MeOH - 10% H₂O (TFA al 0,1%)
Columna = Xbridge Fenil 2,1 X 50 mm 2,5 μ m

Procedimiento 5:

50 %B inicial = 30, %B final = 100, Tiempo gradiente = 2 min
Caudal = 1 ml/min
Longitud de onda = 220
Disolvente A = 5% MeOH - 95% H₂O - NH₄OAc 10 mM

Disolvente B = 95% MeOH - 5% H₂O - NH₄OAc 10 mM
 Columna = Phenomenex LUNA C₁₈ 2,0 X 30 mm 3 µm

Procedimiento 6:

- 5 %B inicial = 0, %B final = 100, Tiempo gradiente = 4 min
 Caudal = 0,8 ml/min
 Longitud de onda = 220
 Par disolvente = MeOH:H₂O: (TFA al 0,1%)
 Disolvente A = 10% MeOH - 90% H₂O (TFA al 0,1%)
 Disolvente B = 90% MeOH - 10% H₂O (TFA al 0,1%)
 10 Columna = Xbridge Fenil 2,1 x 50 mm 2,5 µm

Procedimiento 7:

- %B inicial = 10, %B final = 100, Tiempo gradiente = 3 min
 Caudal = 0,8 ml/min
 Longitud de onda = 220
 15 Disolvente A = 5% MeOH - 95% H₂O - NH₄OAc 10 mM
 Disolvente B = 95% MeOH - 5% H₂O - NH₄OAc 10 mM
 Columna = Phenomenex LUNA C₁₈ 2,0 X 50 mm 3 µm

Procedimiento 8:

- 20 %B inicial = 20, %B final = 100, Tiempo gradiente = 2 min
 Caudal = 0,8 ml/min
 Longitud de onda = 220
 Disolvente A = 10% MeOH - 90% H₂O (TFA al 0,1%)
 Disolvente B = 90% MeOH - 10% H₂O (TFA al 0,1%)
 Columna = Xbridge Fenil 2,1 X 50 mm 2,5 µm

25 Procedimiento 9:

- %B inicial = 50, %B final = 100, Tiempo gradiente = 6 min
 Caudal = 0,8 ml/min
 Longitud de onda = 220
 30 Disolvente A = 10% MeOH - 90% H₂O (TFA al 0,1%)
 Disolvente B = 90% MeOH - 10% H₂O (TFA al 0,1%)
 Columna = PHENOMENEX-LUNA 2,0 X 50 mm 3 µm

Procedimiento 10:

- %B inicial = 30, %B final = 100, Tiempo gradiente = 3 min
 Caudal = 0,8 ml/min
 Longitud de onda = 220
 35 Disolvente A = 10% MeOH - 90% H₂O (TFA al 0,1%)
 Disolvente B = 90% MeOH - 10% H₂O (TFA al 0,1%)
 Columna = PHENOMENEX-C₁₈ 2,0 X 50 mm 3 µm

Procedimiento 11:

- 40 %B inicial = 0, %B final = 100, Tiempo gradiente = 4 min
 Caudal = 0,8 ml/min
 Longitud de onda = 220
 Disolvente A = 10% MeOH - 90% H₂O (TFA al 0,1%)
 Disolvente B = 90% MeOH - 10% H₂O (TFA al 0,1%)
 45 Columna = PHENOMENEX-C₁₈ 2,0 X 50 mm 3 µm

Procedimiento 12:

- %B inicial = 40, %B final = 100, Tiempo gradiente = 4 min
 Caudal = 0,8 ml/min
 Longitud de onda = 220
 50 Disolvente A = 10% MeOH - 90% H₂O (TFA al 0,1%)
 Disolvente B = 90% MeOH - 10% H₂O (TFA al 0,1%)
 Columna = PHENOMENEX-C₁₈ 2,0 X 50 mm 3 µm

Procedimiento 13:

- 5 %B inicial = 50, %B final = 100, Tiempo gradiente = 4 min
 Caudal = 0,8 ml/min
 Longitud de onda = 220
 Disolvente A = 10% MeOH - 90% H₂O (TFA al 0,1%)
 Disolvente B = 90% MeOH - 10% H₂O (TFA al 0,1%)
 Columna = PHENOMENEX-C₁₈ 2,0 X 50 mm 3 µm

Procedimiento 14:

- 10 %B inicial = 75, %B final = 100, Tiempo gradiente = 2 min
 Caudal = 1,0 ml/min
 Longitud de onda = 220
 Disolvente A = 10% MeOH - 90% H₂O (TFA al 0,1%)
 Disolvente B = 90% MeOH - 10% H₂O (TFA al 0,1%)
 Columna = PHENOMENEX-C₁₈ 2,0 X 30mm 3 µm

15 Procedimiento 15:

- %B inicial = 50, %B final = 90, Tiempo gradiente = 4 min
 Caudal = 0,8 ml/min
 Longitud de onda = 220
 Disolvente A = 10% MeOH - 90% H₂O (TFA al 0,1%)
 20 Disolvente B = 90% MeOH - 10% H₂O (TFA al 0,1%)
 Columna = PHENOMENEX-C₁₈ 2,0 X 50 mm 3 µm

Procedimiento 16:

- 25 %B inicial = 50, %B final = 100, Tiempo gradiente = 3 min
 Caudal = 0,8 ml/min
 Longitud de onda = 220
 Disolvente A = 10% MeOH - 90% H₂O (TFA al 0,1%)
 Disolvente B = 90% MeOH - 10% H₂O (TFA al 0,1%)
 Columna = PHENOMENEX-C₁₈ 2,0 X 50 mm 3 µm

Procedimiento 17:

- 30 %B inicial = 25, %B final = 100, Tiempo gradiente = 2 min
 Caudal = 1,0 ml/min
 Longitud de onda = 220
 Disolvente A = 10% MeOH - 90% H₂O (TFA al 0,1%)
 Disolvente B = 90% MeOH - 10% H₂O (TFA al 0,1%)
 35 Columna = PHENOMENEX-C₁₈ 2,0 X 30 mm 3 mm

Procedimiento 18:

- 40 %B inicial = 50, %B final = 100, Tiempo gradiente = 4 min
 Caudal = 0,8 ml/min
 Longitud de onda = 220
 Disolvente A = 10% MeOH - 90% H₂O (TFA al 0,1%)
 Disolvente B = 90% MeOH - 10% H₂O (TFA al 0,1%)
 Columna = PHENOMENEX-C₁₈ 2,0 X 30mm 3 µm

Procedimiento 19:

- 45 %B inicial = 50, %B final = 100, Tiempo gradiente = 4 min
 Caudal = 0,8 ml/min
 Longitud de onda = 220
 Disolvente A = 10% MeOH - 90% H₂O (TFA al 0,1%)
 Disolvente B = 90% MeOH - 10% H₂O (TFA al 0,1%)
 Columna = PHENOMENEX-C₁₈ 2,0 X 50 mm 3 µm

50 Procedimiento 20:

- %B inicial = 0, %B final = 80, Tiempo gradiente = 4 min
 Caudal = 0,8 ml/min
 Longitud de onda = 220
 Disolvente A = 10% MeOH - 90% H₂O (TFA al 0,1%)

Disolvente B = 90% MeOH - 10% H₂O (TFA al 0,1%)
 Columna = PHENOMENEX-C₁₈ 2,0 X 50 mm 3 µm

Procedimiento 21:

- 5 %B inicial = 0, %B final = 100, Tiempo gradiente = 3 min
 Caudal = 0,8 ml/min
 Longitud de onda = 220
 Disolvente A = 10% MeOH - 90% H₂O (TFA al 0,1%)
 Disolvente B = 90% MeOH - 10% H₂O (TFA al 0,1%)
 Columna = PHENOMENEX-C₁₈ 2,0 X 50 mm 3 µm

10 HPLC Prep

Procedimiento 1

- 15 %B inicial = 25
 %B final = 100 durante un gradiente de 10 minutos, mantener a 100% B
 Caudal = 25 ml/min
 Disolvente A = 10% ACN - 90% H₂O - 0,1% TFA
 Disolvente B = 90% ACN - 10% H₂O - 0,1% TFA
 Columna = X-bridge Fenil 19x100 mm 5 µm

Procedimiento 2

- 20 %B inicial = 25
 %B final = 100 durante un gradiente de 12 minutos, mantener a 100% B
 Caudal = 25 ml/min
 Disolvente A = 10% ACN - 90% H₂O - 0,1% TFA
 Disolvente B = 90% ACN - 10% H₂O - 0,1% TFA
 Columna = X-bridge Fenil 19x100 mm 5 µm

- 25 %B inicial = 30
 %B final = 100 durante un gradiente de 12 minutos, mantener a 100% B
 Caudal = 25 ml/min
 Disolvente A = 10% ACN - 90% H₂O - 0,1% TFA
 Disolvente B = 90% ACN - 10% H₂O - 0,1% TFA
 30 Columna = X-bridge Fenil 19x100 mm 5 µm

Procedimiento 4

- 35 %B inicial = 15
 %B final = 100 durante un gradiente de 20 minutos, mantener a 100% B
 Caudal = 40 ml/min
 Disolvente A = 10% ACN - 90% H₂O - 0,1% TFA
 Disolvente B = 90% ACN - 10% H₂O - 0,1% TFA
 Columna = Waters Sunfire 30 x 100 mm 5 µm

Procedimiento 5

- 40 %B inicial = 15
 %B final = 100 durante un gradiente de 15 minutos, mantener a 100% B
 Caudal = 40 ml/min
 Disolvente A = 10% ACN - 90% H₂O - 0,1% TFA
 Disolvente B = 90% ACN - 10% H₂O - 0,1% TFA
 Columna = Waters Sunfire 30 x 100 mm 5 µm

45 Procedimiento 6

- 50 %B inicial = 20
 %B final = 80 durante un gradiente de 20 minutos
 Caudal = 40 ml/min
 Disolvente A = 10% ACN - 90% H₂O - 0,1% TFA
 Disolvente B = 90% ACN - 10% H₂O - 0,1% TFA
 Columna = Waters Sunfire 30 x 100 mm 5 µm

Procedimiento 7

- 5 %B inicial = 20
 %B final = 75 durante un gradiente de 25 minutos
 Caudal = 40 ml/min
 Disolvente A = 10% ACN - 90% H₂O - 0,1% TFA
 Disolvente B = 90% ACN - 10% H₂O - 0,1% TFA
 Columna = Waters Sunfire 30 x 100 mm 5 µm

Procedimiento 8

- 10 %B inicial = 25
 %B final = 90 durante un gradiente de 15 minutos
 Caudal = 40 ml/min
 Disolvente A = 10% ACN - 90% H₂O - 0,1% TFA
 Disolvente B = 90% ACN - 10% H₂O - 0,1% TFA
 Columna = Waters Sunfire 30 x 100 mm 5 µm

15 Procedimiento 9

- %B inicial = 25
 %B final = 80 durante un gradiente de 20 minutos
 Caudal = 40 ml/min
 Disolvente A = 10% ACN - 90% H₂O - 0,1% TFA
 Disolvente B = 90% ACN - 10% H₂O - 0,1% TFA
 Columna = Waters Sunfire 30 x 100 mm 5 µm

Procedimiento 10

- 25 %B inicial = 20
 %B final = 100 durante un gradiente de 15 minutos
 Caudal = 40 ml/min
 Disolvente A = 10% ACN - 90% H₂O - 0,1% TFA
 Disolvente B = 90% ACN - 10% H₂O - 0,1% TFA
 Columna = Waters Sunfire 30 x 100 mm 5 µm

Procedimiento 11

- 30 %B inicial = 10
 %B final = 85 durante un gradiente de 12 minutos
 Caudal = 40 ml/min
 Disolvente A = 10% ACN - 90% H₂O - 0,1% TFA
 Disolvente B = 90% ACN - 10% H₂O - 0,1% TFA
 Columna = Waters Sunfire 30 x 100 mm 5 µm

Procedimiento 12

- 40 %B inicial = 40
 %B final = 100 durante un gradiente de 12 minutos, mantener a 100% B
 Caudal = 25 ml/min
 Disolvente A = 5% MeOH - 95% H₂O - acetato amónico 10 mM
 Disolvente B = 95% MeOH - 5% H₂O - acetato amónico 10 mM
 Columna = X-bridge Fenil 19x100 mm 5 µm

Procedimiento 13:

- 45 %B inicial = 10, %B final = 100, Tiempo gradiente = 10 min
 Caudal = 25 ml/min
 Longitud de onda = 220
 Disolvente A = 5% MeCN - 95% H₂O - NH₄OAc 10 mM
 Disolvente B = 95% MeCN - 5% H₂O - NH₄OAc 10 mM
 Columna = Xbridge OBD Prep Shield RP-18 19 X 100 mm 5 µm

50 Procedimiento 14:

- %B inicial = 10, %B final = 100, Tiempo gradiente = 10 min
 Caudal = 25 ml/min
 Longitud de onda = 220
 Disolvente A = 5% MeCN - 95% H₂O - NH₄OAc 10 mM

Disolvente B = 95% MeCN - 5% H₂O - NH₄OAc 10 mM
 Columna = Xbridge Prep C₁₈ 19 X 100 mm 5 µm

Procedimiento 15:

5 %B inicial = 10, %B final = 100, Tiempo gradiente = 10 min
 Caudal = 40 ml/min
 Longitud de onda = 220
 Disolvente A = 10% MeCN - 90% H₂O (TFA al 0,1%)
 Disolvente B = 90% MeCN - 10% H₂O (TFA al 0,1%)
 Columna = WATERS-Sunfire 30 X 100 mm S5

10 Procedimiento 16:

%B inicial = 10, %B final = 90, Tiempo gradiente = 15 min
 Caudal = 40 ml/min
 Longitud de onda = 220
 Disolvente A = 10% MeCN - 90% H₂O (TFA al 0,1%)
 15 Disolvente B = 90% MeCN - 10% H₂O (TFA al 0,1%)
 Columna = Waters-Sunfire 30 X 100 mm S5

SFC quiral Procedimiento 1

| | |
|-------------------------|---|
| Columna: | ChiralCel OJ-H, 30 x 250 mm, 5 µm |
| Fase móvil: | 10% EtOH (w/15mM NH ₃)/90% CO ₂ |
| Presión: | 120 bar (10 MPa) |
| Temperatura: | 35°C |
| Caudal: | 70 ml/min |
| UV: | 205 nm |
| Inyección: | 0,5 ml (~ 10 mg/ ml en CH ₃ Cl:EtOH (9:1)) en intervalos de 6,5' |
| Recogida de fracciones: | Pico 1:14,25' - 15,50' Pico 2:15,70' - 17,80' |

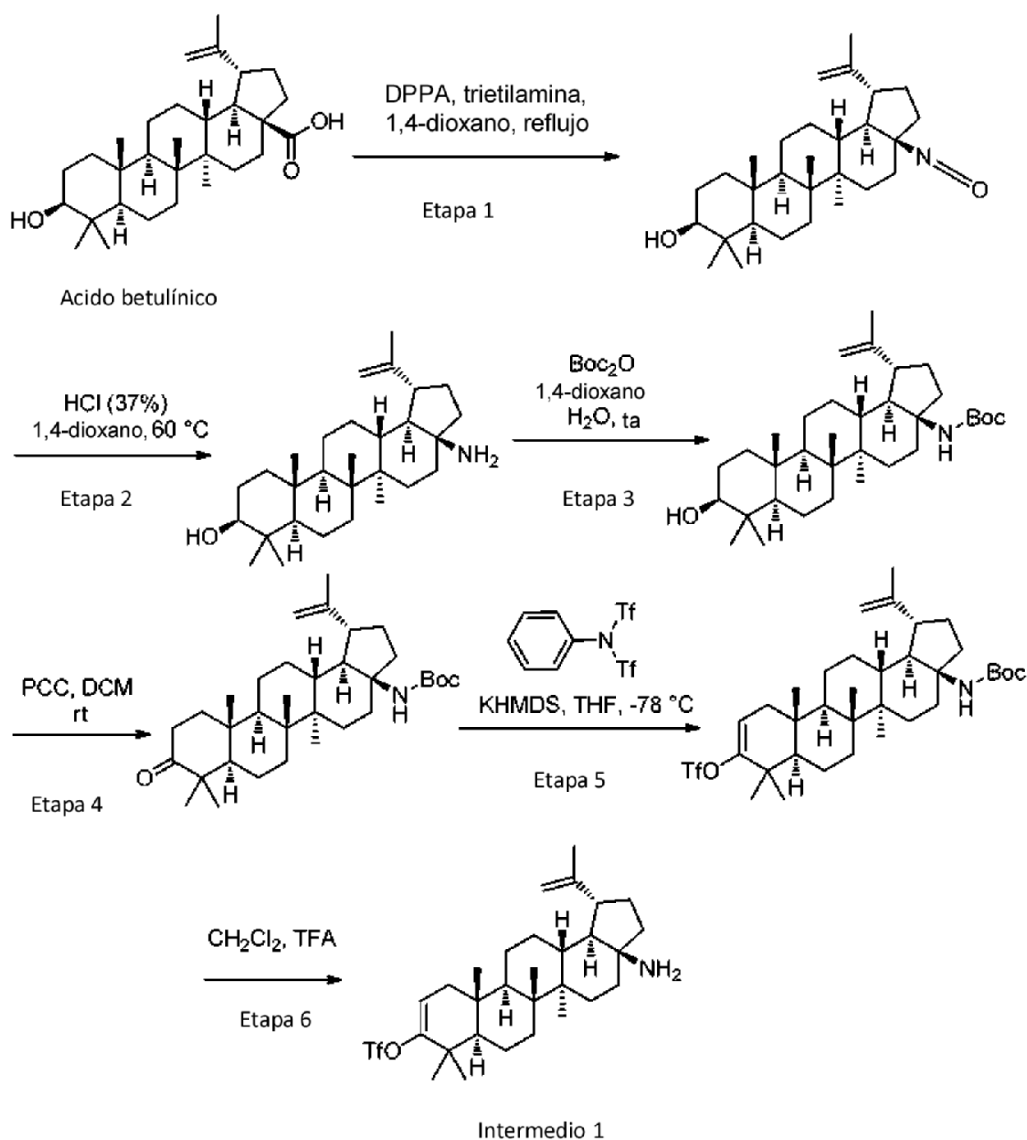
SFC quiral Procedimiento 2

| | |
|-------------------------|--|
| Columna: | ChiralCel OJ-H, 30 x 250 mm, 5 µm |
| Fase móvil: | 30% MeOH / 70% CO ₂ |
| Presión: | 100 bar (10 MPa) |
| Temperatura: | 35°C |
| Caudal: | 70 ml/min |
| UV: | 210 nm |
| Inyección: | 0,4 ml (~ 500 mg/ ml en MeOH) en intervalos de 7,70' |
| Recogida de fracciones: | Pico 1: 4,45' - 5,65' Pico 2: 5,90' - 9,40' |

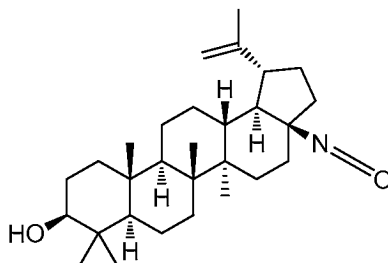
El intermedio clave 1 se preparó según los siguientes procedimientos:

20 **Procedimiento 1: Intermedio 1**

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



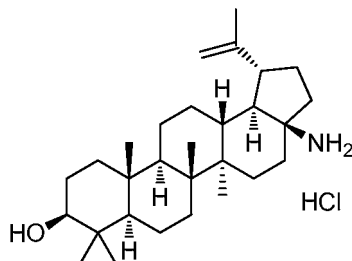
Etapa 1: Preparación de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-isocianato-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-ol



- 5 A una suspensión de ácido betulínico (10 g, 21,90 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se añadió trietilamina (9,16 ml, 65,7 mmol) y fosforazidato de difenilo (7,08 ml, 32,8 mmol). La mezcla se calentó a refluxo. Tras el calentamiento, todos los sólidos se disolvieron. Después de calentar la mezcla durante 26 h, la mezcla se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico. El agente desecante se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente 0-15% EtOAc en hexanos y una columna Thomson de gel de sílice de 240 g. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida. Un segundo producto de producto menos puro se concentró y se volvió a purificar usando una columna Thomson de 240 g y el mismo gradiente. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron con el primer lote para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color
- 10

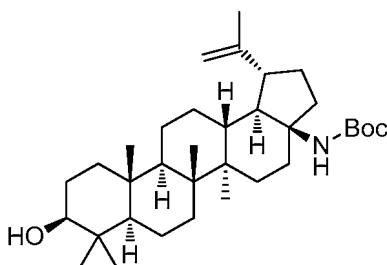
blanco (7,76 g, 17,10 mmol, 78% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, *cloroformo-d*) δ = 4,75 (s, 1H), 4,67 - 4,62 (m, 1H), 3,20 (dt, J = 11,3, 5,6 Hz, 1H), 2,55 (td, J = 10,9, 5,9 Hz, 1H), 2,17-2,03 (m, 1H), 1,92 - 1,76 (m, 4H), 1,69 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,78 (s, 3H), 1,74 - 0,66 (m, 20H).

5 **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**



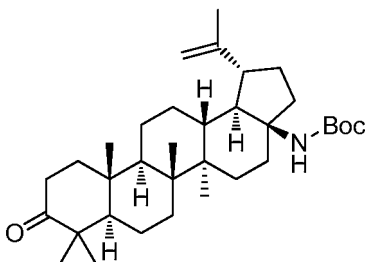
10 A una solución de ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-isocianato-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ol (7,76 g, 17,10 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se añadió HCl (37%) (21,07 ml, 257 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 15 h, después se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

15 **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**



20 A una solución de ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ol, HCl (7,75 g, 16,7 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se añadió 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 a continuación 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 con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-hidroxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)carbamato de terc-butilo en forma de una espuma de color blanquecino. RMN ^1H (500 MHz, *cloroformo-d*) δ = 4,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,64 - 4,62 (m, 1H), 4,34 (s a, 1H), 3,24 - 3,18 (m, 1H), 2,63 - 2,35 (m, 3H), 2,06 - 1,93 (m, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,04 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,79 (s, 3H), 1,77 - 0,68 (m, 22H).

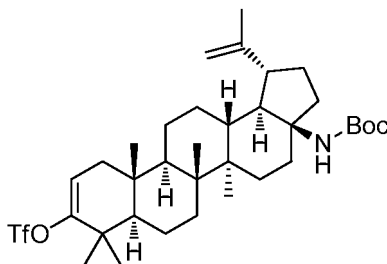
25 **Etapa 4: Preparación de ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-9-oxo-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)carbamato de terc-butilo**



30 A una solución del ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-hidroxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)carbamato de terc-butilo resultante en diclorometano (100 ml) se añadió cromato de piridinio (4,69 g, 21,74 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 5 h, a continuación se añadió 1,0 g más de PCC y la

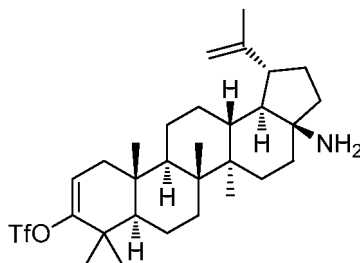
mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de gel de sílice y celite que se lavó con una solución de acetato de etilo al 25% en hexanos. El filtrado se concentró a presión reducida para dar ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-9-oxo-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)carbamato de terc-butilo en forma de una espuma de color amarillo. 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).

Etapas 5: Preparación de trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((terc-butoxicarbonil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-ilo



Una solución del ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-9-oxo-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)carbamato de terc-butilo en THF (100 ml) se enfrió a -78 °C. A la solución se añadió KHMDs (0,91 M en THF) (40,4 ml, 36,8 mmol). La mezcla se agitó durante 20 minutos a -78 °C a continuación se añadió una solución de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometil)sulfonil metanosulfonamida (7,47 g, 20,90 mmol) en THF (100 ml) mediante una cánula. La mezcla se agitó a -78 °C durante 5 h, a continuación 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 desecante 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 el sólido formado se volvió a eliminar por filtración. El filtrado se concentró y se adsorbió en gel de sílice y a continuación se purificó a continuación mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo 0-50% en hexanos y una columna Thomson de 240 g de gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto desprotegido se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar una mezcla de productos. Esta mezcla se volvió a purificar por cromatografía ultrarrápida usando a un gradiente de EtOAc 0-10% en hexanos y una columna Thomson de 240 g de gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((terc-butoxicarbonil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo (1,31 g, 1,99 mmol, 11,9% en 3 etapas). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 5,57 (dd, J=6,7, 1,8 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,32 (s a, 1H), 2,64 - 2,31 (m, 3H), 2,16 (dd, J=17,0, 6,8 Hz, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,13 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 1,82 - 0,86 (m, 18H).

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

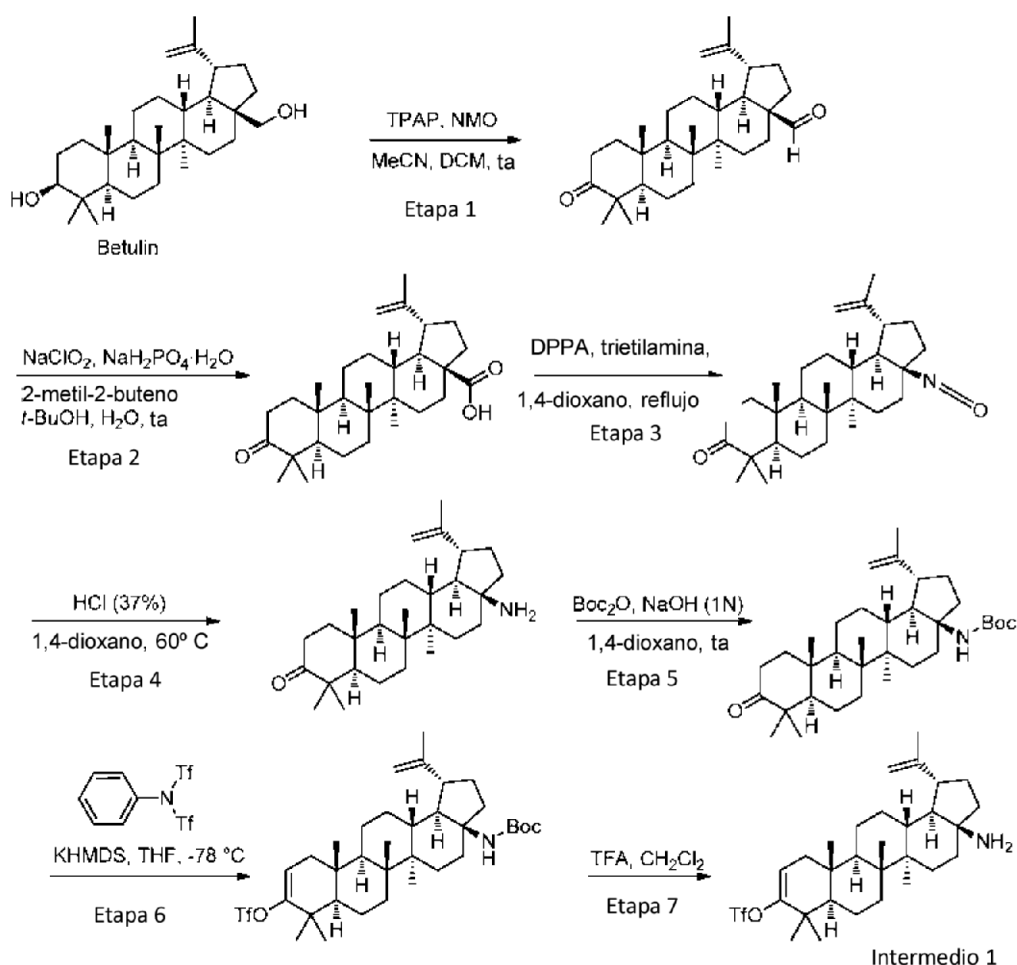


A una solución de trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((terc-butoxicarbonil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo (0,2 g, 0,304 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,49 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1,5 h 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 sulfato sódico. El agente desecante se retiró por filtración. El filtrado se concentró y se adsorbió en gel de sílice y se purificó usando un gradiente de acetato de etilo 12-100% en hexanos y una columna Thomson de 12 g de gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar

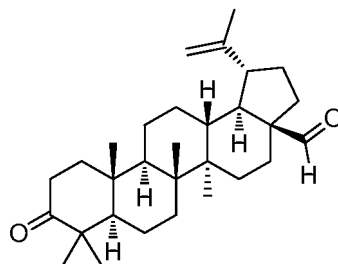
5 trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a] crisen-9-ilo (0,109 g, 0,195 mmol, 64,3% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (500 MHz, *cloroformo-d*) δ = 5,57 (dd, $J=6,8, 1,9$ Hz, 1H), 4,73 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 4,63 - 4,60 (m, 1H), 2,54 (td, $J=10,9, 5,3$ Hz, 1H), 2,17 (dd, $J=17,1, 6,9$ Hz, 1H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 1,82 - 0,91 (m, 20H).

Procedimiento 2: Intermedio 1

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



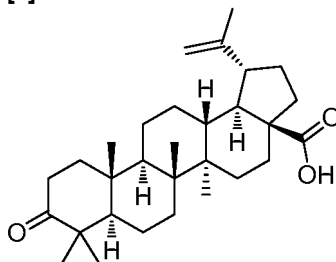
Etapa 1: Preparación de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-9-oxo-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]criseno-3a-carbaldehído



15 A una suspensión de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(hidroximetil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ol (20 g, 45,2 mmol) en acetonitrilo (200 ml) y DCM (300 ml) se

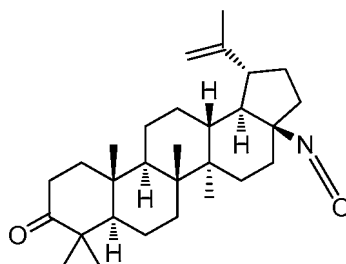
añadieron tamices moleculares de 4 angstrom (5 g) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a ta. A la mezcla se añadió a continuación NMO (15,88 g, 136 mmol) y TPAP (0,794 g, 2,259 mmol). La mezcla de color verde oscuro se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. Se añadió más cantidad de NMO (2,0 g) y TPAP (0,08 g) y la mezcla se agitó a ta durante 7 h. La mezcla se filtró a través de una capa de gel de sílice y celite que se lavó con diclorometano después EtOAc al 25% en hexanos. El filtrado se concentró a presión reducida and se purificó usando una columna Thomson de 240 g de gel de sílice y un gradiente de acetato de etilo al 15-20% en hexanos. El producto del título se aisló en forma de una espuma de color blanco (17,6 g, 40,1 mmol, 89%). RMN ¹H (400MHz, cloroformo-d) δ = 9,68 (d, J=1,5 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,66 - 4,63 (m, 1H), 2,89 (td, J=11,2, 5,8 Hz, 1H), 2,56 - 2,36 (m, 2H), 2,16 - 2,03 (m, 2H), 1,97 - 1,84 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 1,83 - 0,87 (m, 18H).

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



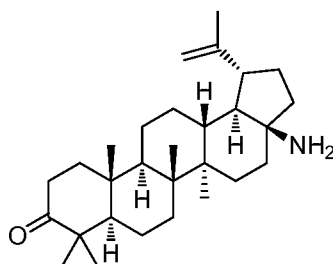
A una solución de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-9-oxo-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]criseno-3a-carbaldehído (17,6 g, 36,1 mmol) en t-BuOH (100 ml) se añadió 2-metil-2-buteno (40 ml, 476 mmol). Una solución de clorito de sodio (15 g, 133 mmol) y fosfato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

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



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

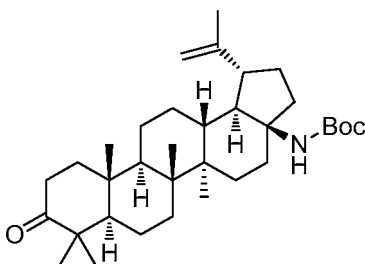
Etap 4: Preparación de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9(5bH)-ona, HCl



5 A una solución de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-isocianato-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9(5bH)-ona (10,3 g, 22,80 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se añadió HCl (37%) (28,1 ml, 342 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 15,5 h, a continuación se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (150 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo 20-60% en hexanos con adición de trietilamina al 0,1% a la mezcla. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar

10 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9(5bH)-ona, HCl (5,4 g, 11,68 mmol, 51,2% de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo. CLEM: m/e 426,5 (M+H)⁺, 1,59 min (procedimiento 1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 4,73 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 4,60 (dd, J=2,4, 1,4 Hz, 1H), 2,58 - 2,37 (m, 3H), 2,11 - 1,98 (m, 1H), 1,94 - 1,87 (m, 1H), 1,69 (d, J = 0,5 Hz, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,79 - 0,91 (m, 20H).

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



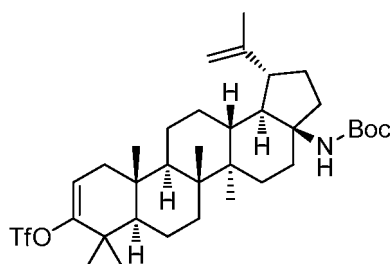
20 A una solución de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9(5bH)-ona (5,25 g, 12,33 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se añadió hidróxido sódico (1 N) (24,67 ml, 24,67 mmol) seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (3,15 ml, 13,57 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h después 30 ml de metanol, 50 ml de diclorometano y 20 ml de agua se añadieron para ayudar a solubilizar la mezcla. Después de agitar durante 1.5 h a ta, la reacción no estaba completa, de forma que se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,3 g) y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. De nuevo se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,3 g) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. Como seguían presentes trazas del material de partida, se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1 g) a la mezcla y la agitación continuó durante 6 h momento en el que la TLC mostró que no quedaba material de partida. La mezcla se diluyó con agua (75 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) después se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó usando un gradiente de acetato de etilo 0-10% en hexanos y una columna de gel de sílice de 240 g. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar

25 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-9-oxo-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)carbamato de terc-butilo (5,85 g, 11,13 mmol, 90% de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ = 4,72 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,33 (s a, 1H), 2,64 - 2,32 (m, 5H), 2,06 - 1,84 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,08 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 1,74 - 0,86 (m, 18H).

30

35

Etapas 6: Preparación de trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((terc-butoxicarbonil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-ilo



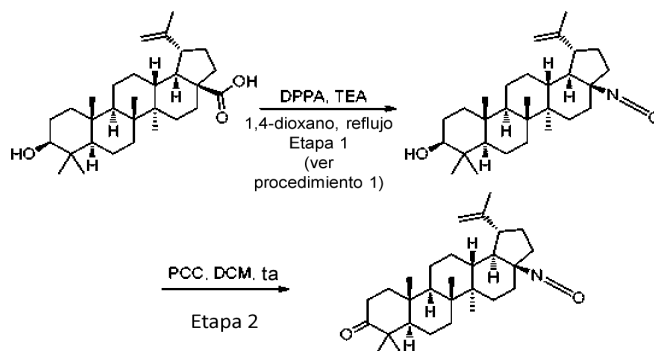
Un matraz que contenía una solución de ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-9-oxo-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)carbamato de terc-butilo (1,2 g, 2,282 mmol) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometil)sulfonyl metanosulfonamida (1,019 g, 2,85 mmol) en THF (20 ml) se enfrió a -78 °C. A la solución se añadió KHMDS (0,91 M en THF) (5,52 ml, 5,02 mmol).

La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h después se calentó a ta y se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó a continuación con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio. El agente desecante se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó usando un gradiente de acetato de etilo 0-12% en hexanos y una columna Thomson de 80 g de gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar

trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((terc-butoxicarbonil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11 a, 11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo (0,9 g, 1,368 mmol, 59,9% de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ = 5,57 (dd, J= 6,7, 1,8 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,32 (s 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 7: Mismo procedimiento experimental descrito en la Etapa 6 del procedimiento 1 anterior.

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

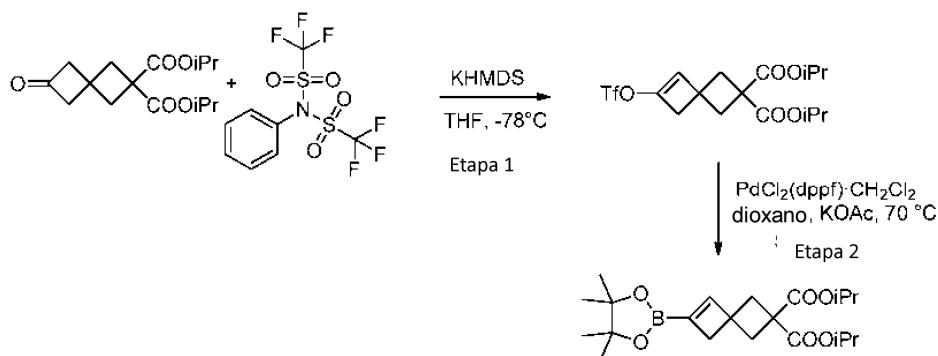


Etapa 1: Preparación de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-isocianato-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-ol.

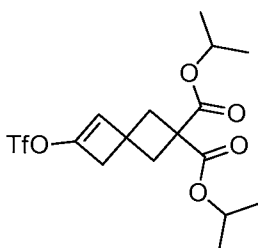
El compuesto del título se preparó usando las mismas condiciones descritas anteriormente en la Etapa 1, procedimiento 1 usando ácido betulínico como material de partida.

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

Preparación de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)spiro [3.3] hept-5-eno-2,2-dicarboxilato de diisopropilo

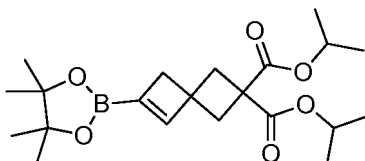


Etapla 1: Preparación de 6-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)spiro[3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxilato de diisopropilo

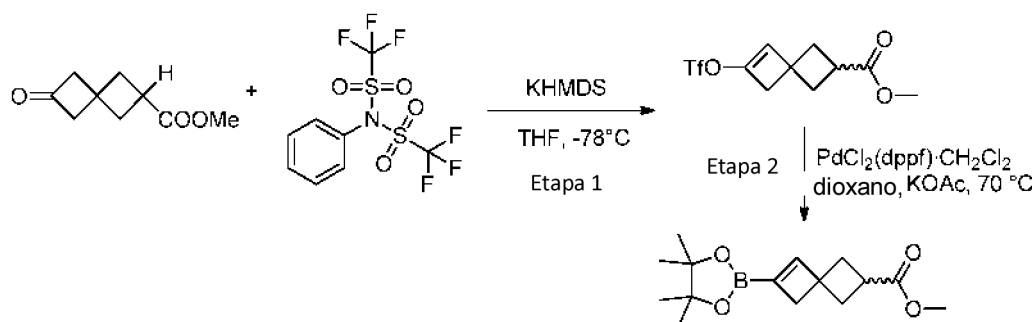
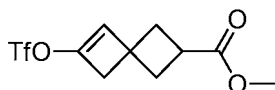


Una solución de 6-oxospiro[3.3]heptano-2,2-dicarboxilato de diisopropilo (preparado como se describe en Tetrahedron: Asymmetry. 2008, 19, 2924-293) (5,36 g, 18,98 mmol) en THF (40 ml) se enfrió a -78 °C. A la solución se añadió KHMDS (0,91M en THF) (31,3 ml, 28,5 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos a -78 °C a continuación se añadió una solución de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometil)sulfonyl metanosulfonamida (8,48 g, 23,73 mmol) en THF (40 ml) mediante una cánula. Después de 4,5 h de agitación a -78 °C, se añadió 2,0 g más de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometil)sulfonyl metanosulfonamida a la mezcla y se agitó adicionalmente a -78 °C. Después de 1 h de agitación, la mezcla se diluyó con agua (100 ml), se calentó a ta y se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se adsorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando una columna Thomson de 240 g de gel de sílice y un gradiente de acetato de etilo 0-12% en hexanos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 6-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)spiro[3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxilato de diisopropilo (1,16 g, 2,80 mmol, 14,74% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro transparente que solidificó parcialmente al vacío a ta. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 5,53 (s, 1H), 5,14 - 5,03 (m, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,77 (s, 4H), 1,27 (d, J= 6,3 Hz, 6H), 1,26 (d, J= 6,3 Hz, 6H). Nota: También estaba presente una pequeña cantidad de impureza en la mezcla, y fue visible en la región aromática de los espectros. El producto se usó en la siguiente etapa de la secuencia de reacción con la impureza presente.

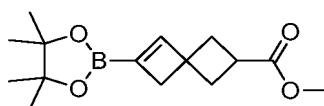
Etapla 2: Preparación de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)spiro [3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxilato de diisopropilo



A un rbf que contenía 6-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)spiro[3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxilato de diisopropilo (1,16 g, 2,80 mmol) se añadió bis(binacolato)diboro (0,782 g, 3,08 mmol), acetato potásico (0,687 g, 7,00 mmol) y aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,069 g, 0,084 mmol). La mezcla se diluyó con dioxano (10 ml), se lavó con N₂, y se calentó a 70 °C durante 22 h. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo 0-10% en hexanos y una columna Thomson de 40 g de gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)spiro[3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxilato de diisopropilo (1,044 g, 2,66 mmol, 95% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ = 6,86 (s, 1H), 5,05 (dd, J=11,8, 6,3 Hz, 2H), 2,70 (s, 4H), 2,61 (s, 2H), 1,26 (s, 12H), 1,23 (d, J= 6,3 Hz, 1H), 1,23 (d, J= 6,3 Hz, 1H).

Preparación de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)spiro[3.3]hept-5-eno-2-carboxilato de metilo**Etapas 1: Preparación de 6-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)spiro[3.3]hept-5-eno-2-carboxilato de metilo**

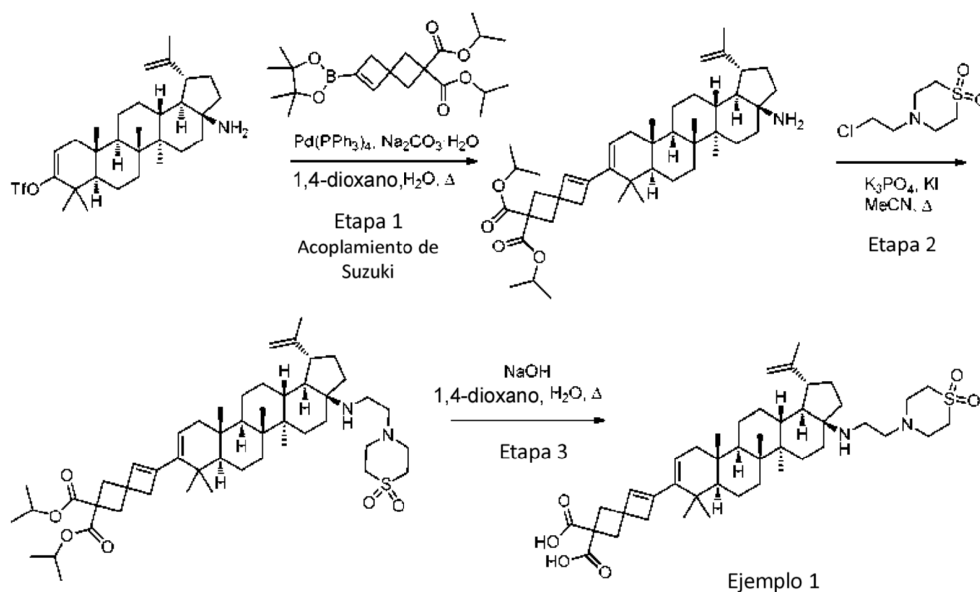
- 5 Una solución de 6-oxospiro[3.3]heptano-2-carboxilato de metilo (preparado como se describe en Tetrahedron: Asymmetry. 2008, 19, 2924-2930) (0,599 g, 3,56 mmol) en THF (6 ml) se enfrió a -78 °C. A la solución se añadió KHMDS (0,91 M en THF) (4,89 ml, 4,45 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos a -78 °C a continuación se añadió una solución de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometil)sulfonyl metanosulfonamida (1,527 g, 4,27 mmol) en THF (6 ml) mediante una cánula. Después de 4 h de agitación a -78 °C, la reacción se diluyó con agua (20 ml), se calentó a ta y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente 0-10% EtOAc en hexanos y una columna Thomson de gel de sílice de 40 g. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 6-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)spiro[3.3]hept-5-eno-2-carboxilato de metilo (0,242 g, 0,806 mmol, 22,6% de rendimiento)
- 10 en forma de un aceite de color amarillo claro. El RMN 1H mostró una mezcla de los dos diastereómeros (relación 0,4:1) que no se separaron y se usaron en la siguiente etapa sin purificación adicional. Isómero 1 (minoritario): RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 5,58 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,14 - 3,05 (m, 1H), 2,90 (s, 2H), 2,60 - 2,52 (m, 2H), 2,47 - 2,40 (m, 2H). Isómero 2 (mayoritario): RMN ¹H (500MHz, cloroformo-d) δ = 5,48 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,14 - 3,05 (m, 1H), 2,94 (s, 2H), 2,60 - 2,52 (m, 2H), 2,47 - 2,40 (m, 2H).

Etapas 2: Preparación de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)spiro[3.3]hept-5-eno-2-carboxilato de metilo

- A un vial que contiene 6-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)spiro[3.3]hept-5-eno-2-carboxilato de metilo (0,242 g, 0,806 mmol) (mezcla de diastereómeros 0,4:1) se añadió bis(binacolato)diboro (0,225 g, 0,887 mmol), acetato potásico (0,198 g, 2,015 mmol) y Aducto PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,020 g, 0,024 mmol). La mezcla se diluyó con 1,4-dioxano (5 ml), se lavó con nitrógeno y el vial se cerró herméticamente y se calentó a 70 °C durante 23 h. La mezcla se enfrió a ta y se filtró a través de un lecho de gel de sílice y celite (se lavó con EtOAc al 25% en hexanos). El filtrado se concentró a presión reducida para dar 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)spiro[3.3]hept-5-eno-2-carboxilato de metilo (0,224 g, 0,806 mmol, 100% de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo. RMN 1H mostró una mezcla de los dos diastereómeros (relación 0,8:1) que no se separaron, sino que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Isómero 1 (minoritario): RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,02 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,05 (dc, J = 17,6, 8,7 Hz, 1H), 2,55 (s, 2H), 2,53 - 2,46 (m, 2H), 2,41 - 2,32 (m, 2H), 1,29 - 1,26 (m, 12H). Isómero 2 (mayoritario): RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 6,81 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,05 (dc, J = 17,6, 8,7 Hz, 1H), 2,66 (s, 2H), 2,53 - 2,46 (m, 2H), 2,41 - 2,32 (m, 2H), 1,28 - 1,26 (m, 12H). (Nota: también se observó un exceso de bis(binacolato)diboro en el multiplete a 1,29-1,26 ppm y se eliminó después de la etapa posterior).

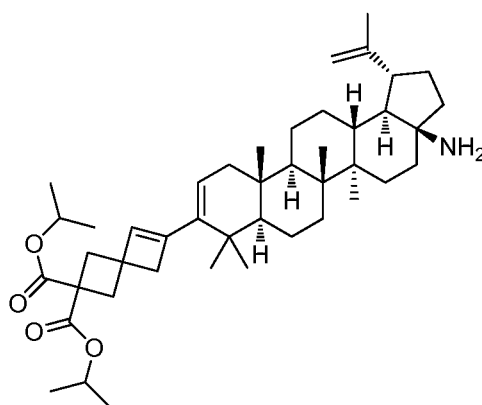
Ejemplo 1

Preparación de ácido 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino) 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)spiro[3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxílico, HCl



Etapa 1: Acoplamiento de Suzuki - Preparación de 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)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)spiro [3.3] hept-5-eno-2,2-dicarboxilato de diisopropilo

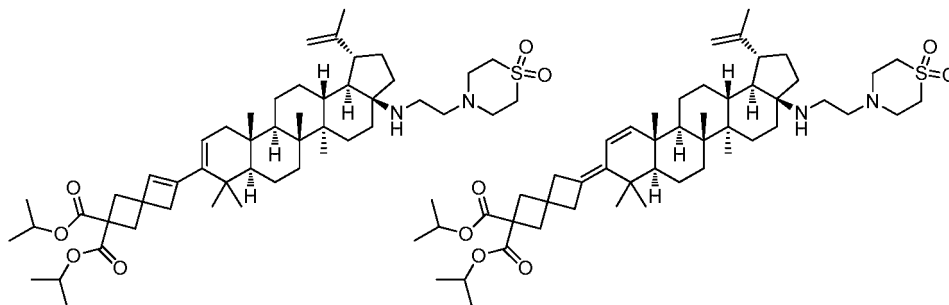
5



A un vial que contiene (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il trifluorometanosulfonato (1,54 g, 2,76 mmol) se añadió 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)spiro[3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxilato de diisopropilo (1,044 g, 2,66 mmol), carbonato sódico monohidrato (0,856 g, 6,90 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,096 g, 0,083 mmol). La mezcla se diluyó con 1,4-dioxano (12 ml) y agua (3 ml), después se lavó abundantemente con nitrógeno y el vial se cerró herméticamente y se calentó a 85 °C. Después de 5,5 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 sulfato sódico. El agente desecante se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo 0-50% en hexanos y una columna Thomson de 80g de gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 6-((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)spiro[3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxilato de diisopropilo (1,19 g, 1,766 mmol, 63,9% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM: m/e 674,7 (M+H)⁺, 2,30 min (procedimiento 1). RMN ¹H (500MHz, cloroformo-d) δ = 5,87 (s, 1H), 5,52 (dd, J=6,4, 1,8 Hz, 1H), 5,13 - 5,01 (m, 2H), 4,73 (s a, 1H), 4,61 (s a, 1H), 2,74 - 2,66 (m, 4H), 2,63 - 2,51 (m, 3H), 2,14 - 1,99 (m, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,27 - 1,23 (m, 12H), 1,15 (s, 3H), 1,07 (s a, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,83 (s, 3H), 1,76 - 0,80 (m, 20H).

25

Etapa 2: Preparación de 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)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)spiro [3.3] hept-5-eno-2,2-dicarboxilato de diisopropilo yd 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,6,7,7a,8,11b,12,13,13a-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9(5bH,11aH,13bH)-ilideno)spiro[3.3]heptano-2,2-dicarboxilato de diisopropilo



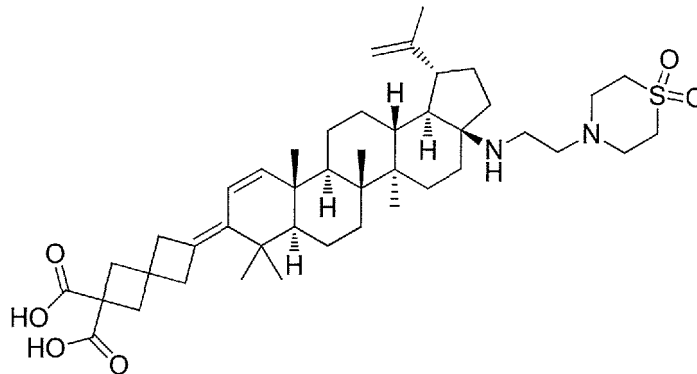
A un matraz precintable se añadió 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)spiro[3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxilato de diisopropilo (0,05 g, 0,074 mmol), 1,1-dióxido de 4-(2-cloroetil)tiormorfolina, HCl (0,052 g, 0,223 mmol), yoduro potásico (0,032 g, 0,193 mmol) y ácido fosfórico, sal potásica (0,079 g, 0,371 mmol). La mezcla se diluyó con acetonitrilo (1 ml), se purgó con nitrógeno, se precintó y se calentó a 120 °C durante 18,5 h. La mezcla se enfrió a ta, se concentró a presión reducida y se purificó usando un gradiente de acetato de etilo 0-50% en hexanos y una columna Thomson de 12 g de gel de sílice. Las fracciones que contenían los productos se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 24 mg de una mezcla de dos compuestos en forma de una espuma de color blanquecino. Los dos compuestos se separaron mediante cromatografía de fluidos supercríticos para dar dos productos regioisoméricos: El 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)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)spiro[3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxilato de diisopropilo (6,6 mg, 0,0079 mmol, 10,7% de rendimiento) y 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,6,7,7a,8,11b,12,13,13a-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9(5bH,11aH,13bH)-ilideno)spiro[3.3]heptano-2,2-dicarboxilato de diisopropilo (9,1 mg, 0,0109 mmol, 14,7% de rendimiento). Para el 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)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)spiro[3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxilato de diisopropilo CLEM: m/e 835,7 (M+H)⁺, 2,24 min (procedimiento 1). RMN ¹H (500MHz, cloroformo-d) δ = 5,87 (s, 1H), 5,54 - 5,49 (m, 1H), 5,13 - 5,01 (m, 2H), 4,72 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,12 - 2,99 (m, 9H), 2,75 - 2,43 (m, 12H), 2,10 (dd, J=17,9, 6,5 Hz, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,25 (t, J= 6,1 Hz, 12H), 1,15 (s, 3H), 1,07 (s, 6H), 0,97 (s, 3H), 0,82 (s, 3H), 2,02 - 0,77 (m, 20H).

Para el 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino) etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,6,7,7a,8,11b,12,13,13a-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9(5bH,11aH,13bH)-ilideno)spiro[3.3]heptano-2,2-dicarboxilato de diisopropilo CLEM: m/e 835,7 (M+H)⁺, 2,23 min (procedimiento 1). RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ = 5,87 (d, J=10,1 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,10 - 5,01 (m, 2H), 4,72 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,13 - 2,94 (m, 10H), 2,87 - 2,73 (m, 2H), 2,71 - 2,43 (m, 9H), 1,69 (s, 3H), 1,24 (dd, J=6,2, 2,4 Hz, 12H), 1,10 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 2,01 - 0,80 (m, 21H).

Etapa 3: A una solución de 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)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)spiro[3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxilato de diisopropilo (6,6 mg, 7,90 μmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió NaOH ((10 N)) (0,05 ml, 0,500 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 23.25 h. La mezcla se enfrió a ta después se diluyó con 1,4-dioxano (0,5 ml) y metanol (1 ml). La mezcla se acidificó a continuación mediante la adición de HCl 1 N y se diluyó con agua adicionalmente (2 ml). Los sólidos formados se recogieron por filtración para dar ácido 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)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)spiro[3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxílico, HCl (4,0 mg, 5,0 μmol, 63% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 751,6 (M+H)⁺, 1,62 min (procedimiento 1). RMN ¹H (500 MHz, ácido acético-d₄) δ = 5,98 (s, 1H), 5,61 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,45 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,34 - 3,01 (m, 12H), 2,98 - 2,91 (m, 1H), 2,84 (s, 4H), 2,71 - 2,63 (m, 2H), 1,77 - 1,74 (m, 3H), 1,27 - 1,25 (m, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 2,32 - 0,87 (m, 21H).

Ejemplo ilustrativo 2

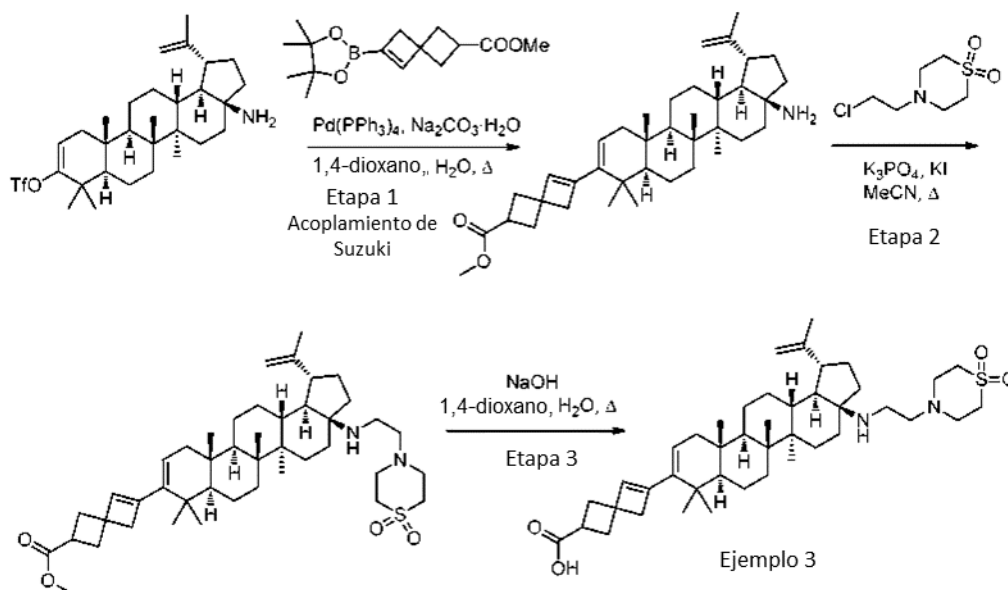
Preparación de ácido 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,6,7,7a,8,11b,12,13,13a-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9(5bH,11aH,13bH)-ilideno)spiro[3.3]heptano-2,2-dicarboxílico, HCl



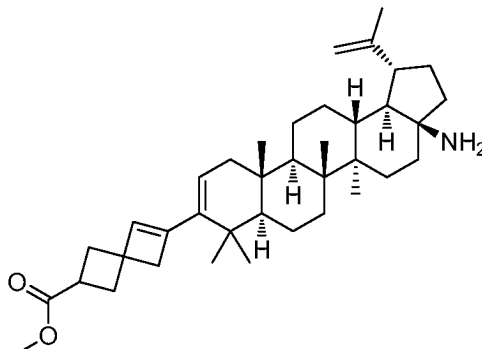
5 A una solución de 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,6,7,7a,8,11b,12,13,13a-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9(5bH,11aH,13bH)-ilideno)spiro[3.3]heptano-2,2-dicarboxilato de isopropilo (9,1 mg, 10,90 μmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió NaOH (10 N) (0,05 ml, 0,500 mmol) y la mezcla se calentó a 85 $^{\circ}\text{C}$. Después de 23,25 h de calentamiento, la mezcla se enfrió a ta después se diluyó con 1,4-dioxano(0,5 ml) y metanol (1 ml). La mezcla se acidificó mediante la adición de HCl 1 N y se diluyó con agua adicionalmente (2 ml). Los sólidos formados se recogieron por filtración para dar ácido 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,6,7,7a,8,11b,12,13,13a-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9(5bH,11aH,13bH)-ilideno)spiro[3.3]heptano-2,2-dicarboxílico, HCl (6 mg, 7,6 μmol , 70 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 751,6 (M+H)⁺, 1,98 min (procedimiento 1). RMN ¹H (500 MHz, ácido acético-d₄) δ = 5,92 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,36 - 3,00 (m, 13H), 2,98 - 2,79 (m, 3H), 2,74 (d, J = 7,7 Hz, 4H), 1,76 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 2,32 - 0,87 (m, 20H).

Ejemplo 3

20 Preparación de ácido 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)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)spiro[3.3]hept-5-eno-2-carboxílico, HCl

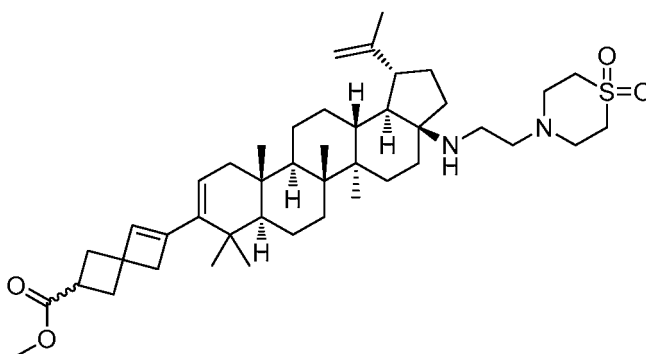


Etapa 1: Acoplamiento de Suzuki -Preparación de 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)spiro[3.3]hept-5-eno-2-carboxilato de metilo



5 A un vial que contiene (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il trifluorometanosulfonato (0,418 g, 0,749 mmol) se añadió 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)spiro[3.3]hept-5-eno-2-carboxilato de metilo (0,250 g, 0,899 mmol), carbonato sódico monohidrato (0,232 g, 1,874 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,026 g, 0,022 mmol). La mezcla se diluyó con 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml),
 10 después se lavó abundantemente con nitrógeno y el vial se cerró herméticamente y se calentó a 85 °C. Después de 5,5 h de calentamiento, la mezcla se enfrió a ta, se concentró a presión reducida, se adsorbió en gel de sílice, y se purificó por cromatografía usando un gradiente de acetato de etilo 0-45% en hexanos y una columna Thomson de 40 g de gel de sílice. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 6-((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)spiro[3.3]hept-5-eno-2-carboxilato de metilo (0,31 g, 0,554 mmol, 73,9% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. El RMN 1H mostró una mezcla de los dos diastereómeros (relación 0,8:1) que no se separaron y se usaron en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: m/e 560,47 (M+H)⁺, 2,46 min (procedimiento 2). Mezcla de diastereómeros: RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ = 6,00 (s, 0,45H, diastereómero minoritario), 5,84 (s, 0,55H, diastereómero mayoritario), 5,54 (td, J=6,1, 2,2 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,62 (dd, J=2,3, 1,3 Hz, 1H), 3,71 (m, 3H), 3,13 - 2,99 (m, 1H), 2,70 - 2,31 (m, 7H), 2,18 - 1,84 (m, 4H), 1,72 (s, 3H), 1,18 (d, J = 3,5 Hz, 3H), 1,10 - 1,08 (m, 6H), 0,99 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 1,68 - 0,83 (m, 19H).

Etapa 2: Preparación de 6-((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)spiro [3.3] hept-5-eno-2-carboxilato de metilo



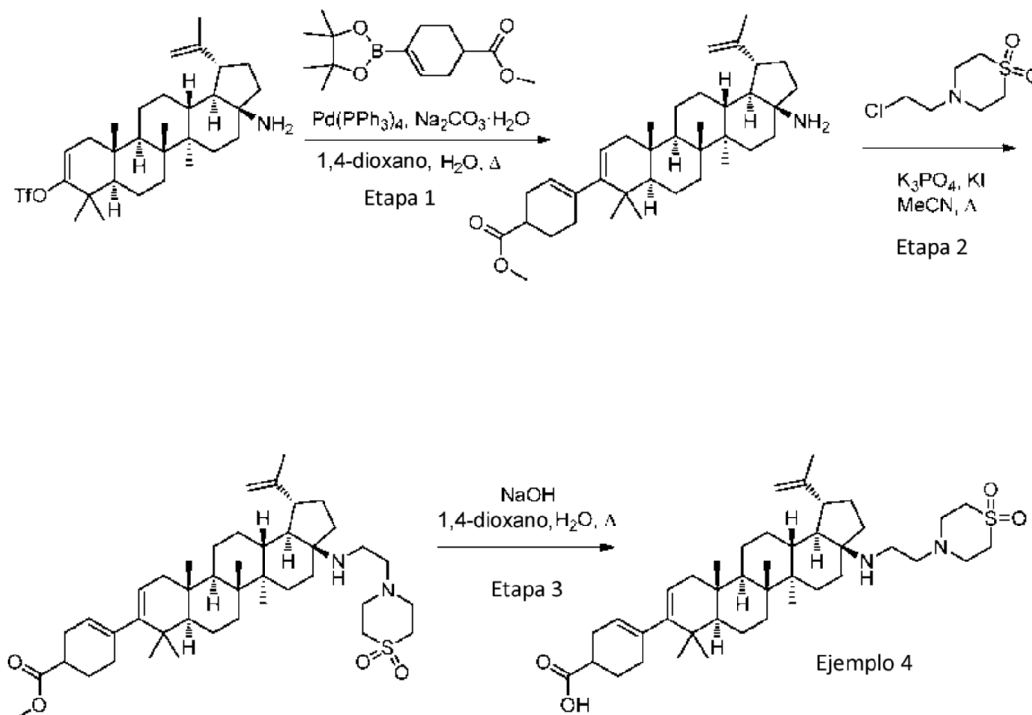
A un vial precintable se añadió 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)spiro[3.3]hept-5-eno-2-carboxilato de metilo (0,25 g, 0,447 mmol), 1,1-dióxido de 4-(2-cloroetil)tiomorfolina, HCl (0,25 g, 1,068 mmol), yoduro potásico (0,222 g, 1,340 mmol) y ácido fosfórico, sal potásica (0,474 g, 2,233 mmol). La mezcla se diluyó con acetonitrilo (4 ml), se lavó abundantemente con nitrógeno, a continuación se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 15.5 h. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía usando una columna Thomson de 40 g de gel de sílice y un gradiente de acetato de etilo 6-50% en hexanos. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 6-((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)spiro[3.3]hept-5-eno-2-carboxilato de metilo (0,20 g, 0,277 mmol, 62,1% de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino. El RMN ^1H mostró una mezcla de los dos diastereómeros (relación 0,8:1) que no se separaron y se usaron en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: m/e 721,7 (M+H) $^+$, 2,04 min (procedimiento 1).

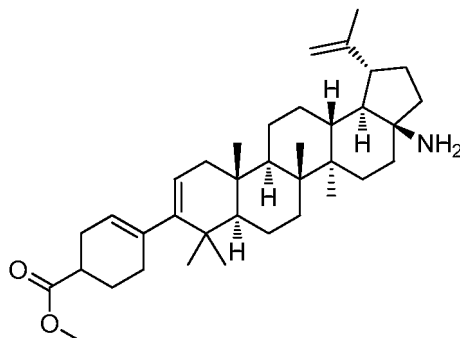
Etapa 3: A una solución de 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)spiro[3.3]hept-5-eno-2-carboxilato de metilo (0,025 g, 0,035 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió NaOH (10 N) (0,2 ml, 2,000 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C durante 15 h después se enfrió a ta. La mezcla se acidificó añadiendo una solución de HCl (0,2 ml de HCl conc. en 2 ml de agua). Se añadió agua lentamente a esta solución hasta que se volvió turbia. Después, la mezcla se dejó reposar, y los sólidos precipitaron de la solución. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron primero con agua y después con éter dietílico para dar ácido 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)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)spiro[3.3]hept-5-eno-2-carboxílico, HCl (22,8 mg, 0,031 mmol, 89% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. El RMN ^1H mostró una mezcla de diastereómeros en una relación 0,8:1. CLEM: m/e 707,7 (M+H) $^+$, 1,90 min (procedimiento 1). Mezcla de diastereómeros: RMN ^1H (500 MHz, ácido acético- d_4) δ = 6,08 (s, 0,45H), 5,90 (s, 0,55H), 5,63 - 5,56 (m, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,53 - 3,08 (m, 16H), 2,72 - 2,34 (m, 7H), 1,76 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,22 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 2,24 - 0,87 (m, 17H).

Ejemplo 4

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



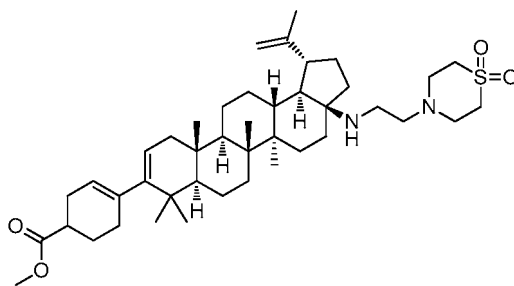
Etapa 1. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo



5 A un vial precintable que contiene ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a] crisen-9-il trifluorometanosulfonato (0,109 g, 0,195 mmol) se añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboro-
10 lan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo (0,078 g, 0,293 mmol), carbonato sódico hidrato (0,073 g, 0,586 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (6,77 mg, 5,86 μ mol). La mezcla se diluyó con 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,5 ml) después se lavó abundantemente con nitrógeno, se precintó y se calentó a 85 °C en un baño de aceite. Después de
15 20,5 h, la mezcla se enfrió a ta, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico. El agente desecante se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se adsorbió to gel de sílice y se purificó por cromatografía usando una columna Thomson de 12 g de gel de sílice y un gradiente de acetato de etilo 10%-80% en hexanos. Las fracciones
20 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-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo (0,035 g, 0,064 mmol, 32,7% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ = 5,35 (s a, 1H), 5,19 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,60 (s a, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,55 (td, J=10,7, 5,1 Hz, 2H), 2,31 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 2,22 - 1,94 (m, 6H), 1,70 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,79 - 0,81 (m, 34H).

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

25



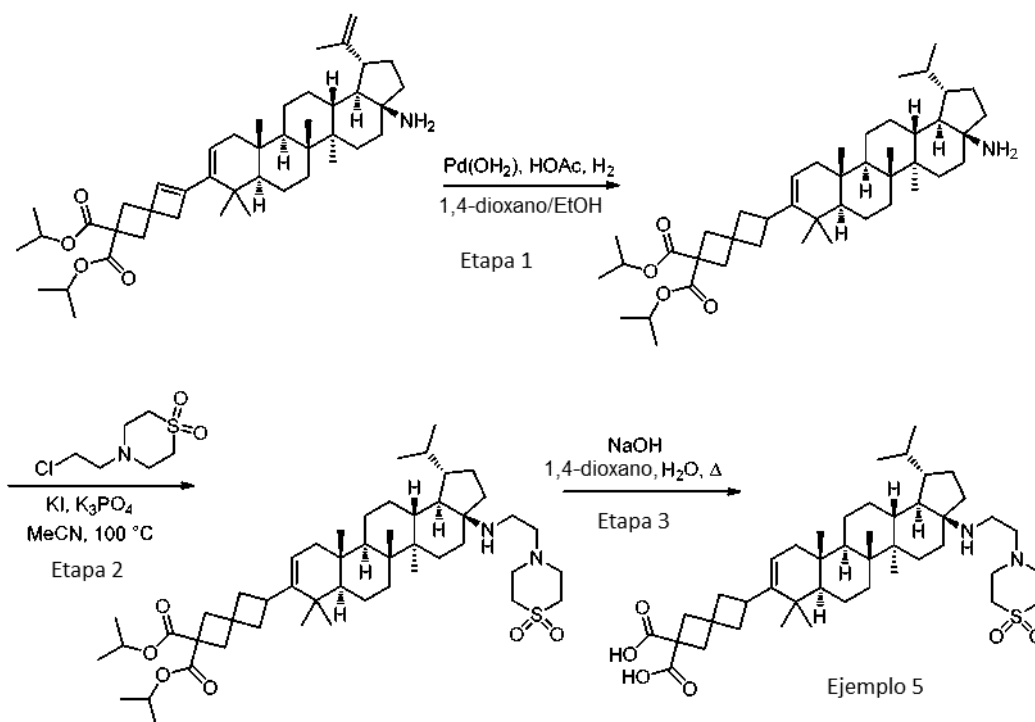
30 A un vial precintable se añadió 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo (0,035 g, 0,064 mmol), 1,1-dióxido de 4-(2-cloroetil)tiormorfolina, HCl (0,045 g, 0,192 mmol), yoduro potásico (0,032 g, 0,192 mmol) y ácido fosfórico, sal potásica (0,068 g, 0,319 mmol). La mezcla se diluyó con acetonitrilo (1 ml), se purgó con nitrógeno, se precintó y se calentó a 110 °C. Después de 21,75 h de calentamiento, la mezcla se enfrió a ta. La mezcla en bruto se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico. El agente desecante se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se adsorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía usando una columna Thomson de 12 g de gel de sílice y un
35 gradiente de EtOAc 10-80% 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-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a] crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo (0,0295 g, 0,042 mmol, 65,1% de rendimiento) en forma de película trasparente. CLEM: m/e 709,7 (M+H)⁺, 1,90 min (procedimiento 1).

40

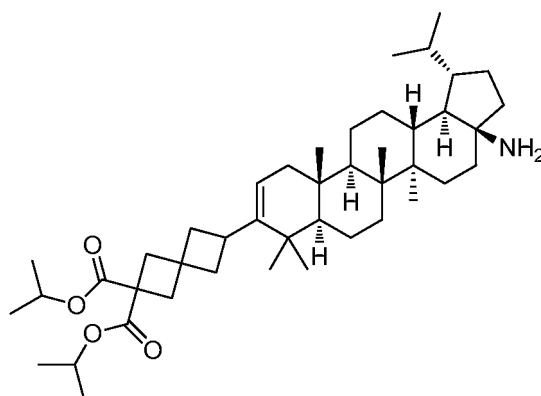
Etapa 3: A una solución de metil 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato (0,029 g, 0,041 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió hidróxido sódico (1 N) (0,204 ml, 0,204 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C. Después de calentar la mezcla durante 16 h, se enfrió a ta y se acidificó añadiendo 1 ml de HCl 1 N. A continuación se añadió agua hasta que se formaron sólidos. Los sólidos se recogieron por filtración, se disolvieron en 1,4-dioxano y metanol y se purificaron mediante HPLC prep (procedimiento 2, tiempo de retención: 6,6 minutos). 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-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA (0,014 g, 0,02 mmol, 41% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 695,6 (M+H)⁺, 1,75 min (procedimiento 1). RMN ¹H (400 MHz, ácido acético, d₄) δ = 5,37 (s a, 1H), 5,22 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,50 - 3,42 (m, 1H), 3,32 - 3,03 (m, 11H), 2,93 - 2,84 (m, 1H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,02 - 0,92 (m, 9H), 2,37 - 0,79 (m, 28H).

Ejemplo 5

Preparación de ácido 6-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)spiro[3.3]heptano-2,2-dicarboxílico, TFA

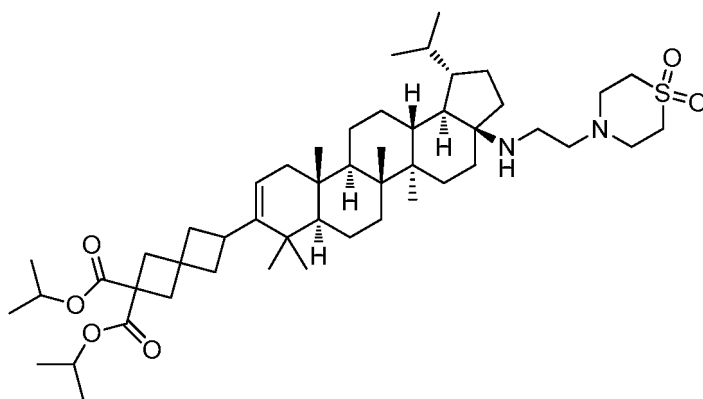


Etapa 1. Preparación de 6-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)spiro [3.3] heptano-2,2-dicarboxilato de diisopropilo



5 A una solución de 6-((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)spiro[3.3]heptano-2,2-dicarboxilato de diisopropilo (0,057 g, 0,085 mmol) en etanol (2 ml), 1,4-dioxano (2 ml) y ácido acético (0,02 ml, 0,349 mmol) se añadió hidróxido de paladio (20% sobre carbón activo) (0,072 g, 0,103 mmol). La mezcla se agitó bajo 1 atm of hidrógeno durante una noche. Después de agitar la mezcla durante 15 h, se filtró a través de un lecho de celite (se lavó con MeOH) después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con 15 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico. El agente desecante se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 6-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-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)spiro[3.3]heptano-2,2-dicarboxilato de diisopropilo (0,057 g, 0,085 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ = 5,33 (d, J=5,7 Hz, 1H), 5,11 - 5,02 (m, 2H), 3,80 - 3,72 (m, 1H), 3,68 - 3,60 (m, 1H), 2,66 (s, 2H), 2,44 (s, 2H), 2,99 - 0,64 (m, 62H).

15 **Etapla 2. Preparación de 6-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)spiro [3.3] heptano-2,2-dicarboxilato de diisopropilo**



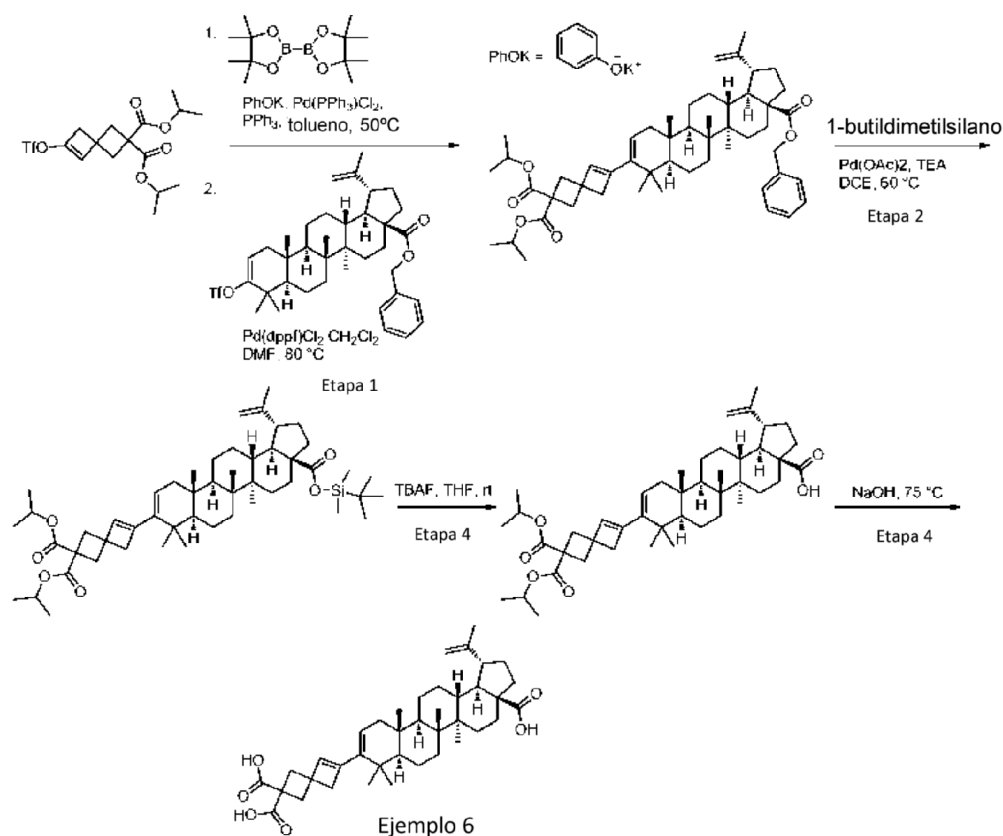
20 A un vial precintable se añadió 6-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)spiro[3.3]heptano-2,2-dicarboxilato de diisopropilo (0,057 g, 0,085 mmol), 1,1-dióxido de 4-(2-cloroetil)tiormorfolina, HCl (0,060 g, 0,255 mmol), yoduro potásico (0,028 g, 0,170 mmol) y ácido fosfórico, sal potásica (0,090 g, 0,425 mmol). La mezcla se diluyó con acetonitrilo (1,5 ml), se purgó con nitrógeno, se precintó y se calentó a 100 °C. Después de 15 h de calentamiento, la mezcla se adsorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando una columna Thomson de 12 g de gel de sílice y un gradiente de acetato de etilo 12-100% en hexanos. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 6-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a] crisen-9-il)spiro[3.3]heptano-2,2-dicarboxilato de diisopropilo (0,04 g, 0,048 mmol, 56,1% de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino. CLEM: m/e 839,8 (M+H)⁺, 2,33 min (procedimiento 1).

35 **Etapla 3.** A una solución de 6-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)spiro[3.3]heptano-2,2-

dicarboxilato de diisopropilo (0,04 g, 0,048 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió hidróxido sódico ((10 N)) (0,095 ml, 0,953 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C. Después de calentar la mezcla durante 15 h, se enfrió a ta y se acidificó añadiendo HCl 1 N. Después, la mezcla se diluyó con metanol y dioxano, se filtró a través de un lecho de lana de vidrio y se purificó mediante HPLC prep (procedimiento 1, tiempo de retención: 5,1 minutos). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 6-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)spiro[3.3]heptano-2,2-dicarboxílico, TFA (0,025 g, 0,029 mmol, 60% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM: m/e 755,6 (M+H)⁺, 1,67 min (procedimiento 1). RMN ¹H (400MHz, ácido acético-d₄) δ = 5,38 (d, J= 5,8 Hz, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,21 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,89 (d, J= 6,0 Hz, 6H), 0,81 (d, J= 6,5 Hz, 3H), 3,47 - 0,67 (m, 44H).

Ejemplo ilustrativo 6

Preparación de ácido 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-carboxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)spiro[3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxílico



Etapa 1: Preparación de 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((benciloxi)carbonil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)spiro [3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxilato de diisopropilo

el siguiente procedimiento se modificó de J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 8001-8006. A un rbf que contenía 6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)spiro[3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxilato de diisopropilo (0,095 g, 0,229 mmol) se añadió bis(pinacolato)dibororo (0,064 g, 0,252 mmol), fenolato, K⁺ (0,045 g, 0,344 mmol), trifenilfosfina (3,61 mg, 0,014 mmol) y bis(trifenilfosfina)cloruro de paladio (II) (4,83 mg, 6,88 μmol). La mezcla se diluyó con tolueno (2 ml), se purgó con nitrógeno, después se calentó a 50 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a ta y la TLC mostró que todo el material de partida se había consumido. A la mezcla se añadió (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-9-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de bencilo (0,149 g, 0,220 mmol), ácido fosfórico, sal de potasio (0,146 g, 0,688 mmol) y aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (5,62 mg, 6,88 μmol). La mezcla se diluyó con DMF (2,000 ml), se purgó con nitrógeno, después se calentó a 80 °C. Después de calentar la mezcla durante 90 h más, se enfrió a ta y se concentró a presión reducida, después se disolvió en DCM and MeOH y se filtró a través de un lecho de gel de sílice y celite. El filtrado se concentró a presión reducida, y

se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo 0-25% en hexanos y una columna de sílice de 12 g. El aislado principal de la purificación contenía una mezcla de productos, por lo que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente ralentizador de acetato de etilo 0-5, 5-5, 5-10% en hexanos y una columna de gel de sílice de 12 g. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((benciloxi)carbonil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)spiro[3.3] hept-5-eno-2,2-dicarboxilato de diisopropilo (0,053 g, 0,047 mmol (basado en una pureza del 70%), 20,4% de rendimiento) en forma de una espuma incolora. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ = 7,40 - 7,30 (m, 5H), 5,86 (s, 1H), 5,51 (dd, J=6,4, 1,8 Hz, 1H), 5,19 - 5,02 (m, 4H), 4,73 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,08 - 2,98 (m, 1H), 2,73 - 2,66 (m, 4H), 2,62 - 2,54 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 2,53 - 0,74 (m, 49H). El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((terc-butildimetilsilil)oxi)carbonil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)spiro [3.3] hept-5-eno-2,2-dicarboxilato de diisopropilo.

A un rbf que contenía una solución de 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((benciloxi)carbonil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)spiro[3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxilato de diisopropilo (0,053 g, 0,047 mmol (basado en una pureza del 70%)) en DCE (2 ml) se añadió trietilamina (10,43 µl, 0,075 mmol), *t*-butildimetilsilano (0,016 ml, 0,094 mmol) y acetato de paladio (II) (2,63 mg, 0,012 mmol). La mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno, después se calentó a 60 °C durante 4,5 h. Se añadieron 3 mg más de acetato de paladio (II) junto con 16 µl de *t*-butildimetilsilano. La mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno, después se calentó a 60 °C durante 2,5 h más. La mezcla se enfrió a ta y se filtró a través de un lecho de celite y gel de sílice que a continuación se lavó con EtOAc al 25% en hexanos. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((terc-butildimetil-silil)oxi)carbonil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)spiro[3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxilato de diisopropilo (0,026 g, 0,021 mmol (basado en el 65% de pureza), 44,2% de rendimiento) en forma de una espuma transparente incolora. RMN ¹H (500MHz, cloroformo-d) δ = 5,86 (s, 1H), 5,51 (dd, J=6,3, 1,7 Hz, 1H), 5,13 - 5,01 (m, 2H), 4,73 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,06 (td, J=10,8, 4,1 Hz, 1H), 2,73 - 2,66 (m, 4H), 2,62 - 2,55 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 0,96 (s, 9H), 2,54 - 0,76 (m, 49H), 0,30 - 0,28 (m, 6H). El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

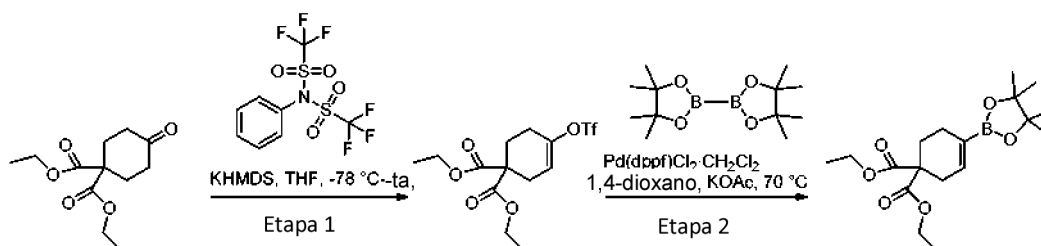
Etapa 3: Preparación de ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(6,6-bis(isopropoxicarbonil)spiro[3.3]hept-1-en-2-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]criseno-3a-carboxílico.

A una solución de 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((terc-butildimetilsilil)oxi)carbonil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)spiro[3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxilato de diisopropilo (0,026 g, 0,021 mmol (basado en una pureza del 65%)) en THF (2 ml) se añadió TBAF (75% en agua) (10,81 mg, 0,031 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 minutos, a continuación se diluyó con 15 ml de HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(6,6-bis(isopropoxicarbonil)spiro[3.3]hept-1-en-2-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]criseno-3a-carboxílico (0,024 g, 0,021 mmol (basado en una pureza del 60%), 100% de rendimiento). El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: m/e 701,5 (M-H⁺), 3,35 min (procedimiento 3). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ = 10,58 (s a, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,52 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,13 - 5,02 (m, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,62 (s a, 1H), 3,07 - 2,97 (m, 1H), 2,70 (s, 4H), 2,63 - 2,55 (m, 2H), 1,70 (s, 3H), 2,54 - 0,77 (m, 49H). El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: A una solución de ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(6,6-bis(isopropoxicarbonil)spiro[3.3]hept-1-en-2-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]criseno-3a-carboxílico (0,025 g, 0,021 mmol (basado en una pureza del 60%)) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió NaOH (1 N) (0,25 ml, 0,250 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante 66h, a continuación se enfrió a ta. La CL/EM no fue concluyente. A la mezcla se añadieron 5 ml de HCl 1 N, a continuación, la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml) y se secó con sulfato sódico. El agente desecante se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en 1,4 dioxano (3 ml) y se añadió 0,1 ml de (10 N) NaOH. La mezcla se calentó a 75 °C durante 16,5 h, a continuación se enfrió a ta. A la mezcla se le añadió 10 ml de HCl 1 N, después, la mezcla se diluyó además con 10 ml de agua y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC prep (procedimiento 12, tiempo de retención: 10,2 minutos). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-carboxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-

octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)spiro[3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxílico (0,015 g, 0,021 mmol (basado en una pureza del 86%), 99% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 617,4 (M-H)⁻, 2,42 min (procedimiento 3). RMN ¹H (500 MHz, ácido acético-d₄) δ = 5,93 (s, 1H), 5,58 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,76 (s a, 1H), 4,62 (s a, 1H), 3,08 - 2,99 (m, 1H), 2,81 (s, 4H), 2,69 - 2,59 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 2,40 - 0,80 (m, 37H).

5 Preparación de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-eno-1,1-dicarboxilato de dietilo



Etapa 1: Preparación de 4-((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-eno-1,1-dicarboxilato de dietilo

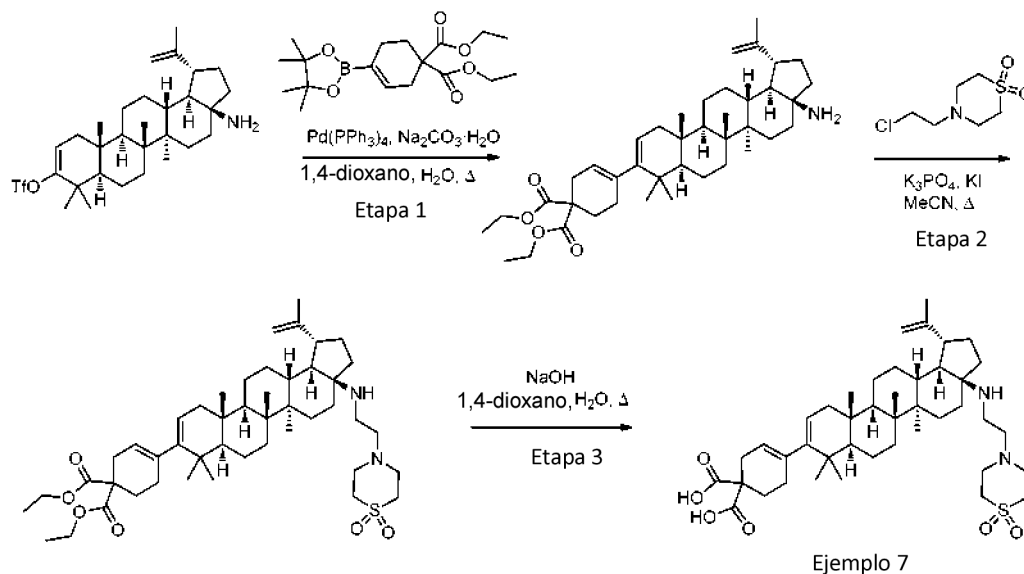
Un matraz que contenía una solución de 4-oxociclohexano-1,1-dicarboxilato de dietilo (0,505 g, 2,084 mmol) y 1,1,1-Trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometil)sulfonyl metanosulfonamida (0,819 g, 2,293 mmol) en THF (10 ml) se enfrió a -78 °C. A la solución se añadió KHMDS (0,5 M en tolueno) (6,25 ml, 3,13 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1,5 h después se calentó a ta y se agitó durante 1 h. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo 0-20% en hexanos. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el producto que seguía conteniendo impurezas. El residuo se volvió a purificar usando un gradiente de tolueno 0-50% en hexanos seguido de acetato de etilo 0-10% en hexanos. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el producto esperado en forma de un aceite transparente incoloro (0,417 g, 1,114 mmol, 53,4% de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ = 5,82 - 5,75 (m, 1H), 4,29 - 4,18 (m, 4H), 2,84 - 2,75 (m, 2H), 2,50 - 2,41 (m, 2H), 2,35 - 2,30 (m, 2H), 1,31 - 1,26 (m, 6H).

Etapa 2. Preparación de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-eno-1,1-dicarboxilato de dietilo

A un matraz que contenía 4-((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-eno-1,1-dicarboxilato de dietilo (0,4 g, 1,069 mmol) se añadió bis(pinacolato)diboro (0,285 g, 1,122 mmol), acetato potásico (0,262 g, 2,67 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (0,026 g, 0,032 mmol). La mezcla se diluyó con 1,4-dioxano (10 ml), se purgó con nitrógeno, y se calentó a 70 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con agua (25 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando una columna de gel de sílice de 40 g y un gradiente de acetato de etilo 0-20% en hexanos. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro transparente. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 7

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



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

5 A un vial precintable que contiene (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il trifluorometanosulfonato (0,25 g, 0,448 mmol) se añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-eno-1,1-dicarboxilato de dietilo (0,374 g, 0,531 mmol), carbonato sódico hidrato (0,167 g, 1,345 mmol) y tetraquis paladio (0,016 g, 0,013 mmol). La mezcla se diluyó con 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml), después se lavó abundantemente con nitrógeno y se cerró herméticamente y se calentó a 85 °C en un baño de aceite. Después de 5 h de calentamiento, la mezcla 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 salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo 10-50% en hexanos. Se obtuvo el 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1,1-dicarboxilato de dietilo, un sólido de color blanco, como el aislado minoritario (0,032 g, 0,05 mmol, 11,3% de rendimiento). CLEM: m/e 634,6 (M+H)⁺, 2,10 min (procedimiento 1).

Etapa 2: Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1,1-dicarboxilato de dietilo

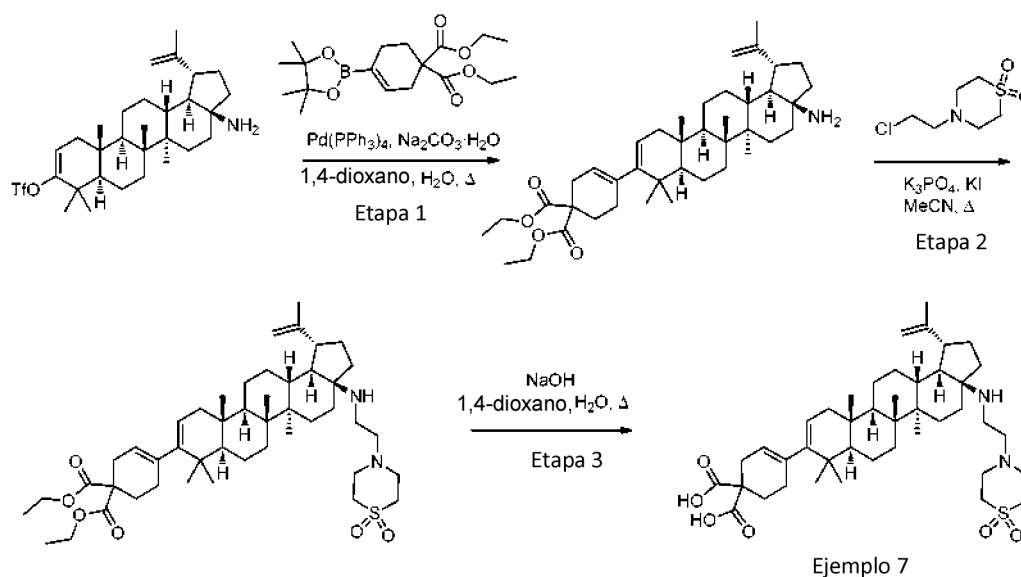
25 A un vial precintable se añadió 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1,1-dicarboxilato de dietilo (0,032 g, 0,050 mmol), 1,1-dióxido de 4-(2-cloroetil)tiomorfolina, HCl (0,035 g, 0,151 mmol), yoduro potásico (0,025 g, 0,151 mmol) y ácido fosfórico, sal potásica (0,078 g, 0,367 mmol). La mezcla se diluyó con acetonitrilo (1 ml), se purgó con nitrógeno, y se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C. Después de 15,5 h de calentamiento, la mezcla se enfrió a ta la mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo 10-85% 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-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1,1-dicarboxilato de dietilo (0,031 g, 0,039 mmol, 77% de rendimiento) en forma de una película transparente incolora. CLEM: m/e 795,7 (M+H)⁺, 2,21 min (procedimiento 1).

40 **Etapa 3:** A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1,1-dicarboxilato de dietilo (0,031 g, 0,039 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió NaOH (1N) (0,312 ml, 0,312 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 23 h, a continuación se enfrió a ta. La CL/EM mostró la presencia de un producto

monohidrolizado, por lo que se añadió NaOH ((10 N)) (0,05 ml, 0,500 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 18,5 h más. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con metanol, dioxano, y agua, a continuación se purificó mediante HPLC prep (procedimiento 3, tiempo de retención: 4,8 minutos). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 4-
 5 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1,1-dicarboxílico, TFA (12,4 mg, 0,014 mmol, 35% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 739,6 (M+H)⁺, 1,50 min (procedimiento 1). RMN ¹H (400 MHz, ácido acético, d₄) δ = 5,37 (s a, 1H), 5,20 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,47 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,32 - 3,01 (m, 11H), 2,86 (s a, 1H),
 10 2,64 (s a, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,93 (s a, 3H), 2,29 - 0,87 (m, 26H).

Ejemplo 8

Preparación de ácido 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA



15 **Etapla 1: Preparación de 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-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)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo**

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)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (0,1 g, 0,178 mmol) en etanol (5 ml), 1,4-dioxano (2 ml) y ácido acético (0,051 ml, 0,890 mmol) se añadió paladio al 10% sobre carbono (0,095 g, 0,089 mmol). La mezcla se evacuó y rellenó con nitrógeno tres veces, después la mezcla se agitó bajo 1 atmósfera de hidrógeno gaseoso durante 16 h. La mezcla se evacuó y se lavó abundantemente con nitrógeno, después se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida para dar el producto esperado (0,100 g, 0,178 mmol, 100% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ = 5,36 (s a, 1H), 5,19 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,19 - 4,11 (m, 2H), 2,57 - 2,47 (m, 1H), 2,31 (dd, J=2,9, 2,1 Hz, 2H), 2,17 (dd, J=4,6, 2,6 Hz, 2H), 2,12 - 0,70 (m, 52H).

30 **Etapla 2: Preparación de 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo**

A un vial precintable se añadió 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-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)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (0,1 g, 0,177 mmol), 1,1-dióxido de 4-(2-cloroetil)tiormorfolina, HCl (0,125 g, 0,532 mmol), yoduro potásico (0,088 g, 0,532 mmol) y ácido fosfórico, sal potásica (0,188 g, 0,887 mmol). La mezcla se diluyó con acetonitrilo (2 ml) y se purgó con nitrógeno, a continuación, el vial se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 15,5 h. La mezcla se enfrió a ta y se diluyó con agua (20 ml) después se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se adsorbió en gel de sílice, después se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un

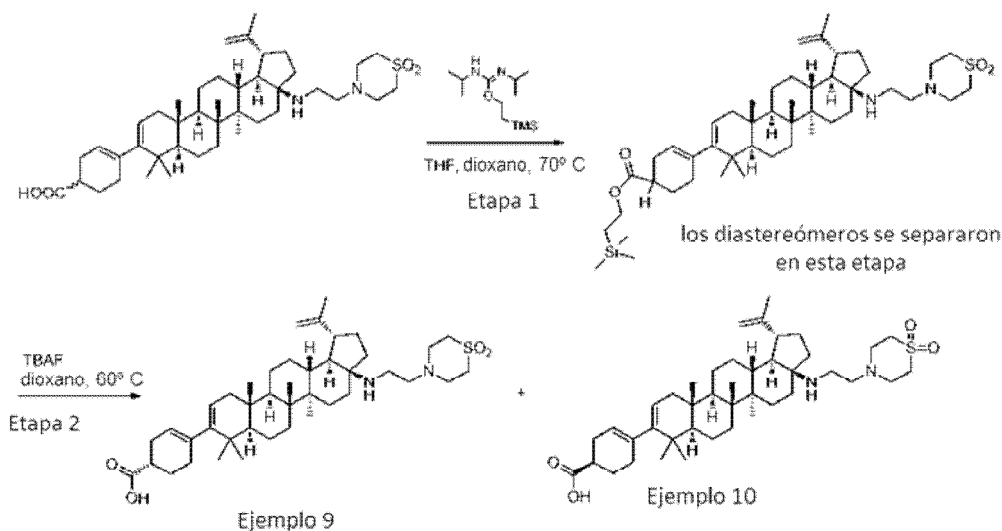
gradiente de acetato de etilo 20-50% en hexanos y una columna de sílice de 25 g. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (0,059 g, 0,081 mmol, 45,9% de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino. CLEM: m/e 725,6 (M+H)⁺, 2,24 min (procedimiento 1).

Etapa 3: A una solución de 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (0,059 g, 0,081 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió hidróxido sodico (1 N) (0,407 ml, 0,407 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 16 h después se enfrió a ta. La mezcla se purificó mediante HPLC prep (procedimiento 3, tiempo de retención: 5,7 minutos). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el producto esperado. Quedaban impurezas minoritarias, por lo que se realizó una segunda purificación mediante HPLC prep (procedimiento 4, tiempo de retención: 12,7 minutos). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA (0,012 g, 0,015 mmol, 18,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 697,6 (M+H)⁺, 1,92 min (procedimiento 1). RMN ¹H (400 MHz, ácido acético-d₄) δ = 5,37 (s a, 1H), 5,23 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,35 - 3,02 (m, 11H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 1,22 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,81 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 2,40 - 0,76 (m, 39H).

Ejemplo 9 y Ejemplo 10

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



Etapa 1: Preparación y separación de los diastereoisómeros de 2-(trimetilsilil)etilo

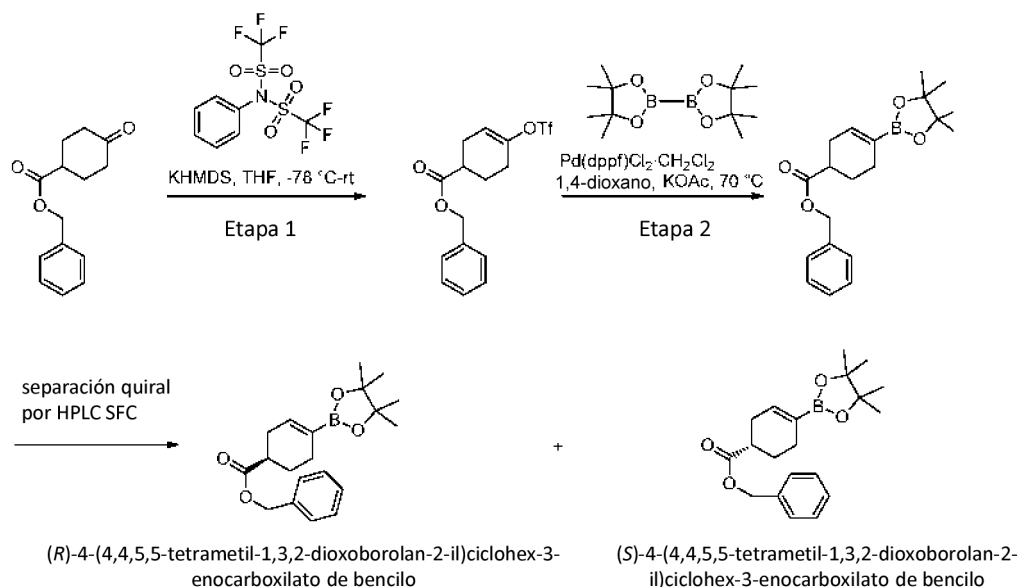
4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato

A un vial que contiene una suspensión de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico (0,025 g, 0,036 mmol) en THF (1 ml) se añadió N,N'-diisopropilcarbamidato de (Z)-2-(trimetilsilil)etilo (0,017 g, 0,070 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 70 °C y, tras el calentamiento,

los sólidos se disolvieron completamente. Después de 4,5 h de calentamiento, la mezcla se enfrió a ta. La CL/EM mostró una mezcla de materiales de partida y producto presente. Puesto que el precinto del vial comenzó a fallar, se añadió 1 ml de 1,4-dioxano y la mezcla se volvió a calentar a 70 °C. Después de calentar la mezcla durante 21 h (total), la mezcla se enfrió a ta. La CL/EM seguía mostrando material de partida, por lo que se añadieron 30 mg más de N,N'-diisopropilcarbamidato de (Z)-2-(trimetilsilil)etilo, y la mezcla se calentó adicionalmente a 70 °C. Después de 7 h de calentamiento, la mezcla se enfrió a ta. La mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo 0-50% en hexanos y una columna de gel de sílice de 12 g. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (0,02 g, 0,025 mmol, 69,9% de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. La mezcla de diastereómeros se separó por SFC (SFC quiral Procedimiento 1) y las fracciones que contenían cada aislado se concentraron a presión reducida para dar 4,7 mg de isómero 1 y 6,1 mg de isómero 2. **Isómero 1:** RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ = 5,35 (s a, 1H), 5,18 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,71 (s a, 1H), 4,59 (s a, 1H), 4,21 - 4,14 (m, 2H), 3,16 - 2,95 (m, 8H), 2,75 - 2,39 (m, 6H), 2,30 (s a, 2H), 2,17 (s a, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s a, 3H), 0,96 (s a, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 2,04 - 0,83 (m, 27H), 0,065 - 0,04 (m, 9H). **Isómero 2:** RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ = 5,35 (s a, 1H), 5,21 - 5,16 (m, 1H), 4,71 (s a, 1H), 4,60 (s a, 1H), 4,21 - 4,14 (m, 2H), 3,14 - 2,97 (m, 8H), 2,74 - 2,42 (m, 6H), 2,30 (s a, 2H), 2,25 - 2,08 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,96 (s a, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 2,03 - 0,83 (m, 27H), 0,065 - 0,04 (m, 9H).

Etapa 2. A una solución de cada uno de los dos isómeros de la etapa anterior en 1,4-dioxano (0,25 ml) se añadió TBAF (75% en agua) (50 mg, 0,143 mmol). Las mezclas se calentaron a 60 °C. Después de 4,5 h las mezclas se enfriaron a ta después se diluyeron con metanol y dioxano y se purificaron mediante HPLC prep (procedimiento 5, tiempo de retención: isómero 1: 9,7 minutos, isómero 2: 9,6 minutos). Las fracciones que contenían cada producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el ácido carboxílico libre del isómero 1 (2,4 mg, 2,9 μmol, 49% de rendimiento) e isómero 2 (4,5 mg, 5,5 μmol, 93% de rendimiento) en forma de sólidos de color blanquecino. **Ejemplo 9: Ácido (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA:** CLEM: m/e 695,6 (M+H)⁺, 1,65 min (procedimiento 1). RMN ¹H (400 MHz, Acético) δ = 5,38 (s a, 1H), 5,23 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,50 - 3,43 (m, 1H), 3,35 - 3,02 (m, 11H), 2,96 - 2,88 (m, 1H), 2,64 - 2,54 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,96 (s a, 3H), 0,95 (s a, 3H), 2,42 - 0,90 (m, 28H). **Ejemplo 10: Ácido (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA:** CLEM: m/e 695,6 (M+H)⁺, 1,63 min (procedimiento 1). RMN ¹H (400 MHz, Acético) δ = 5,38 (s a, 1H), 5,23 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,48 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,36 - 3,04 (m, 11H), 2,95 - 2,83 (m, 1H), 2,66 - 2,55 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,99 (s, 6H), 0,95 (s, 3H), 2,41 - 0,92 (m, 28H).

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

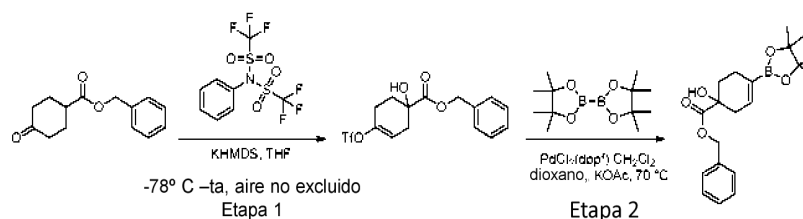


Etapas 1. Preparación de 4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo

Un rbf que contenía 4-oxociclohexanocarboxilato de bencilo (6,0 g, 25,8 mmol) (véase Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 5107-5110 para la preparación) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida (10,15 g, 28,4 mmol) se evacuó y relleno con nitrógeno tres veces. La mezcla se diluyó con THF (100 ml) y se enfrió a -78 °C. A la mezcla se añadió KHMDS (0.5M en tolueno) (64,6 ml, 32,3 mmol) lentamente durante 20 minutos. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos a continuación el baño de hielo se retiró y se agitó durante 1,5 h a ta. La mezcla se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el 4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo en bruto en forma de un aceite de color rojo claro. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,42 - 7,29 (m, 5H), 5,79 - 5,76 (m, 1H), 5,18 - 5,13 (m, 2H), 2,70 - 2,61 (m, 1H), 2,52 - 2,34 (m, 4H), 2,20 - 2,13 (m, 1H), 1,99 - 1,90 (m, 1H).

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

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

Preparación de 1-hidroxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo**Etapas 1: Preparación de 1-hidroxi-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo**

Un rbf que contenía una solución de 4-oxociclohexanocarboxilato de bencilo (0,25 g, 1,076 mmol) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida (0,481 g, 1,345 mmol) en THF (10 ml) se enfrió a -78 °C. A la solución se añadió KHMDS (0.5M en tolueno) (4,74 ml, 2,368 mmol) (Aunque el matraz estaba provisto de un septo, no se prestó especial atención para excluir el aire de la reacción). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h después se calentó a ta y se agitó durante 1,5 h. La TLC seguía mostrando trazas de material de partida presente, por lo que se añadieron 0,1 g más de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida y la mezcla se agitó adicionalmente a ta durante 1 h, a continuación la mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo 0-40% en hexanos y una columna de gel de sílice de 25g. Las fracciones que contenían el producto principal se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 1-hidroxi-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo (0,101 g, 0,266 mmol, 24,7% de rendimiento) en forma de una película transparente. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ = 7,43 - 7,32 (m, 5H), 5,70 (dt, J = 5,0, 2,2 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,17 (s, 1H), 2,82 - 2,75 (m, 1H), 2,72 - 2,63 (m, 1H), 2,40 - 2,28 (m, 2H), 2,13 (ddd, J = 13,3, 10,9, 6,2 Hz, 1H), 1,96 (ddt, J = 13,3, 6,0, 2,6 Hz, 1 H).

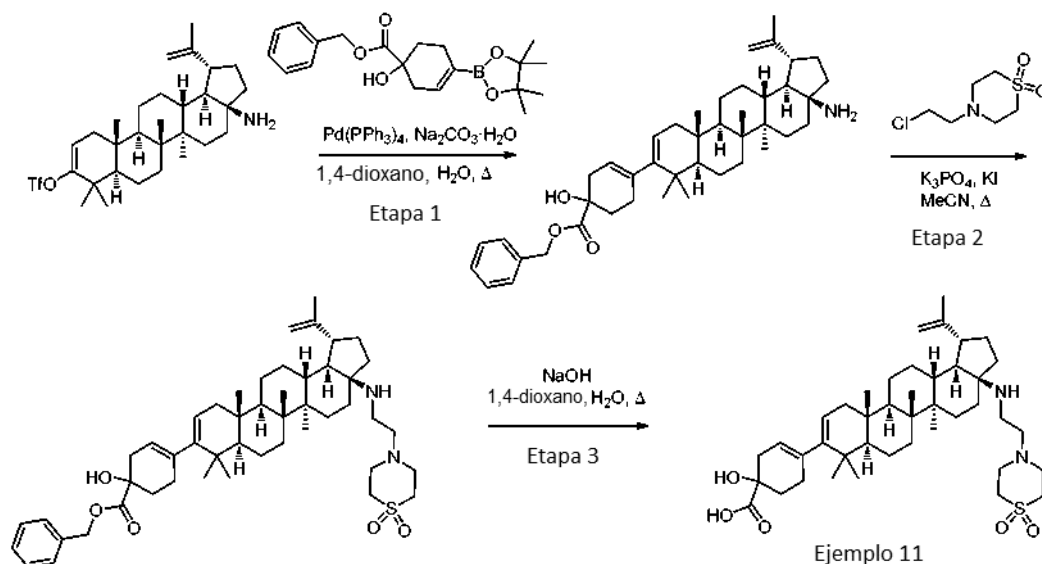
50

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

A un matraz que contenía 1-hidroxi-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo (0,1 g, 0,263 mmol) se añadió bis(pinacolato)diboro (0,070 g, 0,276 mmol), acetato potásico (0,065 g, 0,657 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (6,49 mg, 7,89 μ mol). La mezcla se diluyó con 1,4-dioxano (2 ml), se purgó con nitrógeno, y se calentó a 70 °C durante 16h. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con agua (20 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el 1-hidroxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo en bruto. 113 mg de producto en bruto se llevaron a la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: m/e 359,3 (M+H)⁺, 1,79 min (procedimiento 1).

Ejemplo 11

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



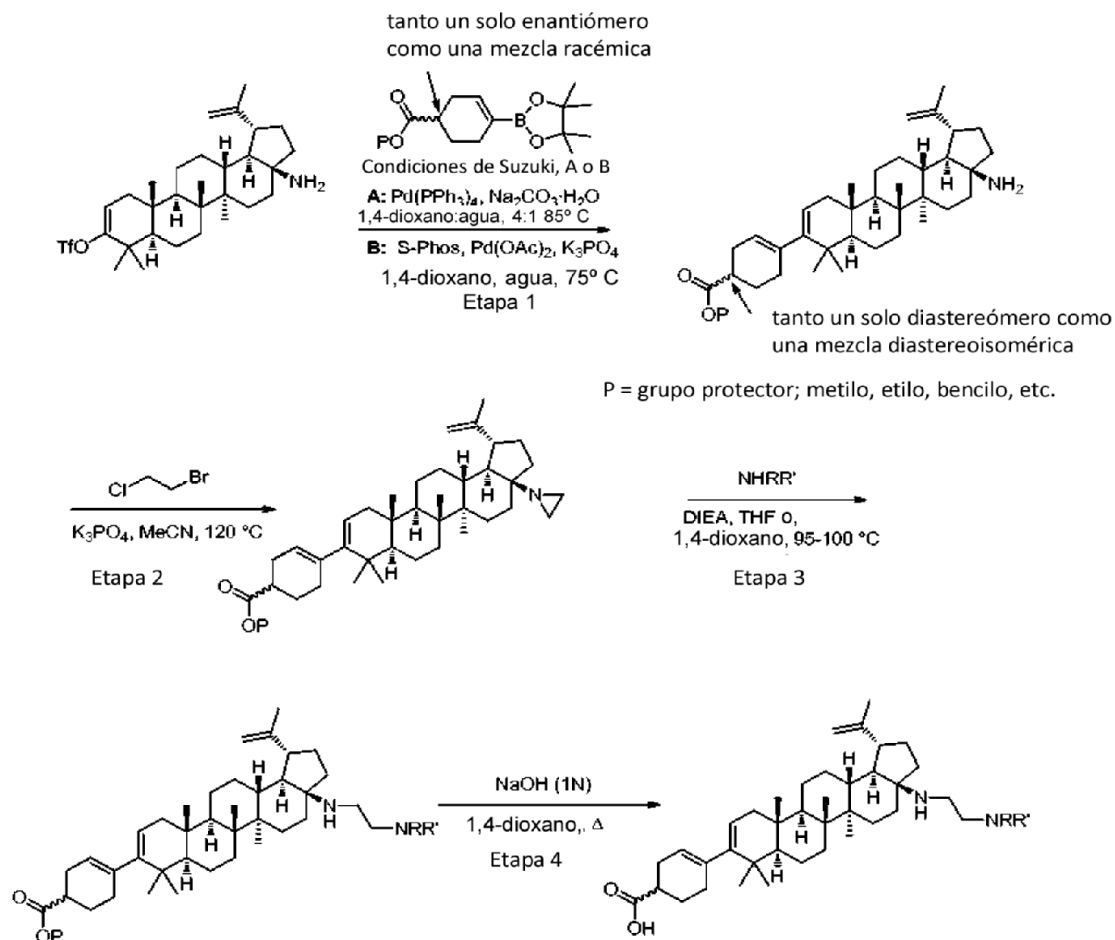
Etapla 1: Preparación de 4-((1 R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-hidroxiciclohex-3-enocarboxilato de bencilo

Un matraz que contenía 1-hidroxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo(0,113 g, 0,221 mmol) y 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 (0,082 g, 0,147 mmol) se diluyó con 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,25 ml). A la mezcla se añadió carbonato sódico hidrato (0,075 g, 0,605 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante cinco minutos. A la mezcla se añadió tetraquis paladio (5,10 mg, 4,41 μ mol), a continuación, el matraz se purgó y se rellenoó con nitrógeno tres veces. La mezcla se calentó a 85 °C durante 4 h, después se enfrió a ta y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo 20-80% en hexanos y una columna de gel de sílice de 25 g. 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-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-hidroxiciclohex-3-enocarboxilato de bencilo (0,053 g, 0,083 mmol, 56,3% de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino. CLEM: m/e 640,6 (M+H)⁺, 1,91 min (procedimiento 1).

Etapla 2: Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)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)-1-hidroxiciclohex-3-enocarboxilato de bencilo

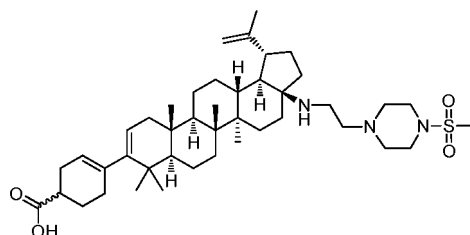
- 5 A un vial precintable se añadió 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-hidroxiciclohex-3-enocarboxilato de bencilo (0,053 g, 0,083 mmol), 1,1-dióxido de 4-(2-cloroetil)tiomorfolina, HCl (0,078 g, 0,331 mmol), yoduro potásico (0,041 g, 0,248 mmol) y ácido fosfórico, sal potásica (0,088 g, 0,414 mmol). La mezcla se diluyó con acetonitrilo (1,5 ml) y se purgó con nitrógeno, después se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 15,25 h. La mezcla se enfrió a ta y se filtró para retirar los sólidos que se lavaron con diclorometano. El filtrado se concentró a presión reducida y se adsorbió en gel de sílice, después se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo 20-80% en hexanos y una columna de sílice de 12g. 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-(1,1-dioxidotiomorfolino)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)-1-hidroxiciclohex-3-enocarboxilato de bencilo (0,029 g, 0,036 mmol, 43,7% de rendimiento) en forma de una película transparente incolora. CLEM: m/e 801,7 (M+H)⁺, 1,92 min (procedimiento 1).
- 10
- 15 **Etapa 3:** A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)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)-1-hidroxiciclohex-3-enocarboxilato de bencilo (28,8 mg, 0,036 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió NaOH (IN) (0,2 ml, 0,200 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante 4,5 h después se enfrió a ta. La mezcla se diluyó con metanol y se purificó mediante 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-(1,1-dioxidotiomorfolino)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)-1-hidroxiciclohex-3-enocarboxílico, TFA (16 mg, 0,018 mmol, 51,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 711,6 (M+H)⁺, 1,54 min (procedimiento 1)
- 20
- 25 RMN ¹H (500 MHz, ácido acético-d₄) δ = 5,33 (s a, 1H), 5,32 - 5,28 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,50 (dt, J = 12,8, 3,3 Hz, 1H), 3,36 - 3,06 (m, 11H), 2,93 - 2,86 (m, 1H), 2,75 - 2,69 (m, 1H), 2,52 - 2,39 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 2,34 - 0,93 (m, 35H).

Procedimiento General para la formación de C-3 ciclohexeno, C-17 amina (Ejemplos 12-16)



Ejemplo 12

Preparación de ácido 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)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA



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

- 10 A un matraz que contenía (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il trifluorometanosulfonato (1,22 g, 2,187 mmol) se añadió ácido fosfórico, sal potásica (1,393 g, 6,56 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (0,613 g, 2,187 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (S-phos) (0,067 g, 0,164 mmol) y acetato de paladio(II) (0,025 g, 0,109 mmol). La mezcla se diluyó con 1,4-dioxano (10 ml) y agua (1 ml), se lavó abundantemente con nitrógeno, después se cerró herméticamente y se calentó a 75 °C. Después de 15 h de calentamiento, la mezcla se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente 10-70% EtOAc en
- 15

hexanos y una columna de gel de sílice de 80 g. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,Sb,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (806 mg, 1,434 mmol, 65,6% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM: m/e 562,7 (M+H)⁺, 2,17 min (procedimiento 1).

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

A un vial precintable se añadió 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (0,1 g, 0,178 mmol), 1-bromo-2-cloroetano (0,148 ml, 1,780 mmol) y ácido fosfórico, sal potásica (0,189 g, 0,890 mmol). La mezcla se diluyó con acetonitrilo (1,5 ml), se lavó abundantemente con nitrógeno, después se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C. Después de 17,5 h de calentamiento, la mezcla se enfrió a ta y parte de los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aziridin-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como el producto en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: m/e 588,7 (M+H)⁺, 2,30 min (procedimiento 1).

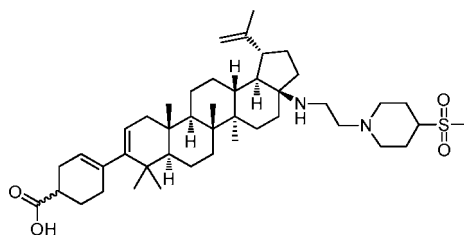
Etapa 3. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonyl)piperazir-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo

A un matraz que contenía el 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aziridin-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo en bruto (0,094 g, 0,16 mmol), se añadió 1-Metanosulfonyl-piperazina (0,131 g, 0,800 mmol). La mezcla se diluyó con 1,4-dioxano (2 ml) y se añadió base de Hunig (0,168 ml, 0,960 mmol). La mezcla se conectó a un condensador de reflujo, y se calentó a 100 °C durante 24h después se enfrió a ta, se concentró a presión reducida, y se adsorbió en gel de sílice. La mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida usando una columna de gel de sílice de 12 g y un gradiente de acetato de etilo 20-80% en hexanos. Las fracciones que contenían el producto 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-3a-((2-(4-(metilsulfonyl)piperazir-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)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM: m/e 752,8 (M+H)⁺, 2,22 min (procedimiento 1).

Etapa 4. A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonyl)piperazir-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)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (75 mg, 0,100 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió hidróxido sódico (1 N) (0,499 ml, 0,499 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante 3 h después se enfrió a ta, y se purificó mediante HPLC prep (procedimiento 8, tiempo de retención: 9,2 minutos). 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-((2-(4-(metilsulfonyl)piperazir-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)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA (51 mg, 0,061 mmol, 61% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 724,7 (M+H)⁺, 1,72 min (procedimiento 1). RMN ¹H (500MHz, ácido acético-d₄) δ = 5,38 (s a, 1H), 5,25 - 5,21 (m, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,69 - 3,49 (m, 8H), 3,36 (s a, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,87 - 2,78 (m, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 2,39 - 0,84 (m, 37H)

Ejemplo 13

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)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA



Las etapas 1 y 2 son las mismas que se han descrito durante la 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)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA.

5 Etapa 3: Preparación de 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)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo

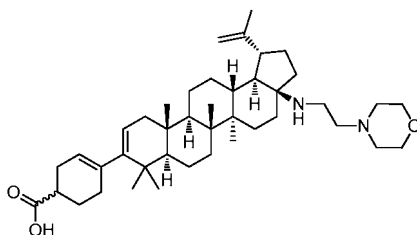
A un matraz que contenía una suspensión del 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aziridin-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo en bruto (0,055 g, 0,094 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió base de Hunig (0,098 ml, 0,561 mmol) seguido de 4-(metilsulfonyl)piperidina (0,076 g, 0,468 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 20,5 h después se enfrió a ta y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo 20-80% en hexanos y una columna de gel de sílice de 12 g. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR, 11 aS, 11 bR, 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)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (0,036 g, 0,048 mmol, 51,2% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM: m/e 751,7 (M+H)⁺, 2,29 min (procedimiento 1).

20 Etapa 4: A una solución de 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)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (0,036 g, 0,048 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió hidróxido sódico (1 N) (0,240 ml, 0,240 mmol) y la mezcla se calentó a 75 °C. Después de 24 h de calentamiento la mezcla se enfrió a ta y se agitó durante 24 h más, después se diluyó con metanol y dioxano y se purificó mediante HPLC prep (procedimiento 9, tiempo de retención: 10,96

25 minutos). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 4-((1 R,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)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA (0,026 g, 0,031 mmol, 65 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 723,7 (M+H)⁺, 1,65 min (procedimiento 1).

30 Ejemplo 14

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-morfolinoetil)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)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA



35 Las etapas 1 y 2 son las mismas que se han descrito anteriormente durante la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR, 11 aS, 11 bR, 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)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA.

40 Etapa 3: Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-morfolinoetil)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)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo

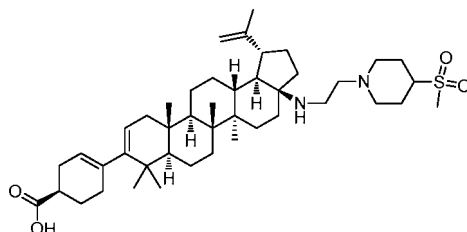
A un matraz que contenía una suspensión de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aziridin-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (0,202 g, 0,344 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió base de Hunig (0,421 ml, 2,408 mmol) seguido de morfolina (0,150 ml, 1,720 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 15,5 h después se enfrió a ta. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo 0-40% en hexanos y una columna de gel de sílice de 25 g. 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-3a-((2-morfolinoetil)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)ciclohex-3-

enocarboxilato de etilo (0,148 g, 0,219 mmol, 63,7% de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. CLEM: m/e 675,8 (M+H)⁺, 2,06 min (procedimiento 1).

5 **Etapa 4:** A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-Sa,Sb,8,8,11a-pentametil-3a-((2-morfolinoetil)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)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (0,02 g, 0,030 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió hidróxido sódico (1 N) (0,148 ml, 0,148 mmol) y la mezcla se calentó a 75 °C. Después de calentar la mezcla durante 17,5 h, se enfrió a ta y se purificó mediante HPLC prep (procedimiento 8, tiempo de retención: 8,6 minutos). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR, 11 aS, 11 bR, 13aR, 13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-morfolinoetil)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)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA (19 mg, 0,025 mmol, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 647,7 (M+H)⁺, 1,69 min (procedimiento 1). RMN ¹H (500MHz, ácido acético-d₄) δ = 5,41 (s a, 1H), 5,28 - 5,23 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,97 (s a, 4H), 3,80 - 3,67 (m, 4H), 3,41 (s a, 4H), 2,87 - 2,77 (m, 1H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,06 - 0,93 (m, 9H), 2,44 - 0,74 (m, 28H).

15 Ejemplo 15

Preparación de ácido (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil) 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)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA



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

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

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

A un vial precintable se añadió (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo (0,075 g, 0,120 mmol), 1-promo-2-cloroetano (0,100 ml, 1,202 mmol) y ácido fosfórico, sal potásica (0,128 g, 0,601 mmol). La mezcla se diluyó con acetonitrilo (1,5 ml), se purgó con nitrógeno, a continuación, el vial se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C. Después de 24 h de calentamiento, la mezcla se enfrió a ta y se filtró para retirar los sólidos. Los sólidos se lavaron con diclorometano y el filtrado se concentró a presión reducida para dar (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aziridin-1-il)-5 a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo en forma de un sólido de color

blanquecino que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: m/e 650,7 (M+H)⁺, 2,22 min (procedimiento 1).

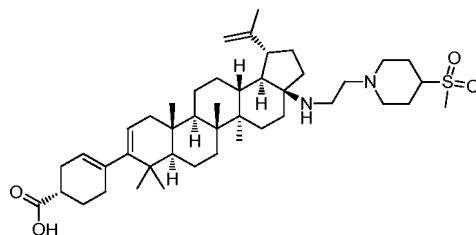
Etapa 3. Preparación de (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo, TFA

A un matraz que contenía una suspensión de (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aziridin-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo (78 mg, 0,12 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió base de Hunig (0,126 ml, 0,720 mmol) y 4-(metilsulfonyl)piperidina (98 mg, 0,600 mmol). El matraz se calentó a 100 °C con un condensador de reflujo conectado durante 23 h, después se enfrió a ta, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep (procedimiento 10). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron en una corriente de nitrógeno para dar (R)-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)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo, TFA (44,5 mg, 0,048 mmol, 40,0% de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. CLEM: m/e 813,75 (M+H)⁺, 2,09 min (procedimiento 1). RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ = 7,39 - 7,30 (m, 5H), 5,35 (s a, 1H), 5,17 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,45 - 3,21 (m, 5H), 3,19 - 3,09 (m, 1H), 3,07 - 2,98 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,81 - 2,54 (m, 4H), 1,69 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 2,40 - 0,82 (m, 32H).

Etapa 4. A una solución de (R)-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)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo (0,04 g, 0,049 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió hidróxido sódico (1 N) (0,246 ml, 0,246 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 5 h, a continuación se enfrió a ta. La mezcla se diluyó con metanol y dioxano y se purificó mediante HPLC prep (procedimiento 11, tiempo de retención: 8,89 minutos). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar ácido (R)-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)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA (27 mg, 0,032 mmol, 65 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 723,8 (M+H)⁺, 2,02 min (procedimiento 1). RMN ¹H (500MHz, ácido acético-d₄) δ = 5,41 (s a, 1H), 5,26 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,87 - 3,68 (m, 6H), 3,47 - 3,39 (m, 1H), 3,23 (c, J=9,8 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,86 - 2,78 (m, 1H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 2,49 - 0,87 (m, 32H). La estructura de este compuesto se confirmó mediante cristalografía de rayos X.

Ejemplo 16

Preparación de ácido (S)-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)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA



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

A un vial que contiene (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il trifluorometanosulfonato (0,05 g, 0,090 mmol) se añadió ácido fosfórico, sal potásica (0,057 g, 0,269 mmol), (S)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo (0,062 g, 0,181 mmol) (enantiómero 2 anteriormente preparado), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (S-phos) (5,52 mg, 0,013 mmol) y acetato de paladio (II) (2,013 mg, 8,96 μmol). La mezcla se diluyó con 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,1 ml), se lavó abundantemente con nitrógeno, después se cerró herméticamente y se calentó a 75 °C. Después de 6 h de calentamiento, la mezcla se enfrió a ta, se diluyó con diclorometano, y se secó con sulfato sódico. El agente desecante se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía

ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo 10-60% en hexanos y una columna de gel de sílice de 12g. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo (0,042 g, 0,067 mmol, 75% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ = 7,42 - 7,31 (m, 5H), 5,37 (s a, 1H), 5,21 - 5,17 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,75 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 2,65 - 2,52 (m, 2H), 2,39 - 2,32 (m, 2H), 2,22 - 2,15 (m, 2H), 2,10 - 1,96 (m, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,98 (s, 6H), 0,91 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 1,82 - 0,83 (m, 23H).

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

A un vial precintable se añadió (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo (0,042 g, 0,067 mmol), 1-bromo-2-cloroetano (0,056 ml, 0,673 mmol) y ácido fosfórico, sal potásica (0,071 g, 0,337 mmol). La mezcla se diluyó con acetonitrilo (1 ml), se lavó abundantemente con nitrógeno, después se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C. Después de 23 h de calentamiento, la mezcla se enfrió a ta y la mezcla de reacción se filtró para retirar los sólidos. Los sólidos se lavaron con diclorometano y el filtrado se concentró a presión reducida para dar (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aziridin-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo en forma de un sólido de color blanquecino. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: m/e 650,8 (M+H)⁺, 2,26 min (procedimiento 1).

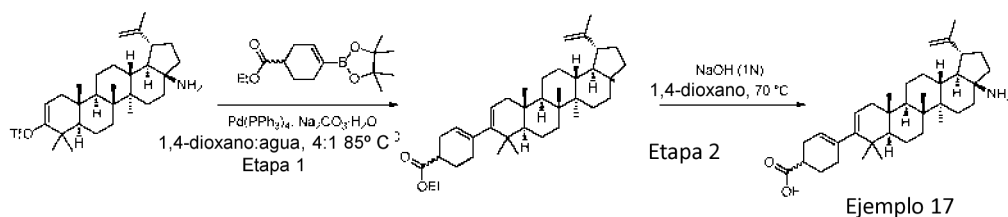
Etapa 3. Preparación de (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo

A un matraz que contenía una suspensión de (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aziridin-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo (0,044 g, 0,067 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió base de Hunig (0,070 ml, 0,402 mmol) seguido de 4-(metilsulfonyl)piperidina, HCl (0,067 g, 0,335 mmol). El matraz se conectó a un condensador de reflujo y se calentó a 95 °C durante 15 h, a continuación se enfrió a ta. La mezcla en bruto se adsorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo 10-75% en hexanos y una columna de gel de sílice de 12 g. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar (S)-4-((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)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo (0,033 g, 0,041 mmol, 60,6% de rendimiento) en forma de una película transparente incolora. CLEM: m/e 813,8 (M+H)⁺, 2,17 min (procedimiento 1). RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ = 7,40 - 7,29 (m, 5H), 5,37 - 5,33 (m, 1H), 5,16 (dd, J=6,1, 1,7 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,71 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,17 - 3,06 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,86 - 2,78 (m, 1H), 2,65 - 2,53 (m, 4H), 2,49 - 2,42 (m, 2H), 2,38 - 2,30 (m, 2H), 2,19 - 2,12 (m, 4H), 1,69 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,96 (s, 6H), 0,89 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 2,12 - 0,82 (m, 29H).

Etapa 4. A una solución de (S)-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)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo (0,033 g, 0,041 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió hidróxido sódico (1 N) (0,203 ml, 0,203 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 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 mediante HPLC prep (procedimiento 8, tiempo de retención: 8,44 minutos). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar ácido (S)-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)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA (21,0 mg, 0,025 mmol, 61 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 723,6 (M+H)⁺, 1,57 min (procedimiento 1). RMN ¹H (500MHz, ácido acético-d₄) δ = 5,41 (s a, 1H), 5,25 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,83 - 3,67 (m, 6H), 3,44 - 3,37 (m, 1H), 3,22 - 3,12 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,87 - 2,78 (m, 1H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,44 - 2,32 (m, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 2,28 - 0,90 (m, 29H).

Ejemplo 17

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)ciclohex-3-enocarboxílico, HCl



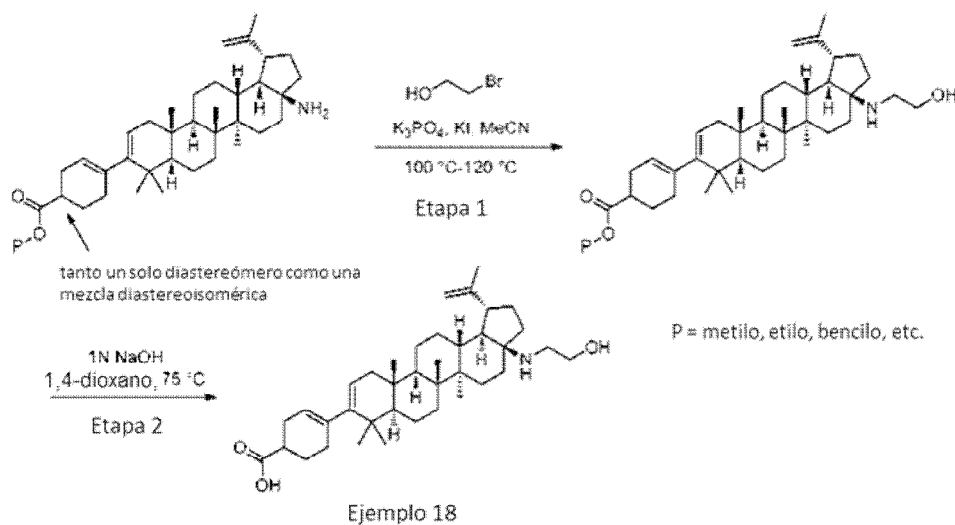
Etapa 1: Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo

5 A un vial precintable que contiene (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a] crisen-9-il trifluorometanosulfonato (0,25 g, 0,448 mmol) se añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (0,138 g, 0,493 mmol), carbonato sódico hidrato (0,167 g, 1,345 mmol) y tetraquis paladio (0,016 g, 0,013 mmol). La mezcla se diluyó con 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml), después se lavó abundantemente con nitrógeno y se cerró herméticamente y se calentó a 85 °C en un baño de aceite. Después de 5 h de calentamiento, la mezcla se enfrió a ta, se diluyó con agua (20 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo 6-50% en hexanos y una columna de gel de sílice de 40 g. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 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,1b,12,13,13a, 13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (0,119 g, 0,212 mmol, 47,3% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM: m/e 562,6 (M+H)⁺, 2,13 min (procedimiento 1). RMN ¹H (500MHz, cloroformo-d) δ = 5,35 (s a, 1H), 5,19 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,15 (c, J=7,1 Hz, 2H), 2,58 - 2,47 (m, 2H), 2,33 - 2,27 (m, 2H), 2,23 - 1,94 (m, 6H), 1,70 (s, 3H), 1,27 (t, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,79 - 0,82 (m, 34H).

Etapa 2: A una suspensión de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a] crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (0,02 g, 0,036 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió hidróxido sódico (1 N) (0,2 ml, 0,200 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C. Después de calentar la mezcla durante 15,5 h, se enfrió a ta. La mezcla se diluyó con metanol y los sólidos eran evidentes. Se añadieron 2 ml de HCl 1 N y los sólidos formados se recogieron por filtración y se lavaron con agua. El producto esperado, 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)ciclohex-3-enocarboxílico, HCl (0,02 g, 0,033 mmol, 94 % de rendimiento), se aisló en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM: m/e 534,6 (M+H)⁺, 1,74 min (procedimiento 1). RMN ¹H (500 MHz, ácido acético-d₄) δ = 5,41 (s a, 1H), 5,27 - 5,24 (m, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 2,88 - 2,79 (m, 1H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 2,43 - 0,92 (m, 37H).

Ejemplo 18

35 **Preparación de ácido 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)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA**



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

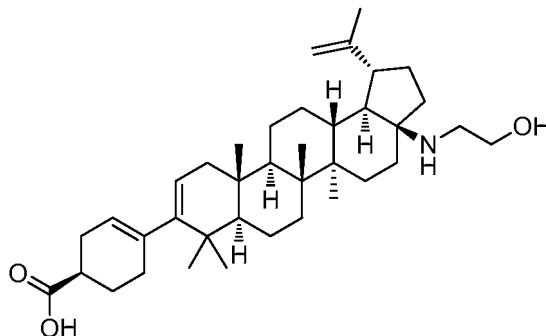
A un vial precintable se añadió 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (0,156 g, 0,278 mmol), etileno bromohidrin (0,059 ml, 0,833 mmol), yoduro potásico (0,138 g, 0,833 mmol) y ácido fosfórico, sal potásica (0,295 g, 1,388 mmol). La mezcla se diluyó con acetonitrilo (2 ml), se lavó abundantemente con nitrógeno, después se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C. Después de 15 h de calentamiento, la mezcla se enfrió a ta. La CL/EM seguía mostrando material de partida, de forma que se añadieron 0,059 ml más de bromohidrina de etileno, la mezcla se diluyó con 1 ml de acetonitrilo, y se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C. Después de calentar la mezcla durante 20 h más, se enfrió a ta, y se diluyó con 10 ml de agua. Los sólidos formados se recogieron por filtración y se lavaron con agua para dar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-hidroxi)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (0,145 g, 0,239 mmol, 86 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM: m/e 606,7 (M+H)⁺, 2,18 min (procedimiento 1).

Etapa 2. A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-hidroxi)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (0,013 g, 0,022 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió NaOH (1 N) (0,2 ml, 0,200 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante 15 h después se enfrió a ta. La mezcla se purificó mediante HPLC prep (procedimiento 6, tiempo de retención: 14,0 minutos) y las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida. El producto se purificó una segunda vez mediante HPLC prep (procedimiento 7, tiempo de retención: 16,9 minutos) para conseguir un elevado nivel de pureza. Las fracciones que contenían cada producto se concentraron a presión reducida para dar ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-hidroxi)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a] crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA (4,6 mg, 6,6 μmol, 30% de rendimiento). CLEM: m/e 578,6 (M+H)⁺, 1,71 min (procedimiento 1). RMN ¹H (500MHz, ácido acético-d₄) δ = 5,38 (s a, 1H), 5,25 - 5,21 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,05 - 3,93 (m, 2H), 3,42 - 3,36 (m, 1H), 3,32 - 3,24 (m, 1H), 2,85 (td, J=10,9, 5,3 Hz, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,03 - 0,90 (m, 9H), 2,40 - 0,89 (m, 29H).

Los diastereómeros puros se prepararon según este método, usando solamente usando (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo como material de partida de la etapa 1 del Ejemplo 19 y (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo como material de partida en la etapa 1 del Ejemplo 20. Como alternativa, se pueden separar de la mezcla anteriormente descrita.

Ejemplo 19

Preparación de ácido (R)-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)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA

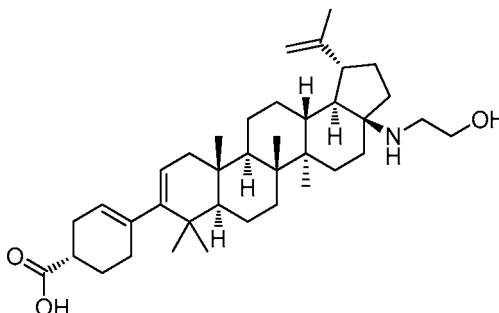


5

CLEM: m/e 578,7 (M+H)⁺, 1,75 min (procedimiento 1). RMN ¹H (500MHz, ácido acético-d₄) δ = 5,38 (s a, 1H), 5,22 (dd, J=6,1, 1,6 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,06 - 3,94 (m, 2H), 3,42 - 3,37 (m, 1H), 3,32 - 3,25 (m, 1H), 2,86 (td, J=11,0, 5,5 Hz, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 2,41 - 0,85 (m, 29H).

10 Ejemplo 20

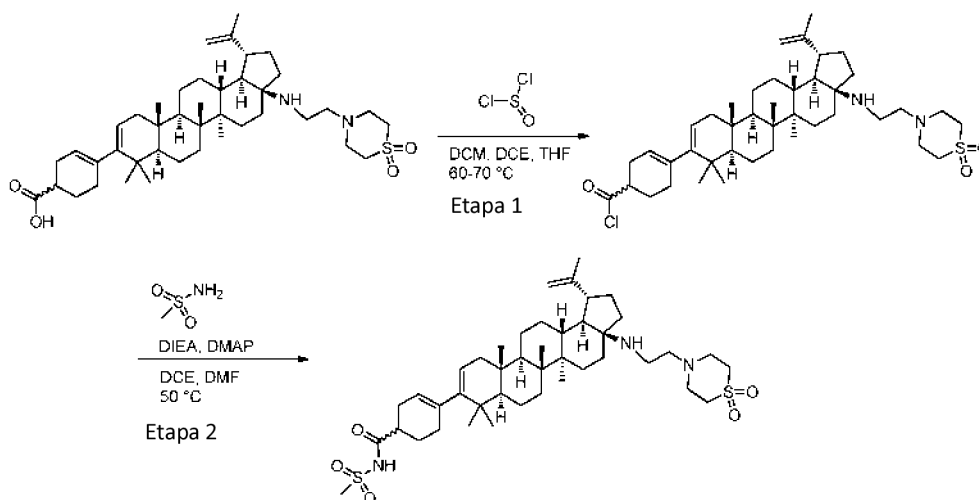
Preparación de ácido (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-hidroxiethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA



15 CLEM: m/e 578,6 (M+H)⁺, 1,67 min (procedimiento 1). RMN ¹H (500 MHz, ácido acético-d₄) δ = 5,38 (s a, 1H), 5,23 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,05 - 3,91 (m, 2H), 3,39 - 3,33 (m, 1H), 3,30 - 3,24 (m, 1H), 2,92 - 2,83 (m, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 2,41 - 0,83 (m, 29H).

Ejemplo 21

20 **Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)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)-N-(metilsulfonil)ciclohex-3-enocarboxamida, TFA**



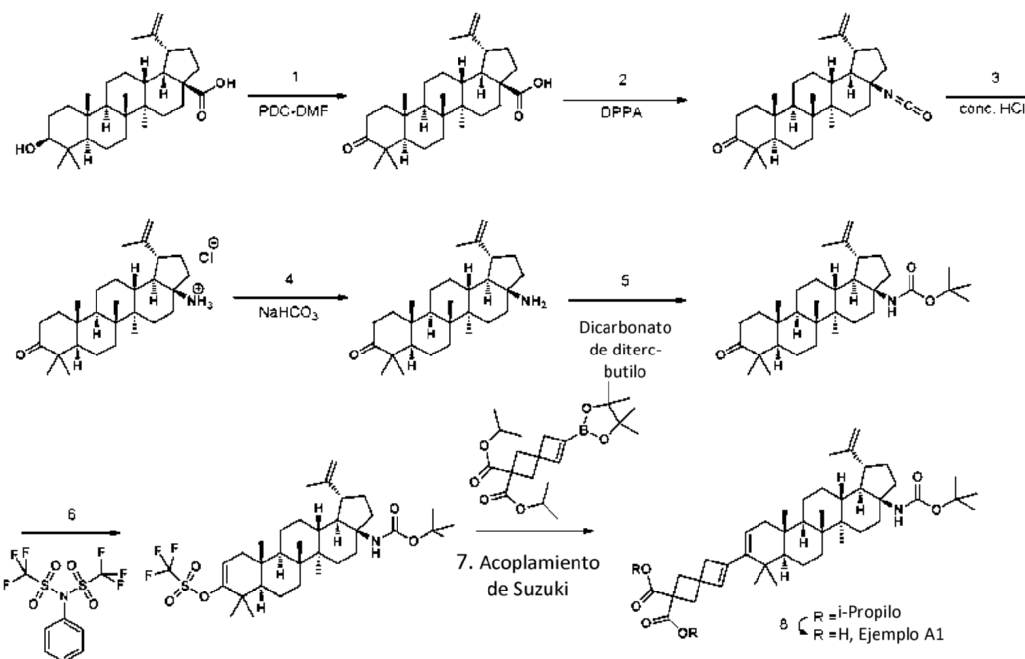
Etapa 1. Preparación de cloruro de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enecarbonilo.

A una suspensión de 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)ciclohex-3-enecarboxílico (0,1 g, 0,144 mmol) en diclorometano (4 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,105 ml, 1,439 mmol). La mezcla se conectó a un condensador de reflujo y se calentó a reflujo. Los sólidos no se disolvieron completamente, por lo que se añadió DCE (3 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C con un condensador de reflujo conectado. Seguían quedando sólidos, por lo que se añadió THF (2 ml) y la mezcla se calentó adicionalmente a 70 °C. Los sólidos no llegaron a disolverse completamente, pero la reacción se dejó a temperatura de reflujo independientemente. Después de 4 h de calentamiento, la mezcla se enfrió a ta. La CL/EM mostró el éster de metilo, por lo que se añadió metanol a una muestra analítica para ayudar a solubilizar el producto para su análisis. La mezcla se concentró a presión reducida, a continuación se diluyó con diclorometano y se concentró dos veces más. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: m/e 709,7 (M+MeOH)⁺, 2,08 min (procedimiento 1).

Etapa 2. A una suspensión de cloruro de 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)ciclohex-3-enecarbonilo (103 mg, 0,144 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 ml) se añadió base de Hunig (0,252 ml, 1,440 mmol). A la solución se añadió una solución de metanosulfonamida (68,5 mg, 0,720 mmol) (secado mediante destilación azeotrópica con tolueno antes del uso) en 1,2-dicloroetano (1,5 ml) y DMF (2 ml). se añadió DMAP (3,52 mg, 0,029 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 40 h. La mezcla se diluyó con etanol y dioxano y se purificó mediante HPLC prep (procedimiento 5, tiempo de retención: 9,2 minutos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el producto esperado aún contaminado con una pequeña cantidad del ácido carboxílico precursor. El producto se volvió a purificar mediante HPLC prep (procedimiento 16, tiempo de retención: 10,6 minutos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 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)-N-(metilsulfonyl)ciclohex-3-enecarboxamida, TFA (10,4 mg, 0,011 mmol, 7,74 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 772,5 (M+H)⁺, 1,70 min (procedimiento 1). RMN ¹H (400 MHz, ácido acético-d₄) δ = 5,39 (s a, 1H), 5,24 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,52 - 3,44 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,34 - 3,03 (m, 12H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 2,61 - 2,48 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,05 - 0,92 (m, 9H), 2,39 - 0,88 (m, 27H).

Ejemplo A1

Preparación de ácido 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((terc-butoxicarbonil) amino)-5a,5b,8,8,11apentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)spiro[3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxílico



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

5 A una solución enfriada de ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-hidroxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]criseno-3a-carboxílico (2,35 g, 5,15 mmol) en DMF (45 ml) a ~4 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió dicromato de piridinio (PDC 3,87 g, 10,29 mmol) en una sola porción. La suspensión se agitó rápidamente, formando una solución de color naranja, pero rápidamente cambió a un color marrón oscuro con todo el PDC disuelto en la mezcla de reacción. La reacción se mantuvo en un baño de hielo, y se dejó calentar a TA lentamente durante 8 horas. La agitación continuó durante 48 h a TA posteriormente.

10 La mezcla de reacción con PDC tomó un aspecto parduzco oscuro intenso, pero no se observó PPT. La reacción de solución de DMF en bruto se vertió en acetato de etilo (400 ml) intensamente agitado produciendo un PPT de un sólido parduzco claro. La suspensión se filtró a través de un lecho pequeño (-1" pulgada (2,54 espesor)) de gel de sílice de tipo H en un embudo de filtración de diámetro grande. El filtrado transparente se lavó con HCl 0,1 N (200 ml), a continuación con agua (3 x 200 ml). Todos los disolventes volátiles se retiraron, dando 2,1 g (88%) en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e 477,21 (M+Na)⁺, 6,2 min (procedimiento 9). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4.76 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,06 - 2,98 (m, 1H), 2,55 - 2,37 (m, 2H), 2,28 (s, 2H), 1,99 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 1,95 - 1,87 (m, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,64 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 1,59 - 1,20 (m, 16H), 1,08 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).

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

25 A una solución de ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-9-oxo-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]criseno-3a-carboxílico (2,1 g, 4,62 mmol) en dioxano (20 ml) se añadió difenilfosforil azida (DPPA 1,294 ml, 6,00 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2,092 ml, 12,01 mmol) formando una solución transparente. La mezcla se agitó a TA durante 40 minutos antes de sumergirla en un baño de aceite a 102 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla en bruto se evaporó a sequedad, se redisolvió en 100 ml de DCM, se lavó 3 veces con agua. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezcla de 20% acetato de etilo en hexanos para dar 1,91 g (92% de rendimiento) del producto del título. EM: m/e 452,35 (M+H)⁺, 5,58 min (procedimiento 10). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4.76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,66 - 4,64 (m, 1H), 2,60 - 2,47 (m, 2H), 2,43 (dd, J = 7,5, 4,5 Hz, 1H), 2,11 (s, 1H), 1,96 - 1,77 (m, 5H), 1,76 - 1,70 (m, 1H), 1,69 (d, J = 0,5 Hz, 3H), 1,64 - 1,42 (m, 10H), 1,42 - 1,29 (m, 4H), 1,23 - 1,15 (m, 1H), 1,10 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,96 (s, 6H).

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

35 A una solución de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-isocianato-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9(5bH)-ona (2,1 g, 4,65 mmol) en dioxano (30 ml) a TA se añadió 7 ml

de HCl conc. durante un periodo de 5 minutos. La solución transparente se agitó durante 10 minutos, formando una mezcla ligeramente turbia. La agitación continuó durante un total de 6 horas y la mezcla de reacción se convirtió en una mezcla bicapa. Todos los disolventes volátiles se retiraron a alto vacío. El material crudo seco se disolvió en DCM (15 ml), se vertió sobre un lecho corto (-1" (2,54 cm) de espesor) de gel de sílice tipo H, se lavó con 500 ml, acetato de etilo al 20% en hexanos, seguido de una mezcla 2:1 de DCM:Acetato de etilo (0,5 l). Tras la concentración, se obtuvo una goma de color claro. El material se secó a alto vacío para dar 1,55 g (72% de rendimiento). EM: m/e 426,40 M⁺, 4,11 min (procedimiento 11). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,24 (s a, 3H), 4,83 (s a, 1H), 4,66 (s a, 1H), 2,62 - 2,17 (m, 4H), 2,16 - 1,78 (m, 5H), 1,77 - 1,31 (m, 17H), 1,30 - 1,16 (m, 5H), 1,09 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,99 (s a, 3H), 0,93 (s, 3H).

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

A una solución de cloruro de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-9-oxo-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-minio (462 mg, 1,000 mmol) en DCM (6 ml) se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico 10 ml. La mezcla bifásica se agitó vigorosamente, se separó la capa de DCM, se lavó con otra porción de 6 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo con 10 ml de DCM tres veces. La combinación de fracciones de DCM finalmente se lavó con 5 ml de agua DI. Tras evaporación y secado, se aisló un semisólido espeso. Este material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

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

A la base libre, (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9(5bH)-ona (394 mg, 0,926 mmol) en 2 ml de THF se añadió dicarbonato de diterc-butilo (400 mg, 2 mmol), la solución resultante se agitó a TA durante 48 horas. La reacción se trató por adición de 8 ml de una mezcla compuesta de 4 ml de HCl 0,5 M y 4 ml de una saturada de cloruro de amonio semisaturada. Los restos orgánicos se extrajeron en acetato de etilo (25 ml X 3), el extracto orgánico combinado se lavó una vez con agua DI (25 ml). La evaporación de los disolventes proporcionó 455 mg (93%) del producto deseado adecuado para la siguiente preparación sin purificación adicional. EM: m/e 548,45 (M+Na)⁺, 5,87 min (procedimiento 12). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,76 - 4,70 (m, 1H), 4,65 - 4,59 (m, 1H), 4,39 - 4,27 (m, 1H), 2,68 - 2,30 (m, 5H), 2,06 - 1,84 (m, 2H), 1,69 (s, 5H), 1,54 (s, 9H), 1,45 (s, 16H), 1,08 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).

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

El compuesto del título se preparó como se ha descrito anteriormente en el procedimiento 2 para la preparación del intermedio 1, etapa 6, con un 72,3% de rendimiento.

45 Etapa 7: Preparación de 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((terc-butoxicarbonil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)spiro [3.3] hept-5-eno-2,2-dicarboxilato de diisopropilo.

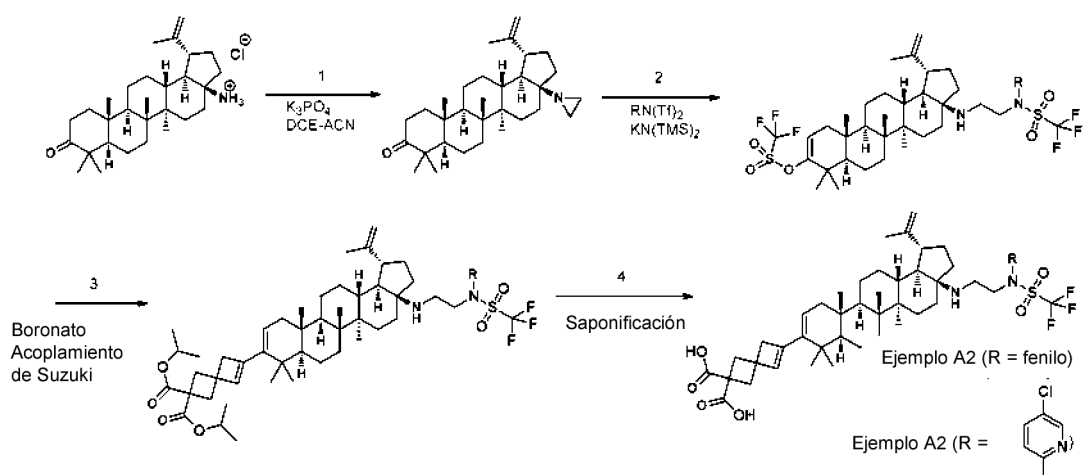
A una mezcla de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((terc-butoxicarbonil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il trifluorometanosulfonato de diisopropilo (517 mg, 0,786 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)spiro[3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxilato (364 mg, 0,928 mmol), carbonato sódico hidrato (292 mg, 2,358 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (27,2 mg, 0,024 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se añadió dioxano (4 ml) y agua (1 ml) formando una suspensión de color amarillo muy pálido. La mezcla se enfrió a -78 °C, los ciclos de evacuación/purga (N₂) se repitieron tres veces. La mezcla de reacción se sumergió en un baño de aceite a 85 °C y continuó allí durante 2 horas. La reacción se interrumpió con 8 ml de una mezcla 1:1 de HCl 0,5 N y una solución de cloruro de amonio semisaturada. Los restos orgánicos se extrajeron en acetato de etilo (3 x 25 ml). El producto deseado se aisló por HPLC preparativa usando el procedimiento 14 para proporcionar el compuesto del título (101 mg, 17%). EM: m/e 774,6 (M+H)⁺, 7,9 min (procedimiento 14). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,87 (s a, 1H), 5,52 (dd, J=6,4, 1,9 Hz, 1H), 5,08 (dt, J = 10,5, 6,2 Hz, 2H), 4,72 (s, 1H), 4,62 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,45 - 4,22 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,59 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 2,50 - 2,31 (m, 2H), 2,14 - 2,06 (m, 1H), 2,05 - 1,91 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,67 - 1,52 (m, 7H), 1,45 (s, 9H), 1,47 - 1,42 (m, 2H), 1,25 (m, 12H), 1,15 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,82 (s, 3H).

55 Etapa 8: A una solución de 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((terc-butoxicarbonil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)spiro[3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxilato de diisopropilo (15 mg, 0,019 mmol) en dioxano (2 ml) y MeOH (1 ml) se añadió NaOH 1 N (1 ml, 1 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h. El disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se disolvió en dioxano (1 ml) y MeOH (1 ml). Se añadió H₂O gota a gota, el sólido

formado se recogió por filtración para dar el producto deseado con un 88% de rendimiento. EM: m/e 688,6 (M-H)⁺, 2,72 min (procedimiento 5). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 5,88 (s, 1H), 5,57 - 5,52 (m, 1H), 4,74 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 2,69 (s, 2H), 2,68 - 2,48 (m, 4H), 2,33 - 2,25 (m, 1H), 2,14 (dd, J=17,9, 6,7 Hz, 1H), 1,99 - 1,83 (m, 2H), 1,77-0,81 (m, 19H), 1,70 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,16 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

Ejemplo A2 y Ejemplo A3

Preparación de ácido 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-((2-(1,1,1-trifluoro-N-fenilmetilsulfonamido)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)spiro[3.3] hept-5-eno-2,2-dicarboxílico y ácido 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(N-(5-cloropiridin-2-il)-1,1,1-trifluorometilsulfonamido)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)spiro[3.3] hept-5-eno-2,2-dicarboxílico



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

Una mezcla de cloruro de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-9-oxo-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-aminio (1,09 g, 2,359 mmol) y trifosfato potásico (2,7 g, 12,72 mmol) en 1,2-dicloroetano (12 ml) y acetonitrilo (24 ml) se introdujo en un matraz de paredes gruesas que se podía precintar. El recipiente de reacción con su contenido se purgó con nitrógeno, se precintó y se calentó a 130 °C durante 36 horas. La mezcla de reacción en bruto se enfrió a TA, se filtró a través de un lecho pequeño (-1" pulgada (2,54 espesor)) de gel de sílice de tipo H, se lavó con acetato de etilo (150 ml). El filtrado se concentró para dar un sólido fluido (1,1 g, cuantitativo) que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: m/e 452,35 (M+H)⁺, 3,12 min (procedimiento 21). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,77 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,62 (dd, J=2,5, 1,5 Hz, 1H), 2,74 - 2,56 (m, 2H), 2,55 - 2,36 (m, 3H), 2,10 - 2,00 (m, 1H), 1,96 - 1,86 (m, 1H), 1,85 - 1,75 (m, 1H), 1,74 - 1,67 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,55 - 1,24 (m, 16H), 1,16 - 1,10 (m, 1H), 1,08 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,96 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 0,94 (s, 3H).

30 Etapa 2: Preparación de trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(N-(5-cloropiridin-2-il)-1,1,1-trifluorometilsulfonamido)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-ilo.

(1R,3aS,5aR,5bR,7aR, 11aR,11bR, 13aR, 13bR)-3a-(aziridin-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9(5bH)-ona (353 mg, 0,781 mmol) se mezcló con N-(5-cloropiridin-2-il)-1,1,1-trifluoro-N-((trifluorometil)sulfonil)metanosulfonamida (338 mg, 0,860 mmol) en THF (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución madre 0,5 M de bis(trimetilsilil)amida de potasio (1,875 ml, 0,938 mmol), y la mezcla se agitó a -78 °C durante una hora. El producto deseado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezcla de acetato de etilo y hexanos (230 mg, 35%). EM: m/e 844,3/846,3 (M+H)⁺, 6,47 min (procedimiento 15). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ (señales de la huella dactilar clave) 8,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, J=8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,80 - 4,57 (m, 3H), 3,71 - 3,65 (m, 1H), 2,80 - 2,73 (m, 1H), 2,73 - 2,49 (m, 2H), 2,45 - 2,29 (m, 1H), 2,26 - 2,12 (m, 2H), 2,08 - 1,94 (m, 2H), 1,93 - 1,80 (m, 2H), 1,80 - 1,72 (m, 3H), 1,71 - 1,65 (m, 6H). RMN ¹⁹F (376MHz, CLOROFORMO-d) δ -74,84 (s), -74,85 (s).

Etapa 3: Preparación de 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(N-(5-cloropiridin-2-il)-1,1,1-trifluorometilsulfonamido)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)spiro[3.3] hept-5-eno-2,2-dicarboxilato de diisopropilo.

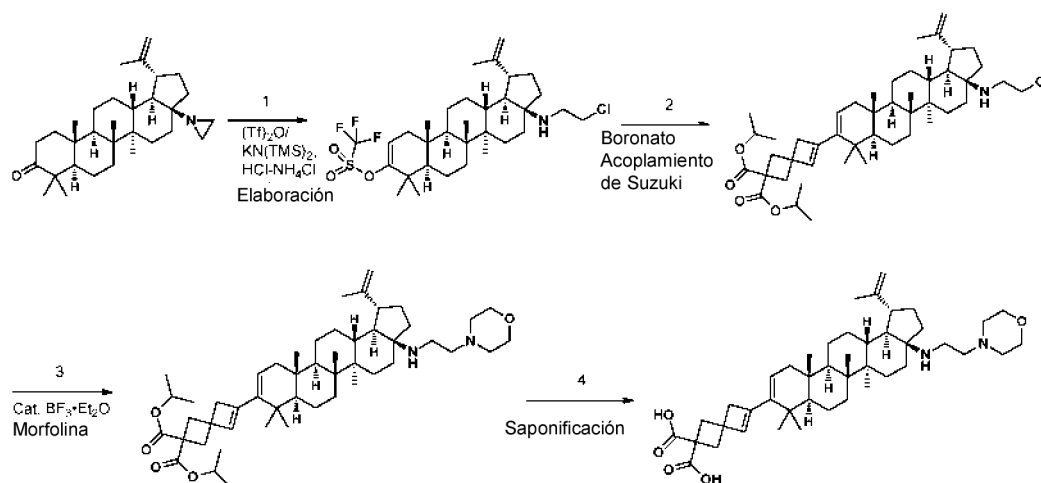
- 5 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR, 11bR, 13aR,13bR)-3a-((2-(N-(5-cloropiridin-2-il)-1,1,1-trifluorometilsulfonamido)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a, 8,11,11 a,11 b, 12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il trifluorometanosulfonato (226 mg, 0,268 mmol) se acopló mediante acoplamiento de Suzuki con 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)spiro[3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxilato de diisopropilo (126 mg, 0,321 mmol) como se ha descrito anteriormente para dar el producto deseado en 77 mg (30%). EM: m/e 960,45/962,45 (M+H)⁺, 4,41 min (procedimiento 16). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,45 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,52 (dd, J = 6,4, 1,9 Hz, 1H), 5,14 - 5,01 (m, 2H), 4,68 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,29 - 4,13 (m, 2H), 2,70 (s, 4H), 2,59 (d, J = 2,8 Hz, 4H), 2,44 - 2,06 (m, 2H), 1,91 - 1,74 (m, 2H), 1,72 - 1,34 (m, 19H), 1,30 - 1,21 (m, 16H), 1,15 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,84 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -73,66 (s).
- 15 El 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-((2-(1,1,1-trifluoro-N-fenilmetilsulfonamido)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)spiro[3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxilato de diisopropilo análogo se preparó de una forma similar usando 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida en la Etapa 2 para dar en primer lugar el intermedio trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-((2-(1,1,1-trifluoro-N-fenilmetilsulfonamido)etil)amino)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a, 8,11,11 a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo que se sometió al acoplamiento de Suzuki tal como se ha descrito anteriormente. EM: m/e 925,5 (M+H)⁺, 2,84 min (procedimiento 17). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,48 - 7,38 (m, 3H), 7,37 - 7,28 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,52 (dd, J = 6,4, 1,9 Hz, 1H), 5,14 - 5,01 (m, 2H), 4,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,59 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 2,54 (dd, J = 12,5, 6,0 Hz, 4H), 2,15 - 2,06 (m, 1H), 1,96 - 1,70 (m, 4H), 1,68 (s, 4H), 1,65 - 1,29 (m, 13H), 1,25 (dd, J = 6,3, 5,0 Hz, 11H), 1,15 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,84 (s, 3H).
- 20
- 25

- Etapa 4:** A una solución de 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-((2-(1,1,1-trifluoro-N-fenilmetilsulfonamido)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)spiro[3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxilato de diisopropilo (15 mg, 0,016 mmol) en dioxano (2 ml) y MeOH (1 ml) se añadió NaOH 1 N (1 ml, 1 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla se neutralizó mediante HCl 1 N (1 ml) a pH ~ 6 y los sólidos formados se recogieron por filtración. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando el procedimiento 14 para dar el ácido 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-((2-(1,1,1-trifluoro-N-fenilmetilsulfonamido)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)spiro[3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxílico con un 42% de rendimiento en forma de un sólido. EM: m/e 841,5 (M+H)⁺, 2,52 min (procedimiento 4). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,52 - 7,43 (m, 5H), 5,93 (s, 1H), 5,56 - 5,52 (m, 1H), 4,72 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 2,77 - 2,65 (m, 4H), 2,63 - 2,51 (m, 5H), 2,15 (dd, J = 17,8, 6,5 Hz, 1H), 1,92 - 1,83 (m, 2H), 1,78-0,94 (m, 19H), 1,69 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,87 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, METANOL-d₄) δ -75,37 (s, 3F).
- 30
- 35
- 40

- Etapa 4 por ejemplo A3 se realizó de una manera similar: A una solución de 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(N-(5-cloropiridin-2-il)-1,1,1-trifluorometilsulfonamido)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)spiro[3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxilato de diisopropilo (32 mg, 0,033 mmol) en dioxano (2 ml) y MeOH (1 ml) se añadió NaOH 1 N (1 ml, 1 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla se neutralizó mediante HCl 1 N (1 ml) a pH ~ 6 y los sólidos formados se recogieron por filtración. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando el procedimiento 14 para dar el ácido 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(N-(5-cloro-piridin-2-il)-1,1,1-trifluorometilsulfonamido)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)spiro[3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxílico con un 47% de rendimiento en forma de un sólido. EM: m/e 876,5 (M+H)⁺, 2,56 min (procedimiento 4). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,53 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,54 (dd, J = 6,4, 1,9 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,34 - 4,17 (m, 2H), 2,76 - 2,65 (m, 6H), 2,62 - 2,53 (m, 2H), 2,43 - 2,33 (m, 1H), 2,15 (dd, J = 17,9, 6,7 Hz, 1H), 1,86 (quin, J = 10,6 Hz, 1H), 1,79-0,94 (m, 20H), 1,68 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,88 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, METANOL-d₄) δ -75,55 (s, 3F).
- 45
- 50
- 55

Ejemplo A4

- Preparación de ácido 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-morfolinoetil)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)spiro[3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxílico**
- 60



Etapla 1: Preparación de trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,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-ilo.

5 A una solución de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(aziridin-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9(5bH)-ona (357 mg, 0,790 mmol) en THF (3 ml) en atmósfera de nitrógeno a -78 °C se añadió trifluorometanosulfónico anhídrido (0,320 ml, 1,9 mmol), seguido de una solución madre 0,5 M de bis(trimetilsilil)amida de potasio (1,897 ml, 0,948 mmol) formando una solución oscura. La agitación continuó durante 60 minutos a -78 °C. La reacción se trató mediante la adición de 8 ml de una mezcla de 4 ml de HCl 1,0 N y 4 ml de una solución de cloruro de amonio semisaturada. La mezcla inactivada se agitó a TA durante 30 minutos, los materiales orgánicos se extrajeron en acetato de etilo. La mezcla en bruto se separó en una columna de gel de sílice eluyendo con mezcla de acetato de etilo en hexanos para formar 73 mg (15%) del producto deseado. EM: m/e 620,3/622,3 (M+H)⁺, 3,93 min (procedimiento 18). RMN ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -74,85.

15 **Etapla 2: Preparación de 6-((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)spiro[3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxilato de diisopropilo.**

20 Trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR, 11aR,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-ilo (73 mg, 0,118 mmol), previamente seca, se mezcló con 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)spiro[3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxilato de diisopropilo (55,4 mg, 0,141 mmol) en un RBF de 50 ml provisto de un condensador de aire y una configuración de llave de paso de tres vías con globo. A esta mezcla se añadió carbonato sódico hidrato (43,8 mg, 0,353 mmol),

25 tetraquis(trifenilfosfina)paladio (4,08 mg, 3,53 μmol) y dioxano (2 ml), seguido de agua (0,5 ml). La mezcla se sumergió rápidamente en un baño de hielo seco hasta que se congeló por completo. Los ciclos de evacuación/purga convencionales se repitieron 4 veces. Bajo atmósfera de nitrógeno, se dejó que el sólido congelado se fundiera a TA, formando una solución de color amarillo muy claro. Una vez que la solución se volvió casi homogénea, se sumergió en un baño de aceite a 85 °C. La reacción se dejó reposar a 85 °C durante las 2 horas. La CL-EM mostró el producto deseado, en forma de aductos de agua y metanol. La mezcla de reacción en bruto se inactivó con una mezcla de 4 ml de cloruro de amonio saturado y 4 ml de HCl 0,5 N para devolver la aziridina a la forma de cloroetilo abierta. El producto deseado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezcla de acetato de etilo y hexanos para dar 19 mg (22%). EM: m/e 736,5/738,5 (M+H)⁺, 4,53 min (procedimiento 19). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,87 (s, 1H), 5,52 (dd, J=6,5, 2,0 Hz, 1H), 5,07 (dc, J= 17,1, 6,3 Hz, 2H), 4,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,62 - 4,57 (m, 1H), 3,73 - 3,62 (m, 2H), 2,86 - 2,72 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,59 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 2,17 - 1,82 (m, 4H), 1,80 - 1,70 (m, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,66 - 1,28 (m, 18H), 1,25 (dd, J=6,3, 5,0 Hz, 12H), 1,15 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,82 (s, 3H).

35 **Etapla 3: Preparación de 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil- 3a-((2-morfolinoetil)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)spiro[3.3] hept-5-eno-2,2-dicarboxilato de diisopropilo.**

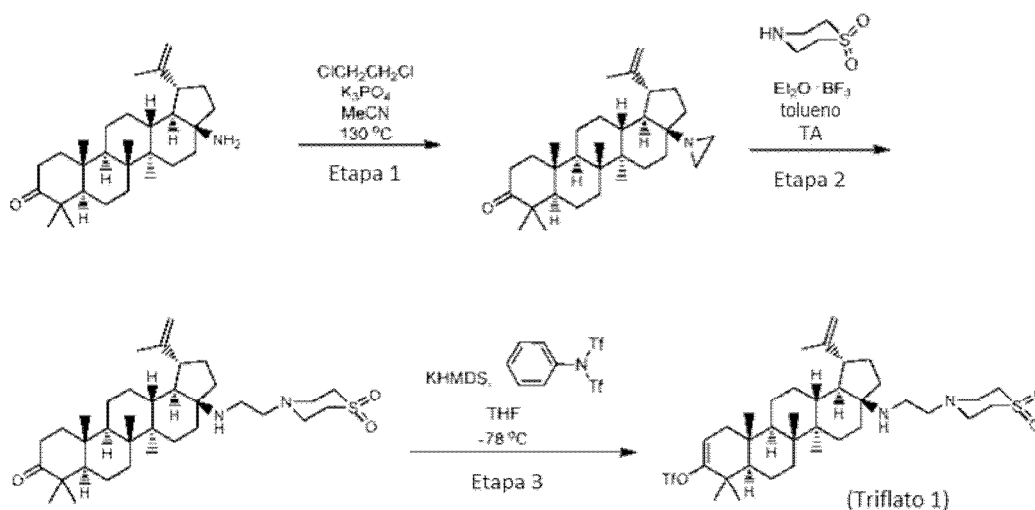
40 A una solución de 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-cloroetil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)spiro[3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxilato de diisopropilo (18 mg, 0,024 mmol) en una solución de borotrifluoruro eterato en benceno (BF₃·Et₂O 2% en volumen, 2 ml) a TA, se añadió morfolina (75 μl, 0,857 mmol)

formando una mezcla turbia. La mezcla se mantuvo a 80 °C durante 2 horas. La reacción se diluyó con una solución saturada de cloruro de amonio en HCl 0,5 N, los materiales orgánicos se extrajeron en acetato de etilo (25 ml) tres veces. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con una solución de bicarbonato sódico, los materiales orgánicos se concentraron, y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezcla de acetato de etilo y hexanos para dar 8,1 mg (40%) del producto deseado. EM: m/e 787,6 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,87 (s, 1H), 5,55 - 5,49 (m, 1H), 5,15 - 5,00 (m, 2H), 4,72 (s a, 1H), 4,59 (s a, 1H), 3,73 (t, J=4,4 Hz, 4H), 2,70 (s, 4H), 2,59 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 2,56 - 2,34 (m, 6H), 2,10 (dd, J=17,9, 6,7 Hz, 1H), 1,92 - 1,72 (m, 4H), 1,70 (s, 4H), 1,67 - 1,28 (m, 14H), 1,25 (dd, J=6,3, 5,0 Hz, 14H), 1,15 (m, 5H), 1,10 (m, 5H), 1,07 (m, 5H), 0,97 (s, 3H), 0,82 (s, 3H).

- 10 **Etapa 4:** A una solución de 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-morfolinoetil)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)spiro[3,3]hept-5-eno-2,2-dicarboxilato de diisopropilo (9 mg, 0,011 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y MeOH (0,5 ml) se añadió NaOH 1 N (0,5 ml, 0,500 mmol)). La mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. El producto en bruto se purificó por HPLC prep HPLC usando el procedimiento 14 para dar el producto deseado con un 74% de rendimiento en forma de un sólido. EM: m/e 703,6 (M+H)⁺, 2,42 min (procedimiento 4). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 5,96 (s, 1H), 5,54 (dd, J=6,1, 1,6 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,80 - 3,67 (m, 4H), 3,15 - 3,01 (m, 2H), 2,94 - 2,76 (m, 2H), 2,76 - 2,58 (m, 8H), 2,52 (s a, 2H), 2,22 - 2,14 (m, 1H), 2,10 - 1,87 (m, 2H), 1,83-1,07 (m, 19H), 1,76 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,18 (s, 4H), 1,09 (s, 6H), 0,85 (s, 3H).

Intermedio clave: Triflato 1

- 20 **Preparación de trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)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-ilo:**



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

En un recipiente presurizado, una suspensión de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9(5bH)-ona (4,0 g, 9,4 mmol), K₃PO₄ (9,97 g, 47,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (300 ml) y acetonitrilo (30 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno, se precintó, y se agitó a 130 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró a través de un lecho de gel de sílice, y se enjuagó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío para dar la aziridina bruta (4,0 g, 94%) en forma de un sólido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: m/e 452,5 (M+H)⁺, 2,63 min (procedimiento 4).

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

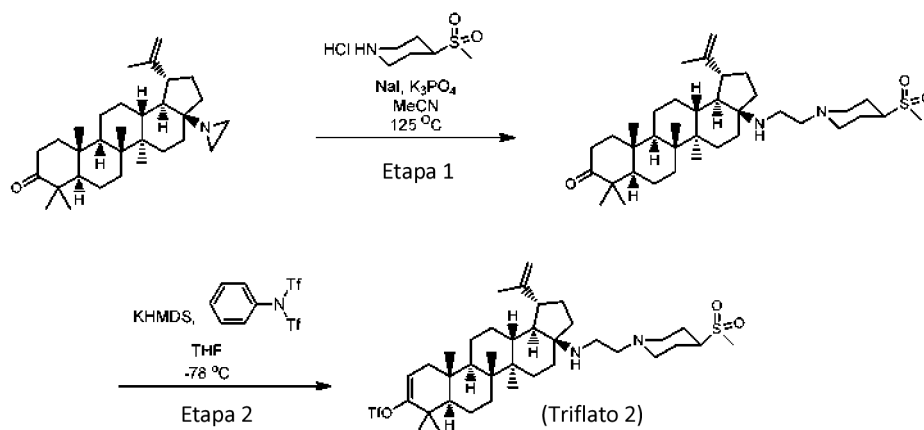
A una solución de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR, 11 aR, 11 bR, 13aR,13bR)-3a-((aziridin-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9(5bH)-ona (4,0 g, 8,85 mmol) y 1,1-dióxido de tiormorfolina (4,79 g, 35,4 mmol) en tolueno (30 ml) se añadió trifluoruro de boro dietileterato (1 ml en 100 ml de tolueno, 10 ml)

formando una suspensión de color amarillo. La mezcla se sonicó durante 2 min, a continuación se agitó a TA durante 5 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con NaHCO₃ (200 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice (160 g) eluyendo con EtOAc 20-50% en hexano para dar la cetona deseada (2,95 g, 57%) en forma de un sólido. EM: m/e 587,5 (M+H)⁺, 2,39 min (procedimiento 4). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,74 - 4,70 (m, 1H), 4,62 - 4,59 (m, 1H), 3,11 - 2,99 (m, 7H), 2,72 - 2,36 (m, H), 1,98 - 0,82 (m, 23H), 1,69 (s, 3H), 1,08 (s, 6H), 1,04 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

Etapa 3: A una solución de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9(5bH)-ona (2,95 g, 5,03 mmol) en THF (50 ml) a -78 °C se añadió KHMDS (1 M en THF, 7,54 ml, 7,54 mmol). La solución amarilla se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió una solución de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida (1,89 g, 5,28 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción rojiza resultante se agitó a -78 °C durante 2 h, después se calentó a TA y se agitó a TA durante una noche (20 h). La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml). La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice (160 g) eluyendo con EtOAc 20-80% en hexano para dar trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,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-ilo (triflato 1) (2,78 g, 77%) en forma de un sólido. EM: m/e 719,5 (M+H)⁺, 2,60 min (procedimiento 4). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,57 (dd, J= 6,8, 2,0 Hz, 1H), 4,76 - 4,71 (m, 1H), 4,64 - 4,61 (m, 1H), 3,13 - 3,02 (m, 7H), 2,85 - 2,75 (m, 1H), 2,73 - 2,64 (m, 2H), 2,62 - 2,52 (m, 2H), 2,17 (dd, J= 17,1, 6,8 Hz, 1H), 2,00 - 0,86 (m, 22H), 1,70 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376MHz, CLOROFORMO-d) δ -74,84 (s, 3F).

25 Intermedio clave: Triflato 2

Preparación de trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,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-ilo:

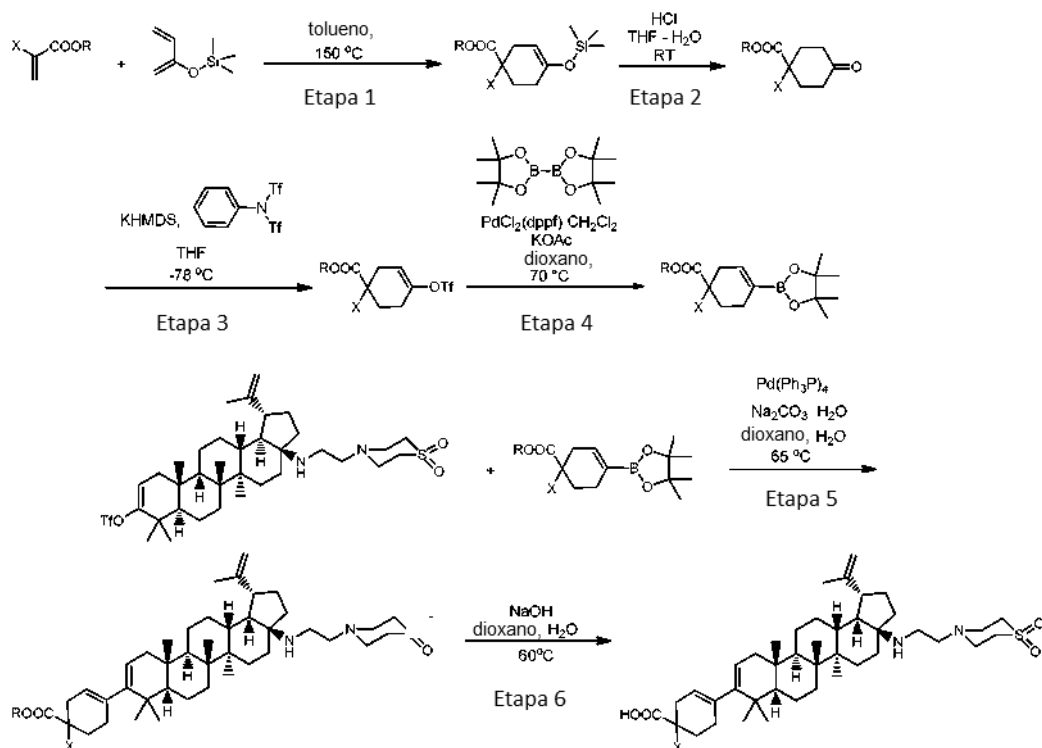


30 Etapa 1: Preparación de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9(5bH)-ona

En un recipiente presurizado, una suspensión de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(aziridin-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9(5bH)-ona (5,0 g, 11,07 mmol), clorhidrato de 4-(metilsulfonyl)piperidina (4,42 g, 22,14 mmol), NaI (1,659 g, 11,07 mmol) y K₃PO₄ (4,70 g, 22,14 mmol) en tolueno (50 ml) y CH₃CN (50 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno, se precipitó, y se agitó a 125 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y H₂O (100 ml). La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice (240 g) eluyendo con 40-80% EtOAc/Hexano para dar la cetona deseada (4,26 g, 63%) en forma de un sólido. EM: m/e 615,6 (M+H)⁺, 2,40 min (procedimiento 4). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,67 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 4,54 (dd, J=2,3, 1,5 Hz, 1H), 3,07 (dd, J= 16,7, 11,7 Hz, 2H), 2,88 - 2,78 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,61 - 2,30 (m, 7H), 2,14 - 2,02 (m, 3H), 1,98 - 1,70 (m, 9H), 1,69 - 0,94 (m, 16H), 1,65 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Etapa 2: A una solución de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9(5bH)-ona (4,26 g, 6,93 mmol) en THF (80 ml) a -78 °C se añadió KHMDS (1 M en THF) (10,39 ml, 10,39 mmol). La suspensión naranja resultante se agitó a -78 °C durante 20 min. Se añadió una solución de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonil)metanosulfonamida (2,72 g, 7,62 mmol) en THF (20 ml). La mezcla de reacción de color naranja se agitó a -78 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (100 ml). La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice (240 g), eluyendo con EtOAc 40-100% en hexano para dar trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a, 8,11, 11 a, 11 b, 12,13,13a, 13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo, (triflato 2) (3,5 g, 68%) en forma de un sólido. EM: m/e 747,4 (M+H)⁺, 2,82 min (procedimiento 4). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,56 (dd, J= 6,7, 1,9 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,60 (dd, J=2,1, 1,4 Hz, 1H), 3,17 - 3,07 (m, 2H), 2,88 - 2,79 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,69 - 2,54 (m, 3H), 2,52 - 2,42 (m, 2H), 2,19 - 2,07 (m, 4H), 2,03 - 0,88 (m, 24H), 1,69 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,91 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376MHz, CLOROFORMO-d) δ -74,85 (s, 3F).

Procedimiento general para la preparación de compuestos de ácido ciclohexenocarboxílico C-3 α-sustituido:



20 Etapa 1: Preparación de ciclohexeniloxitrimetilsilano

En un recipiente presurizado, una solución de acrilato (1 equiv.), (buta-1,3-dien-2-il)oxi)trimetilsilano (1.1 equiv.) en tolueno se lavó abundantemente con nitrógeno, se precintó y se calentó a 150 °C durante 1-3 días. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró al vacío para dar el producto en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

25 Etapa 2: Preparación de cetona

A una solución del producto en bruto de la etapa 1 (1 equiv.) en THF se añadió HCl 0,005 N (0.005 equiv.). La mezcla se agitó a TA durante una noche. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ seguido de salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc 0-50% hexano para dar la cetona deseada.

30 Etapa 3: Preparación de triflato

A una solución de cetona de la Etapa 2 (1 equiv.) y 1, 1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonil)-metanosulfonamida (1.1 equiv.) en THF a -78 °C se añadió KHMDS (1 M en THF) (1,3 equiv.). La solución resultante

de color amarillo a naranja se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH_4Cl . La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con 0-25% of EtOAc/Hexano para dar el triflato deseado.

5 **Etapla 4: Preparación de boronato**

En un recipiente presurizado, a mezcla de triflato de la Etapa 3 (1 equiv.), bis(pinacolato)diboro (1,1 equiv.), KOAc (2.5 equiv.) y aducto $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,03 equiv.) en 1,4-dioxano se lavó abundantemente con nitrógeno, se precintó y se calentó a $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con 0-25% of EtOAc/Hexano para dar el boronato deseado.

15 **Etapla 5: Acoplamiento de Suzuki**

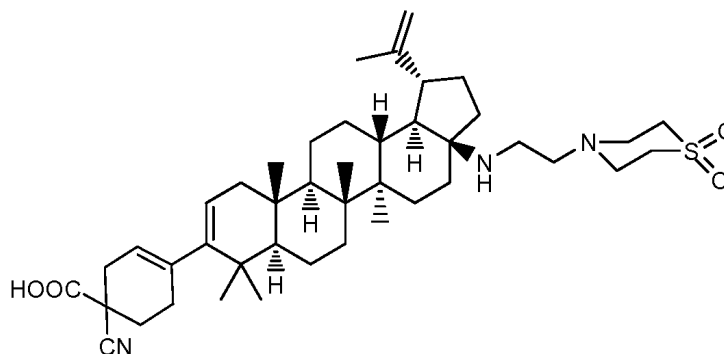
Una mezcla de triflato (1 equiv.), boronato de la Etapa 4 (1equiv.), $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3 equiv.) y $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0,06 equiv.) en dioxano y H_2O (4 : 1), se lavó abundantemente con nitrógeno, se precintó y se calentó a $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h, el color cambió a marrón oscuro. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y H_2O . La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc 30- 80% hexano para dar el éster deseado.

20 **Etapla 6: Preparación de ácido carboxílico**

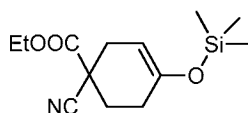
Una solución de éster de la Etapa 5 en 1,4-dioxano, MeOH y NaOH 1 N (2 : 1 : 1) se agitó a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1-2 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC Prep para dar el producto final.

Ejemplo A5

25 **Preparación de ácido 1-ciano-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino) 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-ciclohexa [a] crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico**

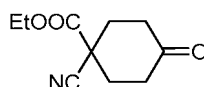


Etapla 1: Preparación de 1-ciano-4-((trimetilsilil)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo

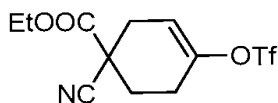


30 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del procedimiento general, usando 2-cianoacrilato de etilo como reactivo y 1,4-dioxano a temperatura de reflujo como disolvente. El material en bruto se usó directamente en la Etapa 2.

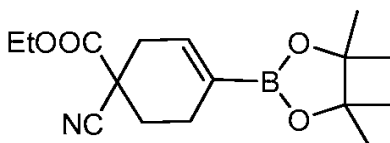
Etapla 2: Preparación de 1-ciano-4-oxociclohexanocarboxilato de etilo



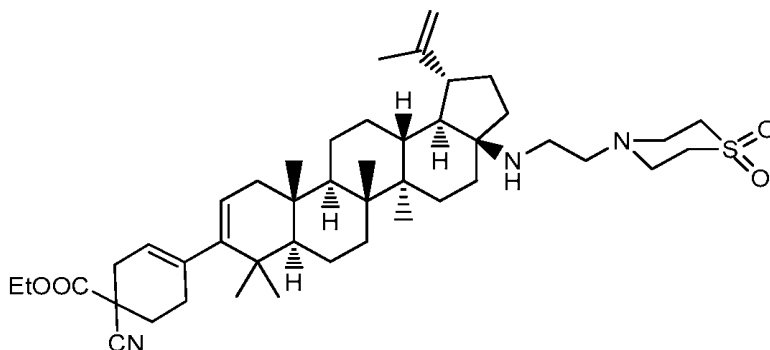
35 El compuesto del título se preparó en 96% de rendimiento en forma de un aceite según el procedimiento descrito en la Etapa 2 del procedimiento general, usando 1-ciano-4-((trimetilsilil)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como reactivo. EM: m/e 196,15 ($\text{M}+\text{H}^+$), 2,75 min (procedimiento 20). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,33 (c, $J = 7,3\text{ Hz}$, 2H), 2,76 - 2,66 (m, 2H), 2,59 - 2,44 (m, 4H), 2,36 - 2,27 (m, 2H), 1,37 (t, $J = 7,2\text{ Hz}$, 3 H).

Etapas 3: Preparación de 1-ciano-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó en 64% de rendimiento en forma de un aceite según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del procedimiento general, usando 1-ciano-4-oxociclohexanocarboxilato de etilo como reactivo. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,81 (ddt, J= 4,6, 3,1, 1,6 Hz, 1H), 4,32 (c, J=7,0 Hz, 2H), 2,93 - 2,85 (m, 1H), 2,80 - 2,67 (m, 2H), 2,58 - 2,48 (m, 1H), 2,40 - 2,33 (m, 1H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). RMN ¹⁹F (376MHz, CLOROFORMO-d) δ -73,61 (s, 3F).

Etapas 4: Preparación de 1-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó en 97% de rendimiento en forma de un aceite según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del procedimiento general, usando 1-ciano-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como reactivo. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,50 - 6,46 (m, 1H), 4,29 (c, J=7,0 Hz, 2H), 2,78 - 2,58 (m, 2H), 2,52 - 2,32 (m, 2H), 2,24 - 2,17 (m, 1H), 1,95 (ddd, J= 13,2, 10,8, 5,6 Hz, 1H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,27 (s, 12H)

Etapas 5: Preparación de 1-ciano-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)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la Etapa 5 del procedimiento general, usando trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,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-ilo y 1-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como reactivos. El producto se aisló en forma de una mezcla de diastereoisómeros (sólido, 61% de rendimiento). EM: m/e 748,6 (M+H)⁺, 2,99 min (procedimiento 4). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,35 (d, J= 1,8 Hz, 1H), 5,28 - 5,23 (m, 1H), 4,73 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,29 (c, J=7,0 Hz, 2H), 3,13 - 3,01 (m, 8H), 2,80 - 2,46 (m, 9H), 2,33 - 2,15 (m, 2H), 2,08 - 0,82 (m, 22H), 1,70 (s, 3H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,07 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,03 - 0,92 (m, 6H), 0,86 (s, 3H).

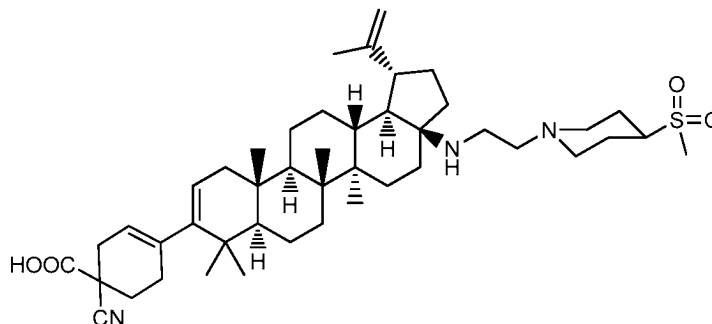
Etapas 6: El ácido 1-ciano-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico se preparó según el procedimiento descrito en la Etapa 6 del procedimiento general, usando 1-ciano-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)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como reactivo. El compuesto del título se aisló en forma de una mezcla de diastereoisómeros (sólido, 84% de rendimiento). EM: m/e 720,6 (M+H)⁺, 2,82 min (procedimiento 4). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,35 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,23 - 2,40 (m, 13H), 2,29 - 0,81 (m, 34H), 1,70 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

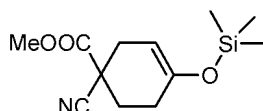
Ejemplo A6

Preparación de ácido 1-ciano-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)ciclohex-3-enocarboxílico

5



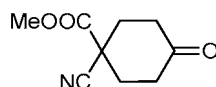
Etap 1: Preparación de 1-ciano-4-((trimetilsilil)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del procedimiento general, usando 2-cianoacrilato de metilo como reactivo y 1,4-dioxano como disolvente a 90 °C.

10

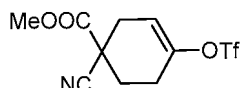
Etap 2: Preparación de 1-ciano-4-oxociclohexanocarboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la Etapa 2 del procedimiento general, usando 1-ciano-4-((trimetilsilil)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo como reactivo. El material en bruto se aisló en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 3.90 (s, 3H), 2,76 - 2,65 (m, 2H), 2,59 - 2,44 (m, 4H), 2,38 - 2,26 (m, 2H).

15

Etap 3: Preparación de 1-ciano-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo

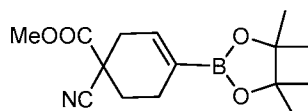


El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del procedimiento general, usando 1-ciano-4-oxociclohexanocarboxilato de metilo como reactivo. El producto se aisló en forma de un aceite con un 51% de rendimiento. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5.81 (cd, J= 3,1, 2,0 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,94 - 2,84 (m, 1H), 2,82 - 2,67 (m, 2H), 2,59 - 2,47 (m, 1H), 2,42 - 2,33 (m, 1H), 2,31 - 2,22 (m, 1H). RMN ¹⁹F (376MHz, CLOROFORMO-d) δ -73,62 (s, 3F).

20

Etap 4: Preparación de 1-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo

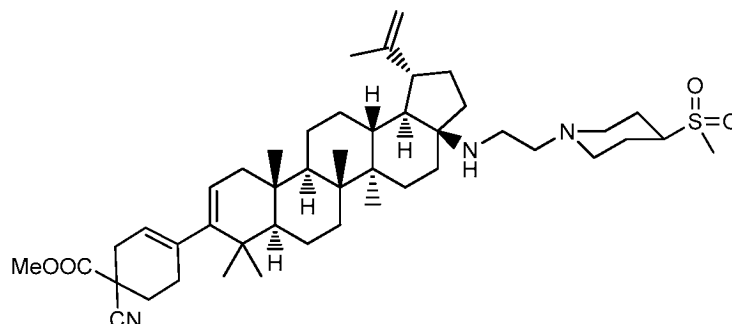
25



El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del procedimiento general, etil 1-ciano-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo como reactivo. El producto se obtuvo con un 62% de rendimiento en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,51 - 6,46 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,78 - 2,59 (m, 2H), 2,52 - 2,33 (m, 2H), 2,25 - 2,17 (m, 1H), 1,96 (ddd, J= 13,1, 10,8, 5,8 Hz, 1H), 1,27 (s, 12H).

30

Etapa 5: Preparación de 1-ciano-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)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo

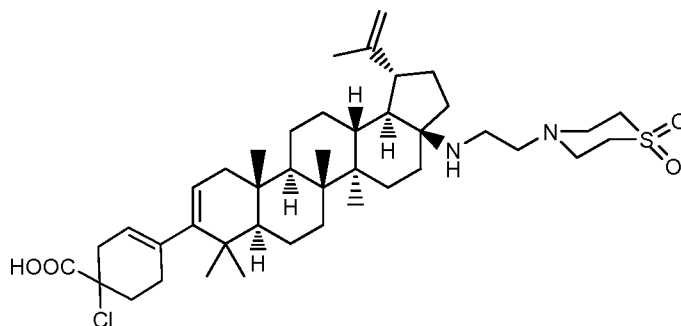


5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la Etapa 5 del procedimiento general, usando (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il trifluorometanosulfonato y 1-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo como reactivos. El producto se aisló en forma de una mezcla de diastereómeros (sólido, 61% de rendimiento). EM: m/e 762,6 (M+H)⁺, 3,01 min (procedimiento 4). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,28 - 5,22 (m, 1H), 4,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,60 - 4,57 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,17 - 3,06 (m, 3H), 2,87 - 2,78 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,74 - 2,40 (m, 10H), 2,33 - 0,78 (m, 27H), 1,69 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,01 - 0,93 (m, 6H), 0,96 (s, 3H), 0,85 (s, 3H).

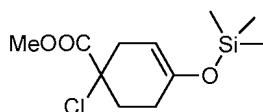
15 **Etapa 6:** El ácido 1-ciano-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico se preparó según el procedimiento descrito en la Etapa 6 del procedimiento general, usando 1-ciano-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,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)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo como reactivo. El producto se aisló en forma de una mezcla de diastereómeros (sólido, 50% de rendimiento). EM: m/e 748,6 (M+H)⁺, 2,97 min (procedimiento 4). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,36 (s, 1H), 5,24 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,31 - 3,13 (m, 3H), 3,12 - 2,89 (m, 6H), 2,86 (s, 3H), 2,78 - 2,45 (m, 5H), 2,33 - 0,85 (m, 29H), 1,70 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,02 - 0,94 (m, 6H), 1,00 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

25 Ejemplo A7

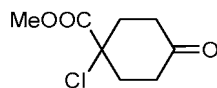
Preparación de ácido 1-cloro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico



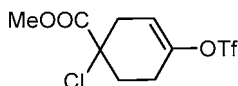
30 **Etapa 1: Preparación de 1-cloro-4-((trimetilsilil)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo**



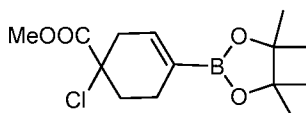
El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del procedimiento general, usando 2-cloroacrilato de metilo como reactivo.

Etapas 2: Preparación de 1-cloro-4-oxociclohexanocarboxilato de metilo

5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la Etapa 2 del procedimiento general, usando 1-cloro-4-((trimetilsilil)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo. El producto se aisló en forma de un aceite con un 46% de rendimiento. EM: m/e 191,1 (M+H)⁺, 2,95 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500MHz, CLOROFORMO-d) δ 3.86 (s, 3H), 2,80 - 2,71 (m, 2H), 2,55 - 2,39 (m, 6H).

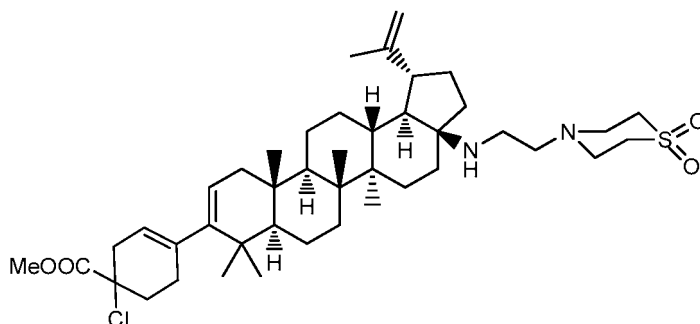
Etapas 3: Preparación de 1-cloro-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo

10 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del procedimiento general, usando 1-cloro-4-oxociclohexanocarboxilato de metilo como reactivo. El producto se aisló en forma de un aceite con un 47% de rendimiento. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,74 - 5,70 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,07 - 2,99 (m, 1H), 2,83 - 2,65 (m, 2H), 2,53 - 2,29 (m, 3H).

Etapas 4: Preparación de 1-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo

15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del procedimiento general, etil 1-cloro-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo como reactivo. El producto se aisló en forma de un aceite con un 28% de rendimiento. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,45 - 6,41 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,00 - 2,91 (m, 1H), 2,71 - 2,63 (m, 1H), 2,50 - 2,10 (m, 4H), 1,27 (s, 12H).

20 **Etapas 5:** Preparación de 1-cloro-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)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo



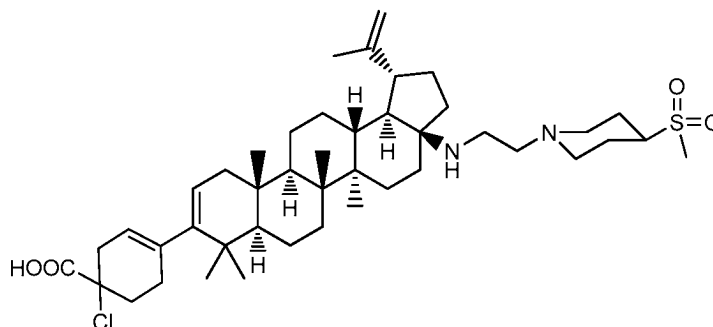
25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la Etapa 5 del procedimiento general, usando trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a] crisen-9-ilo y 1-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo como reactivos. El producto se aisló en forma de una mezcla de diastereoisómeros. EM: m/e 743,5 (M+H)⁺, 3,01 min (procedimiento 4).

35 **Etapas 6:** El ácido 1-cloro-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)ciclohex-3-enocarboxílico se preparó según el procedimiento descrito en la Etapa 6 del procedimiento general, usando 1-cloro-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)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo como reactivo. El producto se aisló en forma de una mezcla de diastereómeros (sólido, 10% de rendimiento). EM: m/e 729,5 (M+H)⁺, 2,96 min (procedimiento 4). RMN ¹H (400 MHz,

CLOROFORMO-d δ 5,28 (s, 1H), 5,21 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,16 - 0,68 (m, 41H), 1,70 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 1,00 - 0,94 (m, 6H), 0,87 (s, 3H).

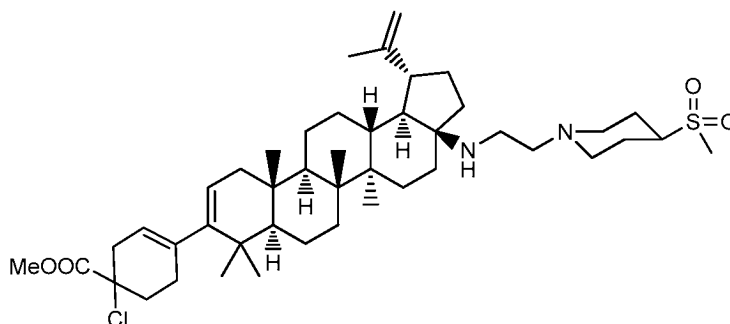
Ejemplo A8

- 5 **Preparación de ácido 1-cloro-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)ciclohex-3-enocarboxílico**



Etapas 1 - Etapa 4 - Análogas a lo descrito en el ejemplo A7.

- 10 **Etapas 5: Preparación de 1-cloro-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)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo**

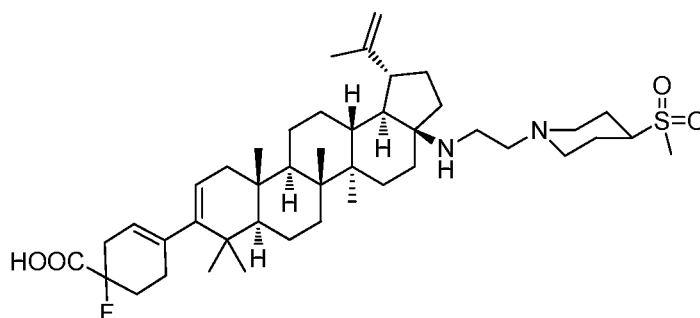


- 15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la Etapa 5 del procedimiento general, usando trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo y 1-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo como reactivos. El producto se aisló en forma de una mezcla de diastereómeros, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM: m/e 771,5 (M+H)⁺, 3,06 min (procedimiento 4).

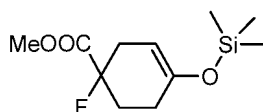
- 20 **Etapas 6:** El ácido 1-cloro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico se preparó según el procedimiento descrito en la Etapa 6 del procedimiento general, usando 1-cloro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,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)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo como reactivo. El producto se aisló en forma de una mezcla de diastereómeros (sólido, 7% de rendimiento). EM: m/e 757,5 (M+H)⁺, 2,90 min (procedimiento 4). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,31 (s, 1H), 5,24 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,35 - 2,40 (m, 14H), 2,87 (s, 3H), 2,32 - 0,82 (m, 28H), 1,71 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,01 (s, 6H), 0,97 - 0,95 (m, 3H), 0,88 (s, 3H).

30 Ejemplo A9

Preparación de ácido 1-fluoro-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)ciclohex-3-enocarboxílico

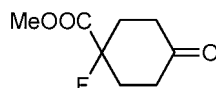


Etapa 1: Preparación de 1-fluoro-4-((trimetilsilil)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo



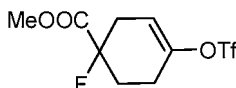
5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del procedimiento general, usando 2-fluoroacrilato de metilo como reactivo, y llevado a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de 1-fluoro-4-oxociclohexanocarboxilato de metilo



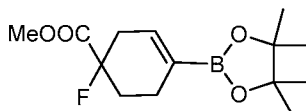
10 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la Etapa 2 del procedimiento general, usando 1-fluoro-4-((trimetilsilil)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo como reactivo. El producto se aisló en forma de un aceite con un 34% de rendimiento. EM: m/e 175,1 (M+H)⁺, 2,04 min (procedimiento 6). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 3,77 (s, 3H), 2,68 - 2,56 (m, 2H), 2,40 - 2,15 (m, 6H). RMN ¹⁹F (376MHz, CLOROFORMO-d) δ -168,02 (s, 1F).

Etapa 3: Preparación de 1-fluoro-4-((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo



15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del procedimiento general, usando 1-fluoro-4-oxociclohexanocarboxilato de metilo como reactivo. El producto se aisló en forma de un aceite con un 16% de rendimiento. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,74 - 5,70 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,94 - 2,77 (m, 1H), 2,73 - 2,57 (m, 2H), 2,47 - 2,38 (m, 1H), 2,35 - 2,10 (m, 2H). RMN ¹⁹F (376MHz, CLOROFORMO-d) δ -73,77 (s, 3F), -163,80 (s, 1F).

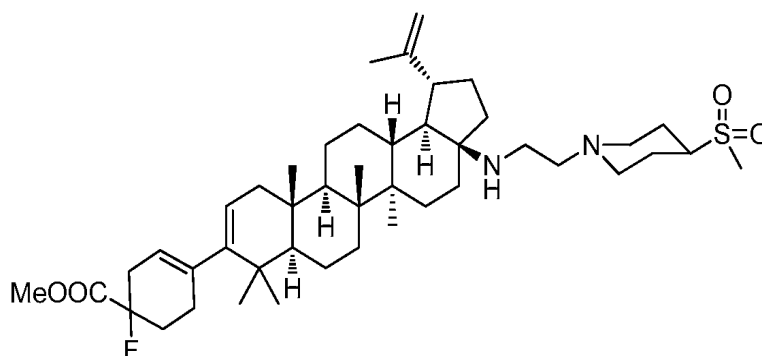
Etapa 4: Preparación de 1-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo



25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del procedimiento general, etil 1-cloro-4-((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo como reactivo. El producto se aisló en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,48 - 6,44 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,81 - 2,64 (m, 1H), 2,55 - 2,42 (m, 1H), 2,37 - 2,28 (m, 2H), 2,15 - 2,07 (m, 1H), 2,01 - 1,82 (m, 1H), 1,27 (s, 12H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -161,94 (s, 1F)

Etapa 5: Preparación de 1-fluoro-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)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo

30

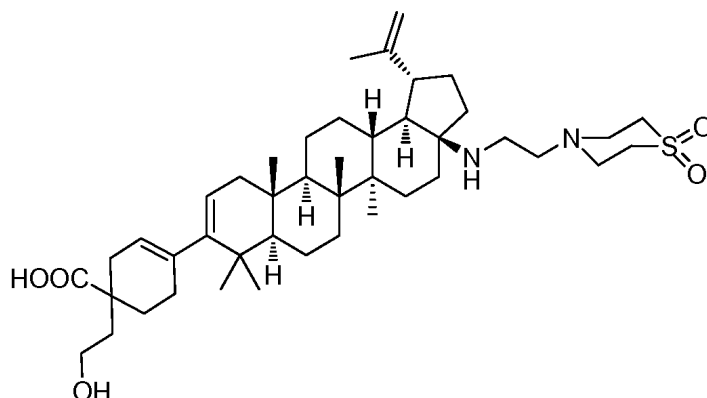


5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la Etapa 5 del procedimiento general, usando trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo y 1-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo como reactivos. El producto se aisló en forma de una mezcla de diastereómeros, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: m/e 755,5 (M+H)⁺, 2,94 min (procedimiento 4).

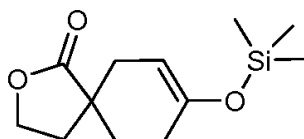
10 **Etapa 6:** El ácido 1-fluoro-4-((1 R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR, 13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico se preparó según el procedimiento descrito en la Etapa 6 del procedimiento general, usando 1-cloro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR, 11 aS,11 bR,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)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo como reactivo. El producto se aisló en forma de una mezcla de diastereómeros (sólido, 23% de rendimiento). EM: m/e 741,6 (M+H)⁺, 2,77 min (procedimiento 4). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,30 (s, 1H), 5,23 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,24 - 2,73 (m, 6H), 2,85 (s, 3H), 2,61 - 0,80 (m, 36H), 1,69 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 1,00 - 0,92 (m, 6H), 0,86 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -157,26 - -158,46 (m, 1F).

Ejemplo A10

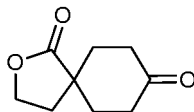
20 **Preparación de ácido 1-(2-hidroxiethyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico**



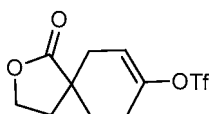
25 **Etapa 1: Preparación de 8-((trimetilsilil)oxi)-2-oxaspiro[4.5]dec-7-en-1-ona**



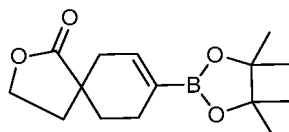
El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del procedimiento general, usando 3-metilenodihidrofuran-2(3H)-ona como reactivo.

Etapas 2: Preparación de 2-oxaspiro[4.5]decano-1,8-diona

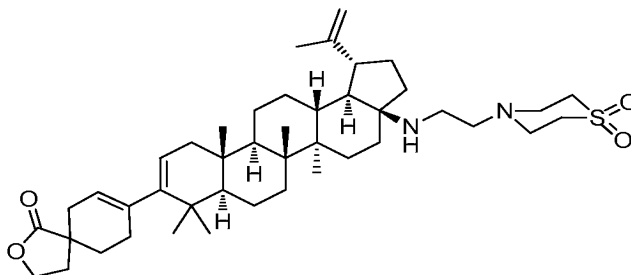
5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la Etapa 2 del procedimiento general, usando 8-((tri- metilsilil)oxi)-2-oxaspiro[4.5]dec-7-en-1-ona como reactivo. El producto se aisló en forma de un sólido con un 48% de rendimiento. EM: m/e 169,1 (M+H)⁺, 1,43 min (procedimiento 6). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,38 (y, J= 7,0 Hz, 2H), 2,77 (ddd, J=15,0, 8,1, 5,8 Hz, 2H), 2,40 - 2,31 (m, 2H), 2,31 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,26 - 2,18 (m, 2H), 1,99 - 1,91 (m, 2H).

Etapas 3: Preparación de trifluorometanosulfonato de 1-oxo-2-oxaspiro[4.5]dec-7-en-8-ilo

10 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del procedimiento general, usando 2-oxaspiro[4.5]decano-1,8-diona como reactivo. El producto se aisló en forma de un aceite con un 83% de rendimiento. EM: m/e 301,1 (M+H)⁺, 3,81 min (procedimiento 6). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,80 (dt, J= 5,7, 2,8 Hz, 1H), 4,42 - 4,30 (m, 2H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,57 - 2,38 (m, 2H), 2,27 - 2,14 (m, 3H), 2,09 (ddd, J= 13,6, 10,5, 6,5 Hz, 1H), 1,84 (ddt, J= 13,5, 5,6, 2,7 Hz, 1 H). RMN ¹⁹F (376MHz, CLOROFORMO-d) δ -73,83 (s, 3F).

Etapas 4: Preparación de 8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-oxaspiro[4.5]dec-7-en-1-ona

20 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del procedimiento general, usando 1-oxo-2-oxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il trifluorometanosulfonato de metilo como reactivo. El producto se aisló en forma de un sólido con un 52% de rendimiento. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,53 (dd, J= 4,6, 2,1 Hz, 1H), 4,35 - 4,23 (m, 2H), 2,53 - 2,33 (m, 2H), 2,18 - 2,02 (m, 4H), 1,83 (ddd, J= 13,1, 11,6, 5,6 Hz, 1H), 1,69 - 1,62 (m, 1H), 1,32-1,23 (m, 12H).

Etapas 5: Preparación de 8-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)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)-2-oxaspiro [4.5]dec-7-en-1-ona

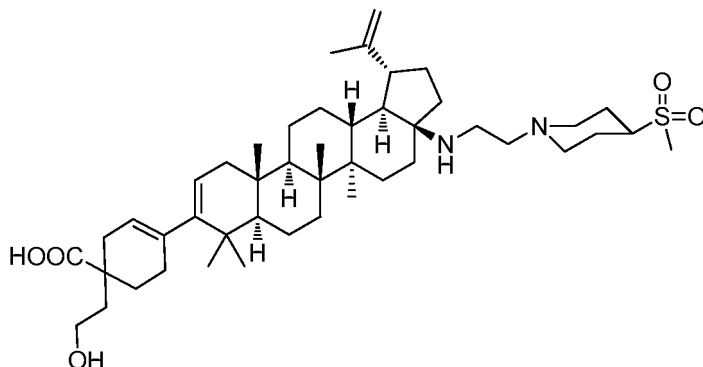
25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la Etapa 5 del procedimiento general, usando trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a] crisen-9-ilo y 8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-oxaspiro[4.5]dec-7-en-1-ona como reactivo. and 85°C. El producto se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. EM: m/e 721 (M+H)⁺, 2,72 min (procedimiento 4).

35 **Etapas 6:** El ácido 4-((1 R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11 bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)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)-1-(2-hidroxi)etil)ciclohex-3-enocarboxílico se preparó según el procedimiento descrito en la Etapa 6 del procedimiento general, usando 8-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)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)-2-oxaspiro[4.5] dec-7-en-1-ona como reactivo. El producto se obtuvo en forma de una mezcla de diastereómeros (sólido, 13% de rendimiento). EM: m/e 739,5 (M+H)⁺, 2,64 min (procedimiento 4). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 5,30 (s, 1H), 5,18 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,65 - 3,57 (m, 2H), 3,18 - 3,00 (m, 8H), 2,79 - 2,64 (m, 4H), 2,60 - 2,50 (m, 2H), 2,37 - 0,83 (29H), 1,71 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,98 - 0,94 (m, 6H), 0,90 (s, 3H).

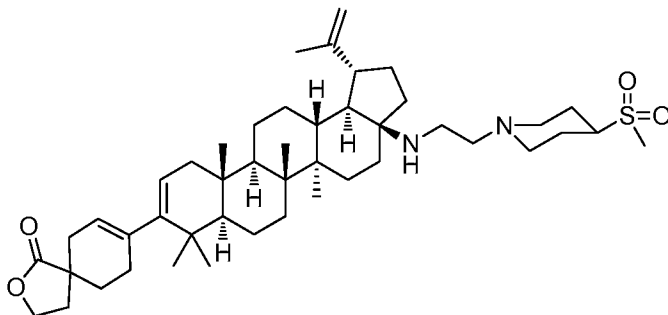
Ejemplo A11

Preparación de ácido 1-(2-hidroxiethyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil)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)ciclohex-3-enocarboxílico



Etapa 1 - Etapa 4 - Análogas a lo descrito en el ejemplo A10.

Etapa 5: Preparación de 8-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil)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)-2-oxaspiro[4.5]dec-7-en-1-ona



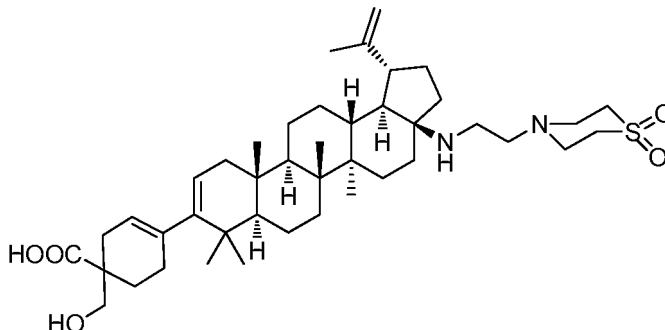
El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la Etapa 5 del procedimiento general, usando trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo y 8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-oxaspiro[4.5]dec-7-en-1-ona como reactivo. El producto se aisló como diastereómeros (sólido, 59% de rendimiento). EM: m/e 749,7 (M+H)⁺, 4,10 min (procedimiento 7). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,35 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,24 - 5,19 (m, 1H), 4,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 4,37 - 4,25 (m, 2H), 3,12 (dd, J = 14,6, 12,0 Hz, 2H), 2,87 - 2,78 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,67 - 2,53 (m, 3H), 2,50 - 2,40 (m, 3H), 2,33 - 0,90 (m, 35H), 1,70 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,98 - 0,92 (m, 6H), 0,96 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

Etapa 6: El 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)-1-(2-hidroxiethyl)ciclohex-3-enocarboxílico se preparó según el procedimiento descrito en la Etapa 6 del procedimiento general, usando 8-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil)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)-2-oxaspiro[4.5] dec-7-en-1-ona como reactivo.

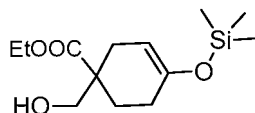
El producto se aisló en forma de una mezcla de diastereómeros (sólido, 51% de rendimiento). EM: m/e 767,6 (M+H)⁺, 2,35 min (procedimiento 4). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,32 (s, 1H), 5,17 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,78 - 3,72 (m, 2H), 3,20-3,12 (m, 2 H), 2,89 - 2,80 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,78 - 2,45 (m, 6H), 2,27 - 0,92 (m, 35H), 1,69 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,95 - 0,90 (m, 6H), 0,86 (s, 3H).

Ejemplo A12

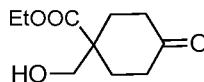
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(hidroximetil)ciclohex-3-enocarboxílico



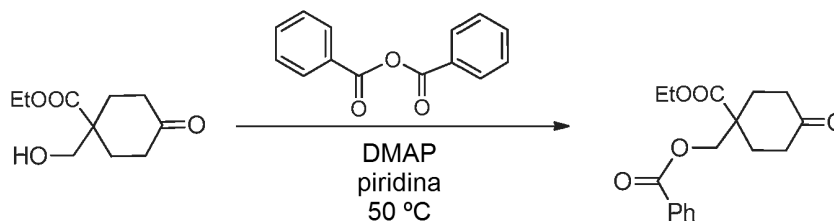
5

Etapa 1: Preparación de 1-(hidroximetil)-4-((trimetilsilil)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo

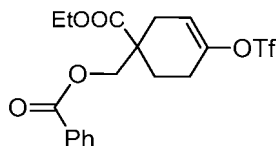
10 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del procedimiento general, usando 2-(hidroximetil)acrilato de etilo como reactivo.

Etapa 2**a: Preparación de 1-(hidroximetil)-4-oxociclohexanocarboxilato de etilo**

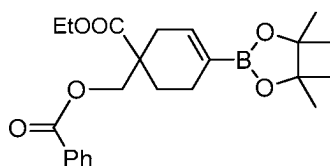
15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la Etapa 2 del procedimiento general, usando 1-(hidroximetil)-4-((trimetilsilil)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como reactivo. El producto se aisló en forma de un sólido con un 39% de rendimiento. EM: m/e 201,1 (M+H)⁺, 1,40 min (procedimiento 2). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,28 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,74 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,54 - 2,33 (m, 6H), 2,08 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 1,83 - 1,72 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).

20 b: Preparación de benzoato de (1-(etoxicarbonil)-4-oxociclohexil)metilo

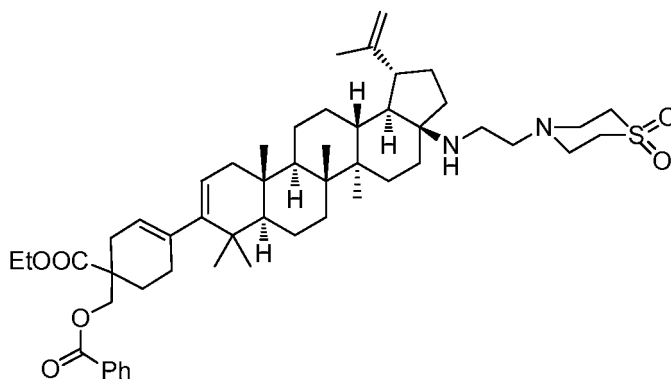
25 A una solución de 1-(hidroximetil)-4-oxociclohexanocarboxilato de etilo de la Etapa 2a (200 mg, 1 mmol) en piridina (5 ml) se añadió DMAP (24,4 mg, 0,2 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C y se añadió benzoico anhídrido (249 mg, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml), se lavó con NaHCO₃ (10 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20% en hexano para dar el producto deseado (288 mg, 95%) en forma de un aceite. EM: m/e 305,1 (M+H)⁺, 3,75 min (procedimiento 6). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,03 - 7,99 (m, 2H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,28 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,61 - 2,38 (m, 6H), 1,90 - 1,80 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3 H).

Etapas 3: Preparación de benzoato de (1-(etoxicarbonil)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-en-1-il)metilo

5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del procedimiento general, usando benzoato de (1-(etoxicarbonil)-4-oxociclohexil)metilo como reactivo. El producto se aisló en forma de un aceite con un 89% de rendimiento. EM: m/e 437,2 (M+H)⁺, 4,30 min (procedimiento 6). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,03 - 7,98 (m, 2H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 2H), 5,79 (td, J=3,3, 1,8 Hz, 1H), 4,47 - 4,38 (m, 2H), 4,21 (cd, J=7,2, 2,1 Hz, 2H), 2,91 - 2,83 (m, 1H), 2,58 - 2,27 (m, 4H), 1,94 (ddd, J=13,4, 8,5, 6,4 Hz, 1H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3 H). RMN ¹⁹F (376MHz, CLOROFORMO- d) δ -73,84 (s, 3F).

10 Etapas 4: Preparación de benzoato de (1-(etoxicarbonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-en-1-il)metilo

15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del procedimiento general, usando benzoato de (1-(etoxicarbonil)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-en-1-il)metilo como reactivo. El producto se aisló en forma de un aceite con un 90% de rendimiento. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,00 (dd, J= 8,3, 1,3 Hz, 2H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,56 - 6,52 (m, 1H), 4,45 - 4,36 (m, 2H), 4,17 (c, J=7,0 Hz, 2H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 2,28 - 2,19 (m, 3H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,91 - 1,83 (m, 1H), 1,27 (s, 12H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).

20 Etapas 5: Preparación de benzoato de (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)-1-(etoxicarbonil)ciclohex-3-en-1-il)metilo

25 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la Etapa 5 del procedimiento general, usando benzoato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,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 trifluorometanosulfonato y (1-(etoxicarbonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-en-1-il)metilo como reactivos a 85 °C. El producto se obtuvo en forma de una mezcla de diastereómeros, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM: m/e 857,6 (M+H)⁺, 2,97 min (procedimiento 4).

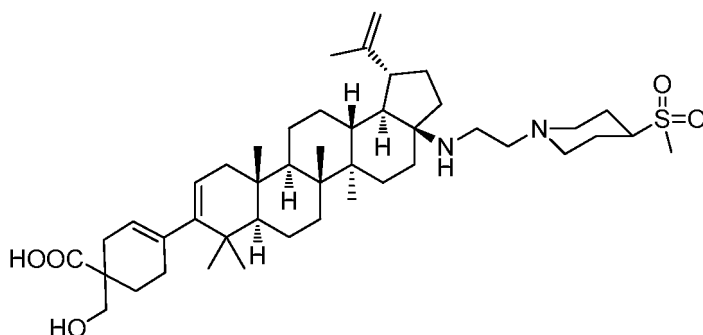
30 **Etapas 6:** El ácido 4-((1 R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11 bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(hidroximetil)ciclohex-3-enocarboxílico se preparó según el procedimiento descrito en la Etapa 6 del procedimiento general, usando benzoato de (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)-1-

35 (etoxicarbonil)ciclohex-3-en-1-il)metilo como reactivo. El producto se obtuvo en forma de una mezcla de diastereómeros (sólido, 10% de rendimiento). EM: m/e 725,6 (M+H)⁺, 2,61 min (procedimiento 4). RMN ¹H (400 MHz,

CLOROFORMO-d δ 5,30 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,11 - 3,04 (m, 2H), 2,78 - 0,83 (m, 41H) 1,70 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,97 - 0,90 (m, 6H), 0,85 (s, 3H).

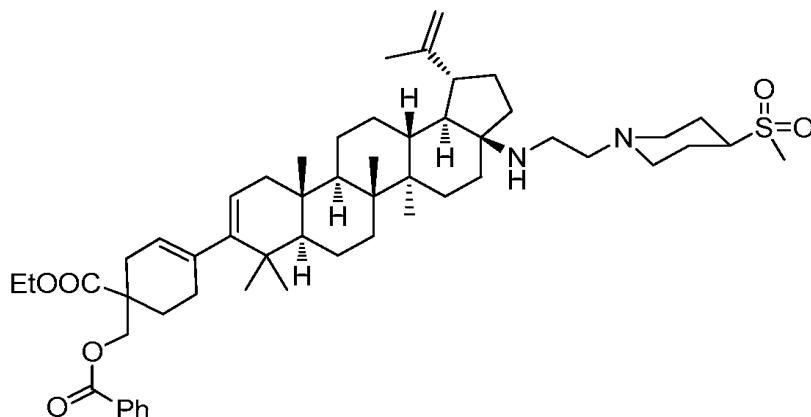
Ejemplo A13

- 5 **Preparación de ácido 1-(hidroximetil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil)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)ciclohex-3-enocarboxílico**



Etapas 1 - Etapa 4 - Análogas a lo descrito en el ejemplo A12.

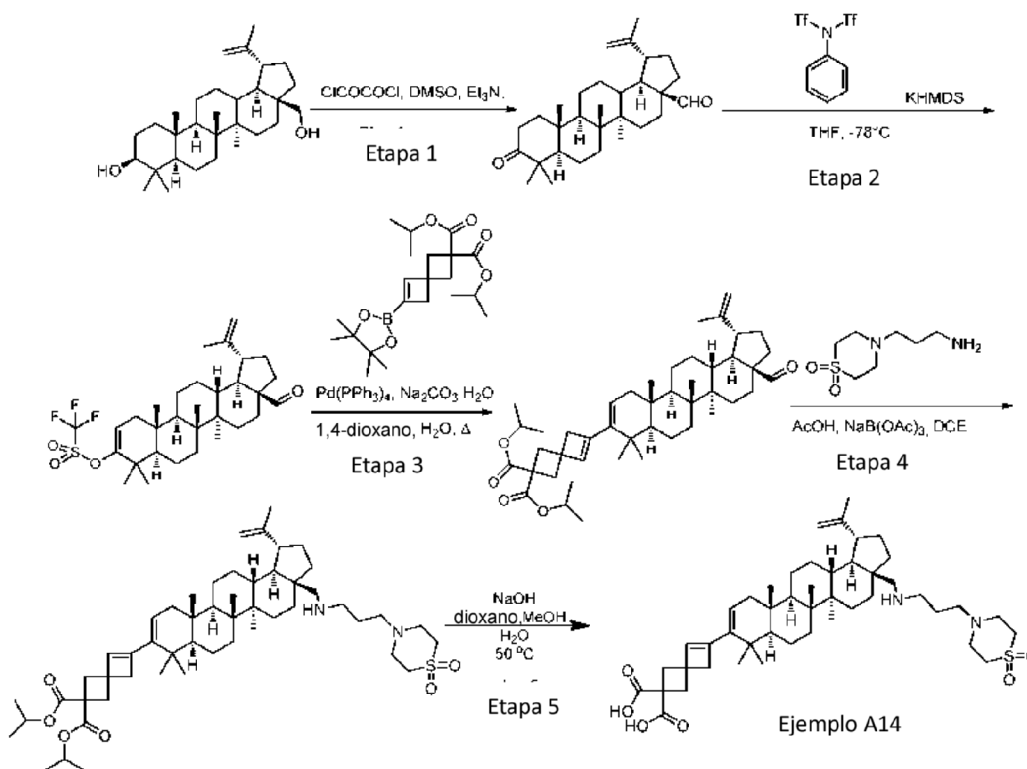
- 10 **Etapas 5: Preparación de benzoato de (1-(etoxicarbonil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-en-1-il)metilo**



- 15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la Etapa 5 del procedimiento general, usando (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil)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 trifluorometanosulfonato y benzoato de (1-(etoxicarbonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-en-1-il)metilo como reactivos. El producto se obtuvo en forma de una mezcla de diastereómeros. EM: m/e 885,6 (M+H)⁺, 2,80 min (procedimiento 4). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,01 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 2H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 5,35 (s, 1H), 5,19 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,49 - 4,38 (m, 2H), 4,21 - 4,14 (m, 2H), 3,11 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 2,87 - 2,77 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,72 - 2,53 (m, 4H), 2,51 - 2,41 (m, 2H), 2,27 - 0,78 (m, 33H), 1,69 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,07 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,97 - 0,90 (m, 6H), 0,85 (s, 3H).
- 25 **Etapas 6:** El ácido 1-(hidroximetil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil)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)ciclohex-3-enocarboxílico se preparó según el procedimiento descrito en la Etapa 6 del procedimiento general, usando benzoato de (1-(etoxicarbonil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil)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)ciclohex-3-en-1-il)metilo como reactivo. El producto se obtuvo en forma de una mezcla de diastereómeros (sólido, 47% de rendimiento). EM: m/e 753,5 (M+H)⁺, 2,32 min (procedimiento 4). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,31 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,17 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 2,93 - 2,66 (m, 5H), 2,85 (s, 3H), 2,62 - 2,49 (m, 2H), 2,27 - 0,82 (m, 33H), 1,69 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,97 - 0,90 (m, 6H), 0,86 (s, 3H).
- 30

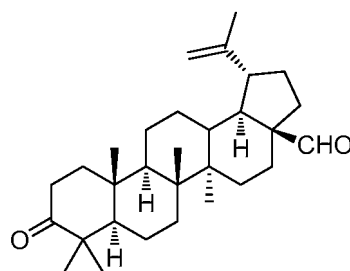
Ejemplo A14

Preparación de ácido 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((3-(1,1-dioxidotiormolino)propil) amino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)spiro[3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxílico



5

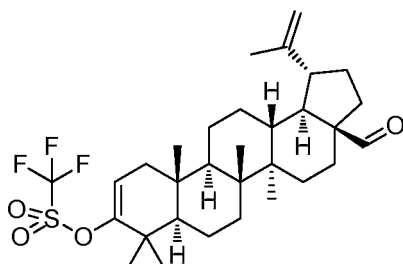
Etapa 1: Preparación de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-9-oxo-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carbaldehído



10 a una solución 2 M de cloruro de oxalilo (47,0 ml, 94 mmol) en CH_2Cl_2 , se añadió una solución de DMSO (13,7 ml, 192 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) gota a gota a -15°C . Después de 5 min, se añadió una solución de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13bR)-3a-(hidroximetil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ol (4,43 g, 10,01 mmol) en una mezcla de DMSO (30 ml) y CH_2Cl_2 (50 ml) se añadió a -15°C . Se añadió trietilamina (56 ml) 15 minutos después, y la agitación se continuó durante otros 10 min. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (100 ml), y la mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 (70 ml X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml X 3), se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y hexanos, para dar el producto en forma de un sólido (3,3 g 75%). CLEM: m/e 461,15 (M+Na)⁺, 2,91 min (procedimiento 2).

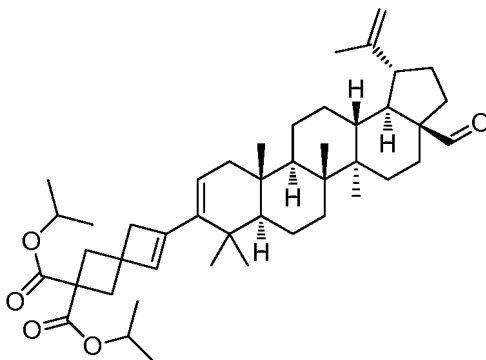
15

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



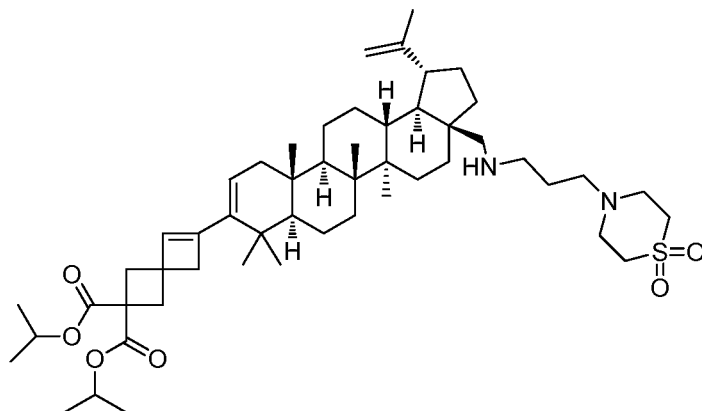
- 5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el procedimiento 1 para la preparación de intermedio 1, Etapa 5, usando (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-9-oxo-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carbaldehído como material de partida. (rendimiento 71%). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,69 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,58 (dd, J=6,7, 2,1 Hz, 1H), 4,89 - 4,54 (m, 2H), 2,90 (td, J=11,0, 5,8 Hz, 1H), 2,28 - 2,00 (m, 3H), 2,00 - 1,64 (m, 7H), 1,60 - 1,55 (m, 3H), 1,53 - 1,18 (m, 11H), 1,14 (s, 3H), 1,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 1,03 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,93 (s, 3H)

Etapa 3: Preparación de 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-formil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)spiro [3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxilato de diisopropilo



- 15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1, Etapa 1 anteriormente descrito, usando trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-formil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-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 como el reactivo (83% de rendimiento). EM: m/e 687,5 (M+H)⁺, 4,16 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 9,68 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,51 (dd, J=6,1, 1,9 Hz, 1H), 5,16 - 4,97 (m, 2H), 4,77 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,64 (s, 1H), 2,89 (td, J = 11,1, 5,9 Hz, 1H), 2,74 - 2,66 (m, 4H), 2,61 - 2,49 (m, 2H), 2,21 - 2,01 (m, 3H), 1,96 - 1,18 (m, 33H), 1,17 (s, 3H), 1,05 (m, 4H), 0,98 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,81 (s, 3H)

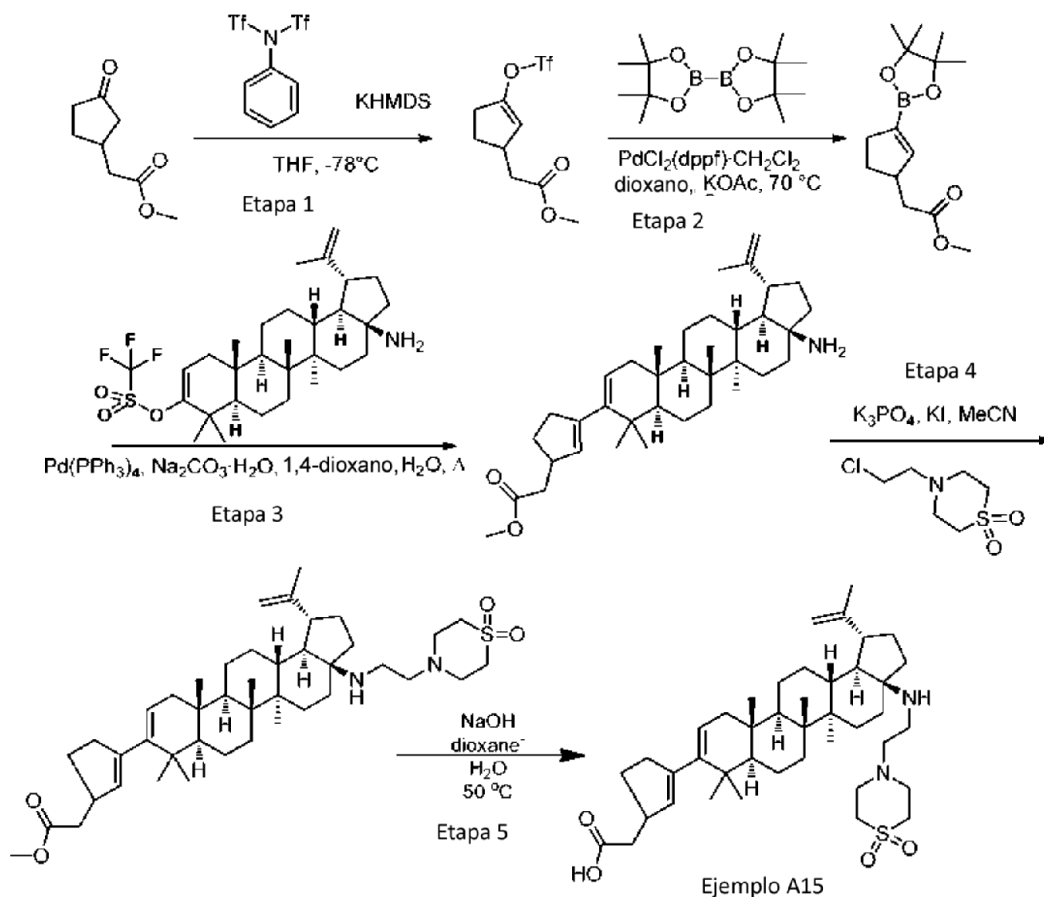
Etapa 4: Preparación de 6-(((1,1-dioxidotiormorfolino)propil)amino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)spiro[3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxilato de diisopropilo



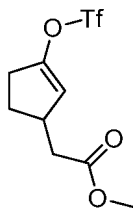
- 5 A una solución de 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-formil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)spiro[3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxilato de diisopropilo (100 mg, 0,146 mmol) de la Etapa 3 en DCE (2 ml) se añadió ácido acético (0,017 ml, 0,291 mmol) y 1,1-dióxido de 4-(3-aminopropil)tiomorfolina (56,0 mg, 0,291 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 h, a continuación, se añadió a la mezcla triacetoxiborohidruro sódico (154 mg, 0,728 mmol) y se agitó durante 24 horas. La mezcla se diluyó con 7 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano (3 x 7 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con Na₂SO₄. El agente desecante se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó con una columna de gel de sílice, eluyendo con mezcla de acetato de etilo y hexanos. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (90 mg, 71,6% de rendimiento). EM: m/e 863,9 (M+H)⁺, 3,03 min (procedimiento 2). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,85 (s, 1H), 5,54 - 5,43 (m, 1H), 5,14 - 4,96 (m, 2H), 4,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,12 - 2,90 (m, 9H), 2,83 - 2,63 (m, 7H), 2,63 - 2,50 (m, 4H), 2,42 (td, J=11,0, 5,8 Hz, 1H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 2,13 - 2,03 (m, 1H), 1,98 - 1,29 (m, 17H), 1,27 - 1,18 (m, 16H), 1,13 (s, 3H), 1,09 - 1,00 (m, 10H), 0,97 (s, 3H), 0,84 - 0,75 (m, 3H).
- 10
- 15 **Etapa 5:** A una solución de 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((3-(1,1-dioxidotiomorfolino)propil)amino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)spiro[3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxilato de diisopropilo (90 mg, 0,104 mmol) en dioxano (3 ml) y MeOH (2 ml) se añadió NaOH 1 N (2 ml, 2 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando el procedimiento 14. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron para dar el ácido 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11 aS,11 bR,13aR,13bR)-3a-(((3-(1,1-dioxidotiomorfolino)propil)amino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)spiro[3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxílico en forma de un sólido de color blanco (2 mg, 2,46%). EM: m/e 779,5 (M+H)⁺, 2,31 min (procedimiento 2). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,02 (s, 1H), 5,48 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,12 (d, J= 4,8 Hz, 5H), 3,01 (s a, 4H), 2,91 (s a, 5H), 2,72 - 2,64 (m, 1H), 2,57-2,49 (m 6H), 2,17 - 1,96 (m, 2H), 1,82 (d, J= 5,8 Hz, 5H), 1,67 (m, 8H), 1,53 - 1,17 (m, 12H), 1,13 (s, 3H), 1,05 (m, 6H), 0,97 (s, 3H), 0,78 (s, 3H).
- 20
- 25

Ejemplo A15

- 30 **Preparación de ácido 2-(3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)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)ciclopent-3-en-1-il)acético**

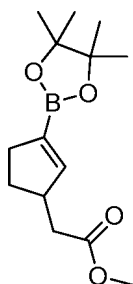


Etapa 1: Preparación de 2-(3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclopent-3-en-1-il) acetato de metilo



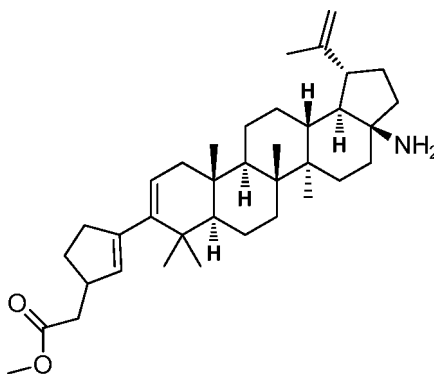
- 5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el procedimiento 2 para la preparación de intermedio 1, Etapa 6, usando 2-(3-oxociclopentil) acetato de metilo como el reactivo. (rendimiento 50,1%). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,66 (c, $J = 2,1$ Hz, 1H), 3,73 (s a, 3H), 3,29 - 3,13 (m, 1H), 2,95 - 2,78 (m, 1H), 2,67 - 2,57 (m, 2H), 2,49-2,40 (m, 1H), 2,40-2,28 (m, 1H), 1,77 - 1,63 (m, 1H). RMN ^{19}F (376MHz, CLOROFORMO-d) δ -73,53 (s, 3F).

Etapa 2: Preparación de 2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopent-2-en-1-il) acetato de metilo



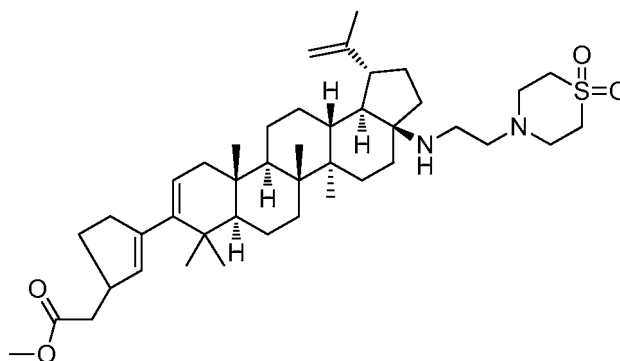
El compuesto del título se preparó según el procedimiento para la preparación de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)spiro[3.3]hept-5-eno-2-carboxilato de metilo, Etapa 2 anteriormente descrito, usando 2-(3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclopent-3-en-1-il) acetato de metilo como el reactivo. (rendimiento 65,0 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,44 (c, J= 2,0 Hz, 1H), 3,72 - 3,62 (m, 3H), 3,24 - 3,09 (m, 1H), 2,77 - 2,65 (m, 1H), 2,49 - 2,38 (m, 1H), 2,38 - 2,24 (m, 1H), 2,21 - 2,09 (m, 2H), 1,52 - 1,38 (m, 1H), 1,29 (s, 12H).

Etapa 3: Preparación de 2-(3-((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)ciclopent-2-en-1-il)acetato de metilo



El compuesto del título se preparó como una mezcla de diastereómeros con un 55,7% de rendimiento según el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1, Etapa 1 anteriormente descrito, usando trifluorometanosulfonato de (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-ilo y 2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopent-2-en-1-il)acetato de metilo como el reactivo. EM: m/e 531.5 (M-16)⁺, 2,69 min (procedimiento 3). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,54 (s, 1H), 5,50 - 5,44 (m, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,14 (t, J=7,0 Hz, 1H), 2,81 - 2,61 (m, 1H), 2,59 - 2,27 (m, 5H), 2,16 - 1,96 (m, 4H), 1,79 - 1,18 (m, 20H), 1,09-1,02 (m, 11H), 0,96 (s, 3H), 0,85 (s, 3H).

Etapa 4: Preparación de 2-(3-((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)ciclopent-2-en-1-il)acetato de metilo



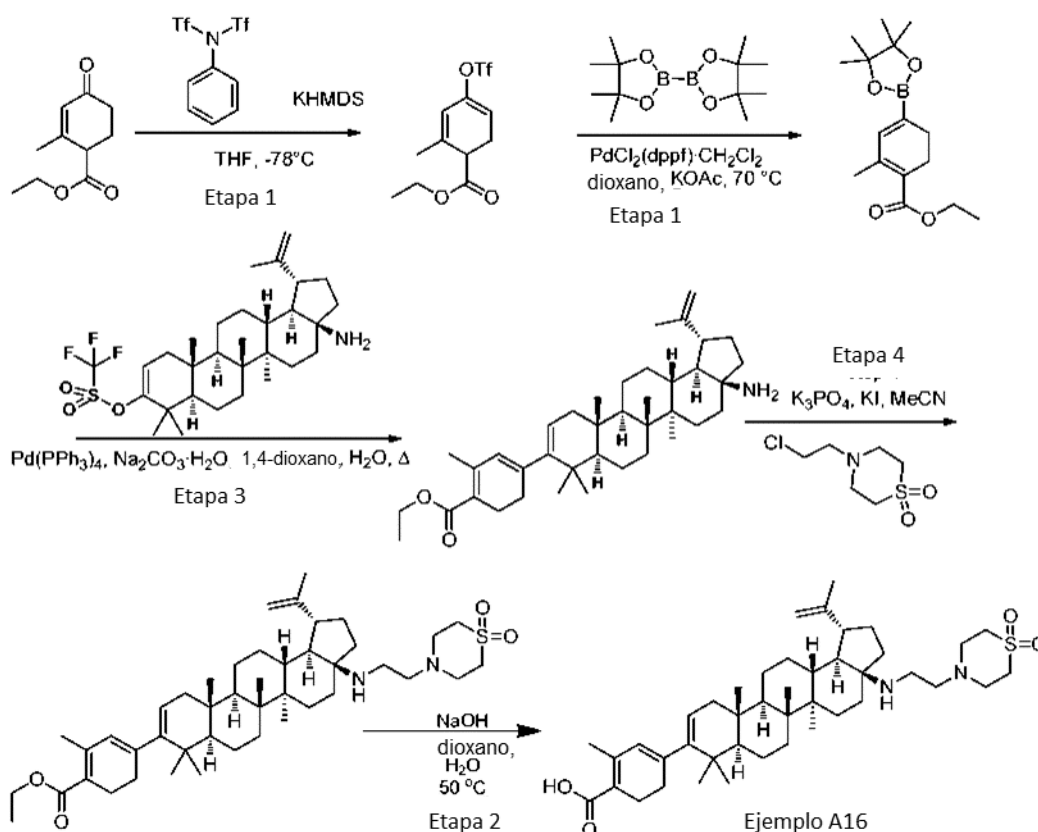
El compuesto del título se preparó según el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 2 anteriormente descrito, usando 2-(3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclopent-2-en-1-il)acetato de metilo como reactivo. El producto se aisló en forma de una mezcla de diastereómeros con rendimiento cuantitativo. EM: m/e 709,8 (M+H)⁺, 3,126 min (procedimiento 3). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,60 - 5,52 (m, 1H), 5,50-5,45 (m, 1H), 4,71 (s a, 1H), 4,59 (s a, 1H), 3,76 - 3,59 (m, 3H), 3,17 - 2,96 (m, 13H), 2,76 - 2,52 (m, 4H), 2,50 - 2,27 (m, 3H), 2,22 - 1,98 (m, 3H), 1,95 - 1,21 (m, 20H), 1,13 - 1,01 (m, 11H), 0,94 (s, 3H), 0,83 (s, 3H).

Etapa 5: El ácido 2-(3-((1 R,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)ciclopent-2-en-1-il)acético se preparó según el procedimiento para la preparación del Ejemplo 4, Etapa 3 anteriormente descrito, purificada mediante HPLC Prep con el procedimiento 8, usando 2-(3-((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-

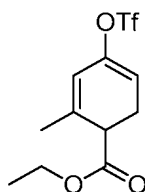
il)ciclo-pent-2-en-1-il)acetato de metilo como reactivo. El producto se obtuvo en forma de una mezcla de diastereómeros con un 3% de rendimiento. EM: m/e 695,8 (M+H)⁺, 2,542 min (procedimiento 3). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 5,68 - 5,54 (m, 1H), 5,51 - 5,38 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,22 - 3,00 (m, 9H), 2,98 - 2,69 (m, 5H), 2,65 - 2,31 (m, 2H), 2,31 - 2,18 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,97 - 1,83 (m, 9H), 1,77 - 1,68 (m, 3H), 1,66 - 1,22 (m, 12H), 1,17 (s, 3H), 1,09 (m, 2H), 1,02 (m, 6H), 0,87 (s, 3H).

Ejemplo A16

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

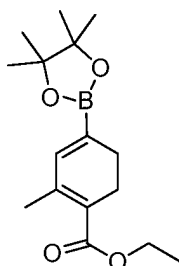


Etapa 1: Preparación de 2-metil-4-((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohexa-2,4-dienocarboxilato de etilo



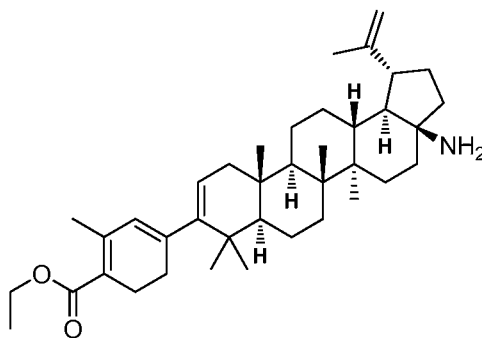
El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Procedimiento 2 para la preparación de Intermedio 1, Etapa 6, usando 2-metil-4-oxociclohex-2-enocarboxilato de etilo como reactivo. (rendimiento 62,7 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,93 (y, J = 1,3 Hz, 1H), 4,30 - 4,09 (m, 2H), 2,83 - 2,68 (m, 2H), 2,62 - 2,43 (m, 2H), 2,18 (t, J = 1,9 Hz, 3 H), 1,37 - 1,20 (m, 3H). RMN ¹⁹F (376MHz, CLOROFORMO-d) δ -73,63 (s, 3F).

Etapa 2: Preparación de 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohexa-1,3-dienocarboxilato de etilo



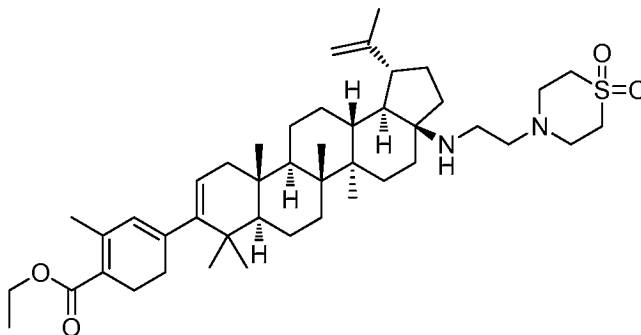
5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento para la preparación de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)spiro[3.3]hept-5-eno-2-carboxilato de metilo, Etapa 2 anteriormente descrito en la página 65-67, usando 2-metil-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohexa-2,4-dienocarboxilato de etilo como reactivo. (rendimiento 57,8 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,64 (y, J = 1,6 Hz, 1H), 4,28 - 4,15 (m, 2H), 2,46 - 2,32 (m, 2H), 2,29 - 2,19 (m, 2H), 2,18 (t, J = 1,8 Hz, 3 H), 1,38 - 1,25 (m, 15H).

Etapa 3: 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)-2-metilciclohexa-1,3-dienocarboxilato de etilo



10 El compuesto del título se preparó según el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1, Etapa 1 anteriormente descrito, usando trifluorometanosulfonato de (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, 11 a, 11 b, 12,13,13a, 13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo y 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohexa-1,3-dienocarboxilato de etilo como reactivos. EM: m/e 557.4 (M-16)+, 2,47 min (procedimiento 2). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,65 (s, 1H), 5,28 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,25 - 4,16 (m, 2H), 2,62 - 2,48 (m, 1H), 2,48 - 2,34 (m, 2H), 2,31 - 2,17 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,09 - 1,97 (m, 2H), 1,80 - 1,35 (m, 17H), 1,35 - 1,18 (m, 9H), 1,18 - 1,04 (m, 6H), 1,02 - 1,00 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

15 **Etapa 4: Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)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)-2-metilciclohexa-1,3-dienocarboxilato de etilo**



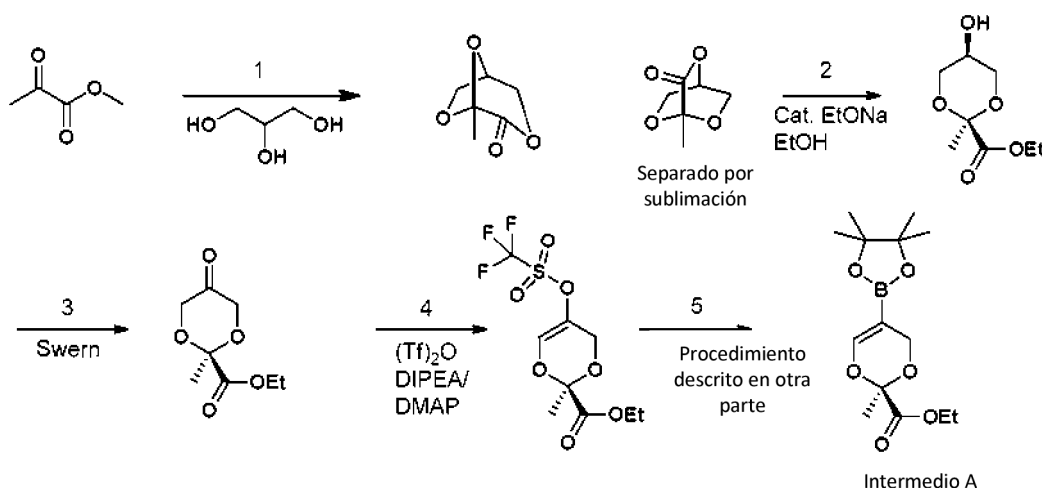
20 El compuesto del título se preparó según el método anteriormente descrito en la Etapa 2 para la preparación de ácido 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11 aS,11 bR, 13aR,13bR)-3a-(((3-(1,1-dioxidotiormorfolino)propil)amino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)spiro[3.3]hept-5-eno-2,2-dicarboxílico (ejemplo A14), usando 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-metilciclohexa-1,3-

dienocarboxilato de etilo como reactivo. (rendimiento cuantitativo). EM: m/e 735,8 (M+H)⁺, 3,41 min (procedimiento 3). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,65 (s, 1H), 5,28 (dd, J=6,0, 1,5 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,19 (c, J=7,1 Hz, 2H), 3,15 - 2,97 (m, 8H), 2,73 - 2,51 (m, 4H), 2,50-2,38 (m, 3H), 2,22 (c, J=8,3 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,06 - 1,18 (m, 25H), 1,11 - 1,04 (m, 6H), 1,00 (s, 3H), 0,98 - 0,95 (m, 6H), 0,88 (s, 3H).

- 5 **Etapa 5:** El ácido 4-((1 R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11 bR,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)-2-metilciclohexa-1,3-dienocarboxílico se preparó con un 5,46% de rendimiento según el procedimiento descrito anteriormente en la Etapa 3 para la preparación del Ejemplo 4, usando 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)-2-metilciclohexa-1,3-dienocarboxilato de etilo como reactivo. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa con el procedimiento 14 para proporcionar el compuesto del título con un 83% de rendimiento. EM: m/e 707,7 (M+H)⁺, 2,573 min (procedimiento 3). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,70 (s, 1H), 5,32 (s a, 1H), 4,78 (s a, 1H), 4,65 (s a, 1H), 3,29 - 3,00 (m, 9H), 2,94 - 2,63 (m, 4H), 2,53 - 2,42 (m, 2H), 2,35 - 2,24 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,15 - 2,01 (m, 6H), 2,01 - 1,81 (m, 4H), 1,72 (m, 3H), 1,67 - 1,17 (m, 15H), 1,04-0,96 (m, 9H), 0,91 (s, 3H).

Intermedio A

Preparación de (R)-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4H-1,3-dioxino-2-carboxilato de etilo



- 20 **Etapa 1: Preparación de 1-metil-2,5,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan-6-ona.** El procedimiento de Gelas y Tiallier [Carbohidrato Research, 30 (1973) 21-34] se usó para preparar una mezcla de 5-metil-3,6,8-trioxabicyclo[3.2.1]octan-4-ona y 1-metil-2,5,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan-6-ona. La separación adicional de la mezcla isomérica se llevó a cabo mediante sublimación al vacío del material gomoso mixto a 35 micrómetros Hg a una temperatura del baño de < 56 °C. El producto deseado, [2.2.2], más volátil y simétrico, condensó como un sólido duro (43%), el otro isómero asimétrico [3.2.1] permaneció en forma de una sustancia gomosa espesa en el recipiente (45%). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,80 - 4,77 (m, 1H), 4,14 (d, J= 1,5 Hz, 4H), 1,57 (s, 3H).

- 25 **Etapa 2: Preparación de 5-hidroxi-2-metil-1,3-dioxano-2-carboxilato de etilo.** Se preparó una solución de etóxido sódico disolviendo sodio metálico (0,05 g, 2,175 mmol) en etanol absoluto (15 ml). A esto, se añadió 1-metil-2,5,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan-6-ona (1,29 g, 8,95 mmol) de la Etapa 1 formando una solución transparente. La apertura de anillo se dejó proceder a TA durante 5 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de resina Dowex ácida (50W 8X-200, -equivalente con respecto a la cantidad de sodio usada) con agitación. La mezcla se filtró y se concentró a un jarabe 2,1 g (82%). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,32 (c, J= 7,1 Hz, 2H), 3,99 - 3,89 (m, 1H), 3,57 - 3,49 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

- 30 **Etapa 3: Preparación de 2-metil-5-oxo-1,3-dioxano-2-carboxilato de metilo.** A un disolvente DCM muy frío (-78 °C) DCM (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió una solución madre 2 M de cloruro de oxalilo (6,03 ml, 12,05 mmol), seguido por la adición lenta de dimetilsulfóxido (0,927 ml, 13,06 mmol). Una vez se detuvo el desprendimiento de gases, la agitación continuó durante 20 minutos formando una suspensión blanco nieve. Una solución del 5-hidroxi-2-metil-1,3-dioxano-2-carboxilato de etilo bruto (Etapa 2, 1,91 g, 10,04 mmol) en 5 ml de DCM se transfirió a la solución Swern fría durante un periodo de 2 minutos mediante una cánula. Se dejó que la reacción continuara a -78 °C durante 30 minutos, seguido de la adición lenta de trietilamina (3,36 ml, 24,10 mmol). La suspensión pálida resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos más, después a 4 °C (baño de hielo) durante 15 minutos. El Rx se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml), seguido de la extracción con DCM (5 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se evaporaron hasta un material oleoso (1,81 g, 96%). RMN

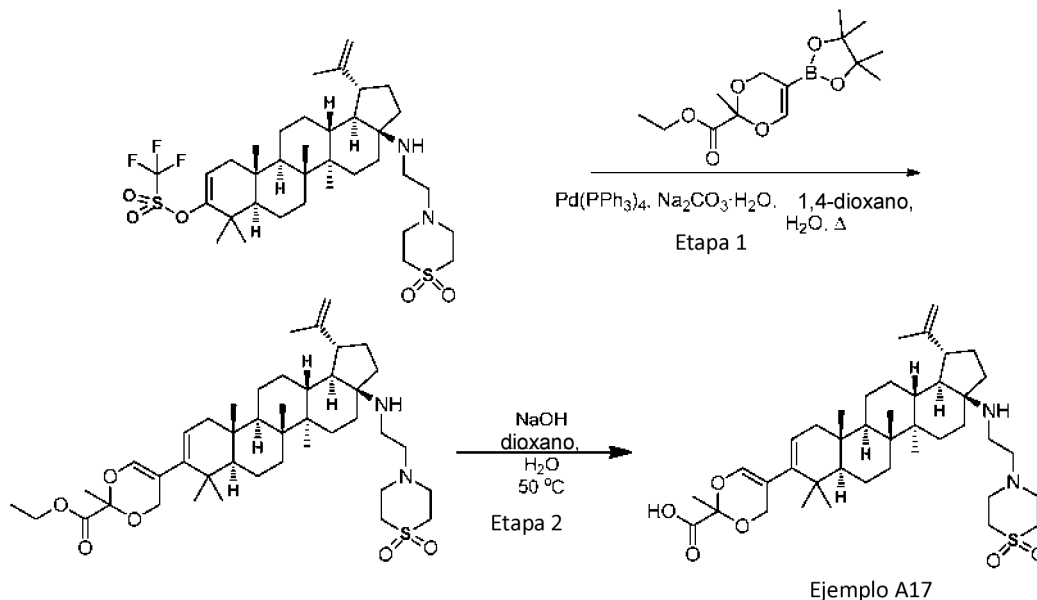
¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,45 - 4,37 (m, 2H), 4,31 (c, J=7,3 Hz, 2H), 4,33 - 4,26 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).

Etapa 4: Preparación de 2-metil-5-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-4H-1,3-dioxino-2-carboxilato de etilo. A una solución muy fría (-78 °C) de 2-metil-5-oxo-1,3-dioxano-2-carboxilato de etilo (350 mg, 1,860 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (250 mg, 2,046 mmol) en DCM (4 ml) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,356 ml, 2,046 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,344 ml, 2,046 mmol) formando una suspensión rojiza. La mezcla se agitó en un baño de hielo seco bajo atmósfera de nitrógeno de tal forma que se dejó que la temperatura del baño subiera hasta -15 °C durante un periodo de 4 horas. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con 20 ml de DCM formando una solución transparente, seguido de la adición de 20 ml de hexanos formando una suspensión clara. Se filtró rápidamente a través de un lecho corto (-1/2" (1,27 cm)) de gel de sílice (tipo H), se lavó con una mezcla 1:1 v/v de DCM y hexanos, el filtrado se recogió mediante concentración al vacío a temperatura por debajo de temperatura ambiente (-15 - 17 °C) para dar un semisólido. Solo se secó un corto plazo de tiempo hasta que se almacenó a -20 °C en el frigorífico, pasando a la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,93 (y, J = 1,6 Hz, 1H), 4,56 (dd, J=15,1, 1,5 Hz, 1H), 4,35 (dd, J=14,9, 1,9 Hz, 1H), 4,30 (c, J=7,2 Hz, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -72,61.

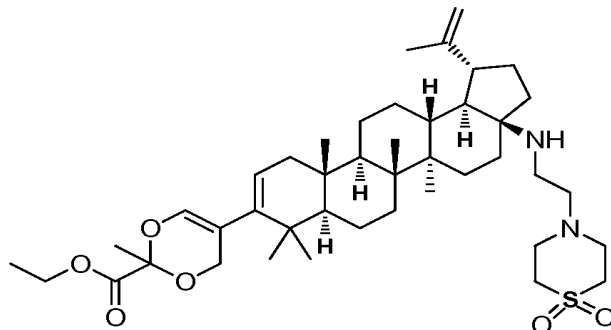
Etapa 5: A una muestra en bruto (Etapa 4) de 2-metil-5-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-4H-1,3-dioxino-2-carboxilato de etilo (68 mg, 0,212 mmol) se añadieron los reactivos: acetato de potasio (50,0 mg, 0,510 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (64,7 mg, 0,255 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) en diclorometano (8,67 mg, 10,62 μmol) y finalmente dioxano (2 ml). El recipiente de reacción se enfrió rápidamente a -78 °C, se purgó con nitrógeno 4 veces. La mezcla congelada se dejó calentar para dar una solución de color naranja brillante. Se sumergió en un baño de aceite a 60 °C durante 100 minutos. El matraz se retiró del baño de aceite, se enfrió a TA y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice, se lavó con una mezcla 1:1 de DCM y hexanos. Todos los disolventes volátiles se evaporaron a TA y el producto en bruto fue lo suficientemente puro para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,04 (y, J = 1,8 Hz, 1H), 4,45 - 4,39 (m, 1H), 4,30 (dd, J=15,7, 1,9 Hz, 1H), 4,31 - 4,24 (m, 2H), 1,64 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,27 (s, 12H).

Ejemplo A17

Preparación de ácido 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)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)-2-metil-4H-1,3-dioxino-2-carboxílico



Etapa 1: Preparación de 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)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)-2-metil-4H-1,3-dioxino-2-carboxilato de etilo



5

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 1 para la preparación del Ejemplo 1, usando trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)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-ilo y 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4H-1,3-dioxina-2-carboxilato de etilo como reactivos. El producto se aisló en forma de una mezcla de diastereómeros con un 13,3% de rendimiento. EM: m/e 741,55 (M+H)⁺, 2,72 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,35 - 6,30 (m, 1H), 5,36 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,42 (ddd, J = 15,4, 7,6, 1,4 Hz, 1H), 4,33 - 4,21 (m, 2H), 4,20 - 4,12 (m, 1H), 3,14 - 3,00 (m, 11H), 2,80 - 2,47 (m, 2H), 2,12 - 1,73 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,55 - 1,19 (m, 11H), 1,10 - 1,02 (m, 12H), 1,00 - 0,94 (m, 6H), 0,92 - 0,87 (m, 3H), 0,86 - 0,78 (m, 6H).

10

15

Etapa 2: El ácido 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)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)-2-metil-4H-1,3-dioxino-2-carboxílico se preparó según el método descrito en la etapa 3 para la preparación del Ejemplo 4 usando 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)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)-2-metil-4H-1,3-dioxino-2-carboxilato de etilo como reactivo. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep con el procedimiento 13 para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla de diastereómeros con un 17,8% de rendimiento. EM: m/e 713,8 (M+H)⁺, 2,41 min (procedimiento 3). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,41 - 6,27 (m, 1H), 5,41 - 5,29 (m, 1H), 4,79 - 4,70 (m, 1H), 4,67 - 4,61 (m, 1H), 4,54 - 4,39 (m, 1H), 4,29 - 4,12 (m, 1H), 3,14 (s a, 13H), 2,39 - 1,81 (m, 15H), 1,71 (s, 3H), 1,65-1,2 (m, 10H), 1,11 (s a, 3H), 1,01 (s a, 6H), 0,90 (s a, 3H), 0,83 (s a, 3H).

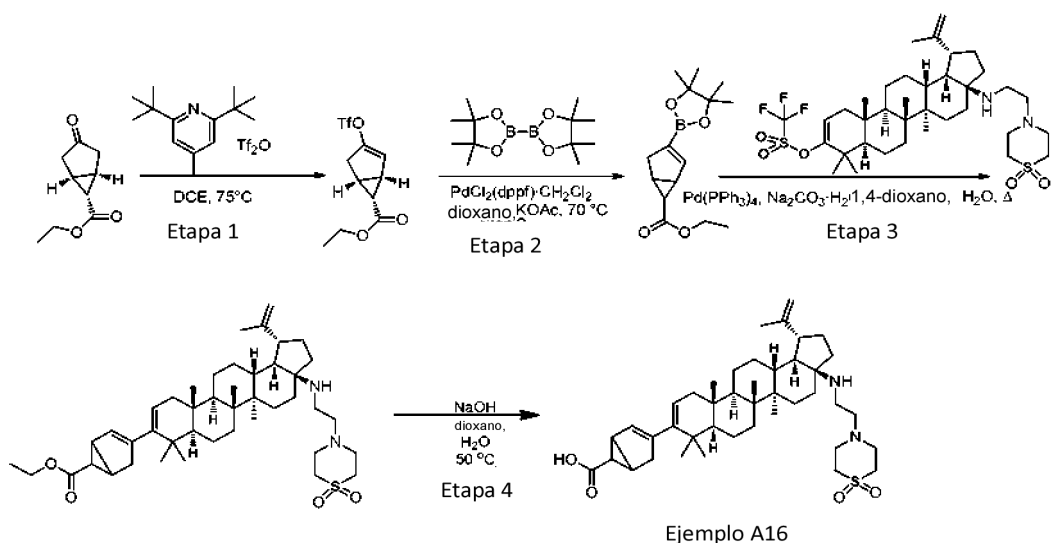
20

25

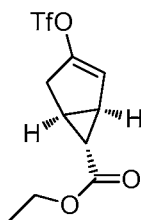
Ejemplo A18

Preparación de ácido 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxílico

30

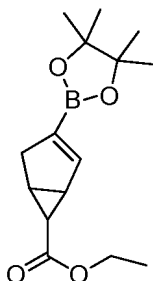


Etapa 1: Preparación de (1S,5S,6R)-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxilato de etilo



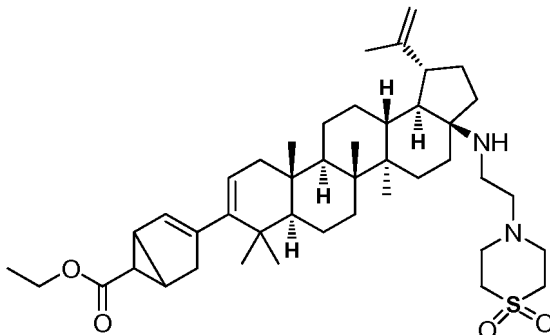
- 5 El compuesto del título se preparó con un 34,5% de rendimiento según el procedimiento descrito en el documento WO 2012/003497, usando (±)-(1R,5S,6R)-etil 3-oxobiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato (fragmento racémico a menos que se indique otra cosa) como reactivo. Y el (±)-(1R,5S,6R)-3-oxobiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato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

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



- 15 El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo según el método descrito en la etapa 2 para la preparación de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)spiro[3.3]hept-5-eno-2-carboxilato de etilo, usando (±)-(1S,5S,6R)-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxilato de etilo como reactivo. RMN ¹H (500MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,67 (c, J= 2,0 Hz, 1H), 4,27 - 3,98 (m, 2H), 2,89 - 2,72 (m, 1H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 2,54 - 2,41 (m, 1H), 2,28 (td, J=6,2, 3,3 Hz, 1H), 1,33 - 1,15 (m, 16H).
- 20

Etapa 3: Preparación de 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxilato de etilo



5

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 1 para la preparación del Ejemplo 1, usando trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)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-ilo y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)biciclo[3.1.0]hex-2-eno 6-carboxilato de etilo como reactivos. El compuesto del título se obtuvo en forma de una mezcla de diastereómeros con un 54 % de rendimiento. EM: m/e 721,55 (M+H)⁺, 2,901 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,81 (dd, J= 6,3, 1,5 Hz, 1H), 5,50 - 5,37 (m, 1H), 4,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,19 - 4,05 (m, 3H), 3,11 - 3,00 (m, 7H), 2,97 - 2,82 (m, 1H), 2,74 - 2,43 (m, 6H), 2,17 (td, J=6,6, 3,1 Hz, 1H), 2,09 - 2,01 (m, 2H), 2,00 - 1,73 (m, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,66 - 1,18 (m, 20H), 1,16 - 1,01 (m, 11H), 0,97 (m, 3H), 0,83 (m, 3H).

10

15

Etapa 4: El ácido 3-((1 R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11 bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxílico se preparó según el método descrito en la etapa 3 para la preparación del Ejemplo 4 usando 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxilato de etilo como reactivo. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep con el procedimiento 13 para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla de diastereómeros con un 43,1% de rendimiento. EM: m/e 693,55 (M+H)⁺, 2,649 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,86 (s, 1H), 5,43 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,20 - 3,01 (m, 8H), 3,00 - 2,81 (m, 3H), 2,78 - 2,56 (m, 5H), 2,51 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 2,24 - 1,74 (m, 12H), 1,71 (s, 3H), 1,65 - 1,19 (m, 9H), 1,15 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,07 - 1,02 (m, 2H), 1,02 - 0,99 (m, 6H), 0,80 (s, 3H).

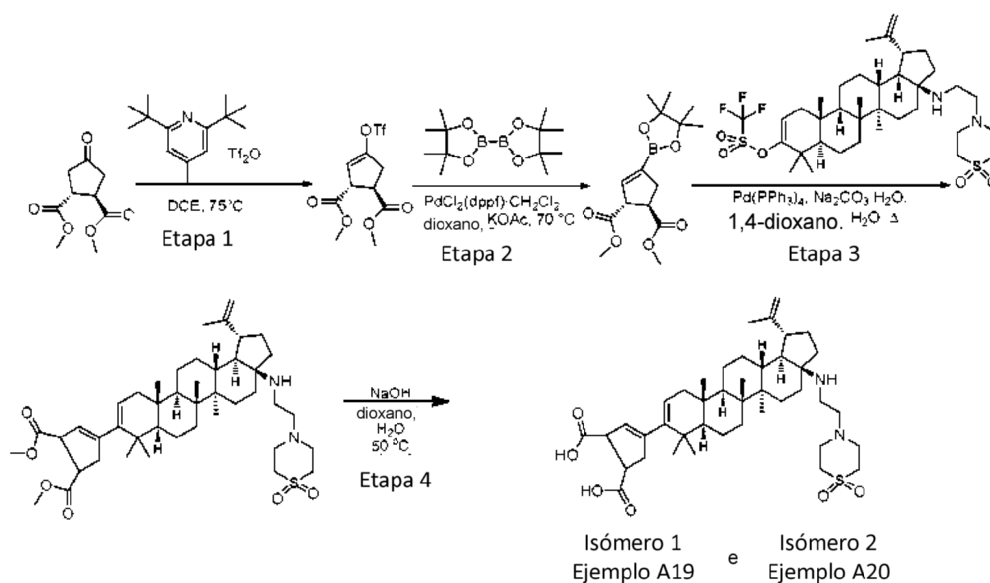
20

25

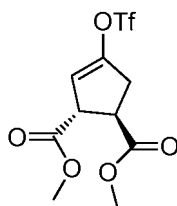
Ejemplos A19 y A20

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)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)ciclopent-3-eno-1,2-dicarboxílico, Isómero 1 e Isómero 2.

30

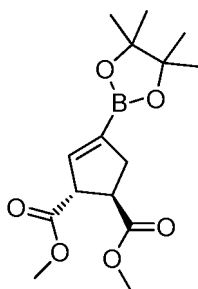


Etapa 1: Preparación de 4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclopent-3-eno-1,2-dicarboxilato de dimetilo



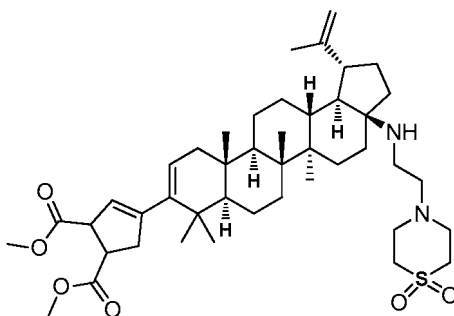
5 El compuesto del título se preparó con un 72,3% de rendimiento según el procedimiento descrito en el documento WO 2012/003497, usando el éster dimetilico del ácido 4-oxo-ciclopentano-trans-1,2-dicarboxílico, como reactivo. EM: m/e 301,05 (M+H)⁺, 2,689 min (método 8)
 RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,71 (c, J= 2,1 Hz, 1H), 4,08 - 3,98 (m, 1H), 3,78 (d, J= 1,7 Hz, 6H), 3,73 - 3,67 (m, 1H), 3,06 - 2,91 (m, 2H). RMN ¹⁹F (376MHz, CLOROFORMO-d) δ -73,3 (s, 3F).

10 **Etapa 2: Preparación de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopent-3-eno-trans-1,2-dicarboxilato de dimetilo**



15 El compuesto del título se preparó con un 56,8% de rendimiento según el método descrito en la etapa 2 para la preparación de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)spiro[3.3]hept-5-eno-2-carboxilato de metilo, usando 4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclopent-3-eno-trans-1,2-dicarboxilato de dimetilo como reactivo. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,36 (c, J= 2,3 Hz, 1H), 4,13 - 4,04 (m, 1H), 3,69 (d, J= 2,5 Hz, 6H), 3,59 - 3,47 (m, 1H), 3,04 - 2,85 (m, 1H), 2,72 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 1,36 - 1,15 (m, 12H).

20 **Etapa 3: Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)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)ciclopent-3-eno-1,2-dicarboxilato de dimetilo**



El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 1 para la preparación del Ejemplo 1, usando trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-

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-ilo y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopent-3-eno- trans-1,2-dicarboxilato de dimetilo como reactivos. El compuesto del título se obtuvo en forma de una mezcla de diastereómeros con un 72,7% de rendimiento. EM: m/e 753,6 (M+H)⁺, 2,96 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,55 (s, 1H), 5,53 - 5,49 (m, 1H), 4,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,05 - 3,99 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 6H), 3,57 - 3,46 (m, 1H), 3,14 - 3,00 (m, 8H), 2,98
10 - 2,41 (m, 7H), 2,08 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 2,00 - 1,71 (m, 5H), 1,69 (s, 3H), 1,66 - 1,29 (m, 13H), 1,13 - 1,00 (m, 13H), 0,96 (s, 3H), 0,87 - 0,81 (m, 3H).

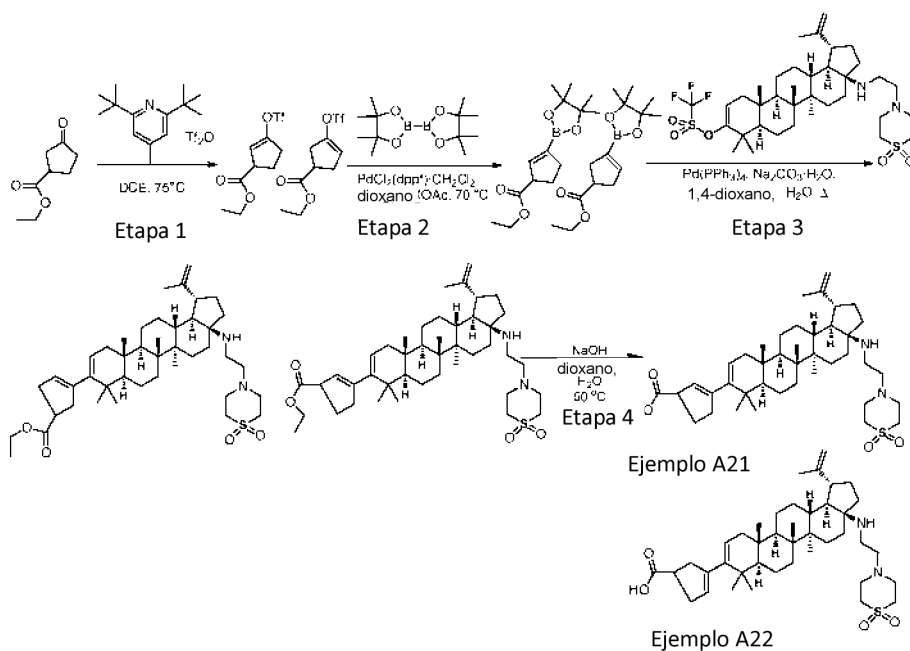
Etapla 4: Los compuestos del título se prepararon según el método descrito en la etapa 3 para la preparación del Ejemplo 4, usando 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclopent-3-eno-trans-1,2-dicarboxilato de dimetilo como reactivo. Los isómeros se purificaron y se aislaron mediante HPLC Prep con el procedimiento 13:

Ejemplo A19: Isómero 1: (2,2% de rendimiento), EM: m/e 725,55 (M+H)⁺, 2,534 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,66 (s a, 1H), 5,44 (s a, 1H), 4,76 - 4,70 (m, 1H), 4,68 (s a, 1H), 3,70 (s a, 1H), 3,23 - 3,04 (m, 9H), 2,98 (s a, 2H), 2,91-2,76 (m, 4H), 2,66 (s a, 1H), 2,00 - 1,78 (m, 7H), 1,71 (s, 3H), 1,66 - 1,38 (m, 11H), 1,29 (d, J= 6,8 Hz, 4H), 1,16 (s a, 3H), 1,10 (s a, 3H), 1,02 (s a, 3H), 0,99 (s a, 3H), 0,86 (s a, 3H).

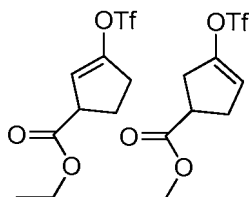
Ejemplo A20: Isómero 2: (5% de rendimiento), EM: m/e 725,55 (M+H)⁺, 2,517 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz, DICLOROMETANO-d₂) δ 5,76 (s a, 1H), 5,55 (s a, 1H), 4,75 (s a, 1H), 4,68 (s a, 1H), 3,72 - 3,59 (m, 1H), 3,25 - 2,98 (m, 11H), 2,91 (s a, 4H), 2,62 (s a, 1H), 2,17 - 1,86 (m, 8H), 1,71 (s, 3H), 1,68 - 1,24 (m, 14H), 1,22 (s, 3H), 1,14 - 1,07 (m, 6H), 1,04 (s a, 3H), 0,88 (s a, 3H).

25 Ejemplo A21 y Ejemplo A22

Preparación de ácido 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)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)ciclopent-2-enocarboxílico y
30 ácido 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)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)ciclopent-3-enocarboxílico

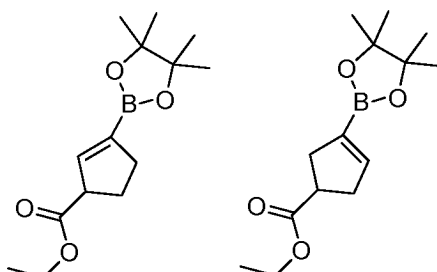


Etapa 1: Preparación de 3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclopent-2-enocarboxilato and etil 3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclopent-3-enocarboxilto de etilo



- 5 Los compuestos del título se prepararon según el procedimiento descrito en el documento WO 2012/003497, usando 3-oxociclopentanocarboxilato de etilo, como reactivo. El producto se obtuvo en forma de una mezcla de dos isómeros con un 84% de rendimiento. EM: m/e 289,08 (M+H)⁺, 2,20 min (procedimiento 3). 3-(((Trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclopent-2-enocarboxilto de etilo: RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,72 (c, J= 2,1 Hz, 1H), 4,27 - 4,05 (m, 2H), 3,67 - 3,56 (m, 1H), 2,78 - 2,71 (m, 2H), 2,43 - 2,17 (m, 2H), 1,36 - 1,18 (m, 3H). 3-(((Trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclopent-3-enocarboxilto de etilo: RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,60 (quin, J= 2,3 Hz, 1H), 4,20 - 4,04 (m, 2H), 3,35 - 3,21 (m, 1H), 3,06 - 2,93 (m, 1H), 2,88 - 2,79 (m, 1H), 2,71 - 2,57 (m, 2H), 1,31 - 1,20 (m, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -73,3 (s, 3F) para ambas estructuras.

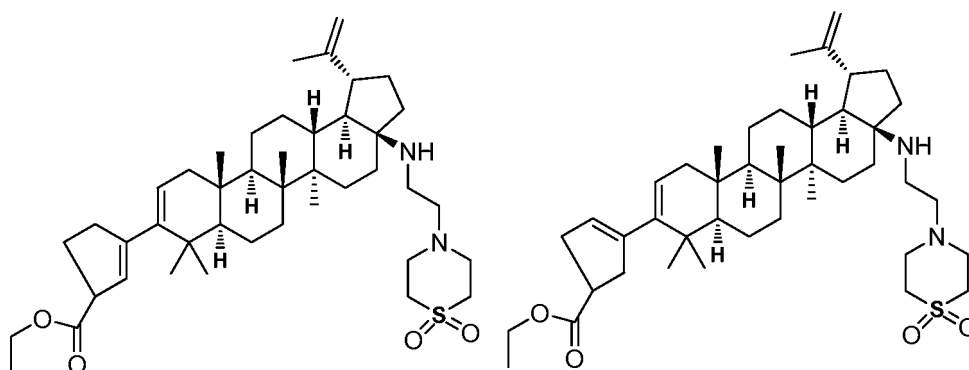
Etapa 2: Preparación de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopent-2-enocarboxilato and etil 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopent-3-enocarboxilto de etilo



- 15 Los compuestos del título se prepararon según el procedimiento descrito en la etapa 2 para la preparación de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)spiro[3.3]hept-5-eno-2-carboxilato de metilo, usando la mezcla de 3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclopent-2-enocarboxilto de etilo y 3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclopent-3-enocarboxilto de etilo como reactivo. El producto se obtuvo en forma de una mezcla de dos isómeros con un 69,9 % de rendimiento. 3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopent-2-enocarboxilto de etilo: RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,53 - 6,37 (m, 1H), 4,24 - 4,04 (m, 2H), 3,75 - 3,55 (m, 1H), 2,69 - 2,56 (m, 1H), 2,52 - 2,40 (m, 1H), 2,28 - 2,06 (m, 2H), 1,33 - 1,19 (m, 15H). 3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopent-3-enocarboxilto
- 20

de etilo: RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 6,53 - 6,34 (m, 1H), 4,24 - 4,04 (m, 2H), 3,13 (tt, J = 9,3, 7,3 Hz, 1H), 2,91 - 2,68 (m, 4H), 1,32 - 1,24 (m, 15H).

Etapa 3: Preparación de 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)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)ciclopent-2-enocarboxilto de etilo y 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)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)ciclopent-3-enocarboxilto de etilo



Los compuestos del título se prepararon según el método descrito en la etapa 1 para la preparación del Ejemplo 1, usando trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)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-ilo y la mezcla de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopent-2-enocarboxilto de etilo y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopent-3-enocarboxilto de etilo como reactivos. El producto se obtuvo en forma de una mezcla de dos isómeros con un 77 % de rendimiento. EM: m/e 709,65 (M+H)⁺, 2,961 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,71 - 5,32 (m, 2H), 4,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,23 - 4,09 (m, 2H), 3,71 - 2,08 (m, 19H), 2,00 - 1,73 (m, 4H), 1,71 (s, 3H), 1,67 - 1,18 (m, 18H), 1,14 - 1,04 (m, 11H), 1,00 - 0,95 (m, 3H), 0,89 - 0,83 (m, 3H).

Etapa 4: Los compuestos del título se prepararon según el método descrito en la etapa 3 para la preparación del Ejemplo 4, usando la mezcla de 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)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)ciclopent-2-enocarboxilto de etilo y 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)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)ciclopent-3-enocarboxilto de etilo como reactivo. Los productos se purificaron y se aislaron mediante HPLC preparativa con el procedimiento 13 para proporcionar dos productos isoméricos:

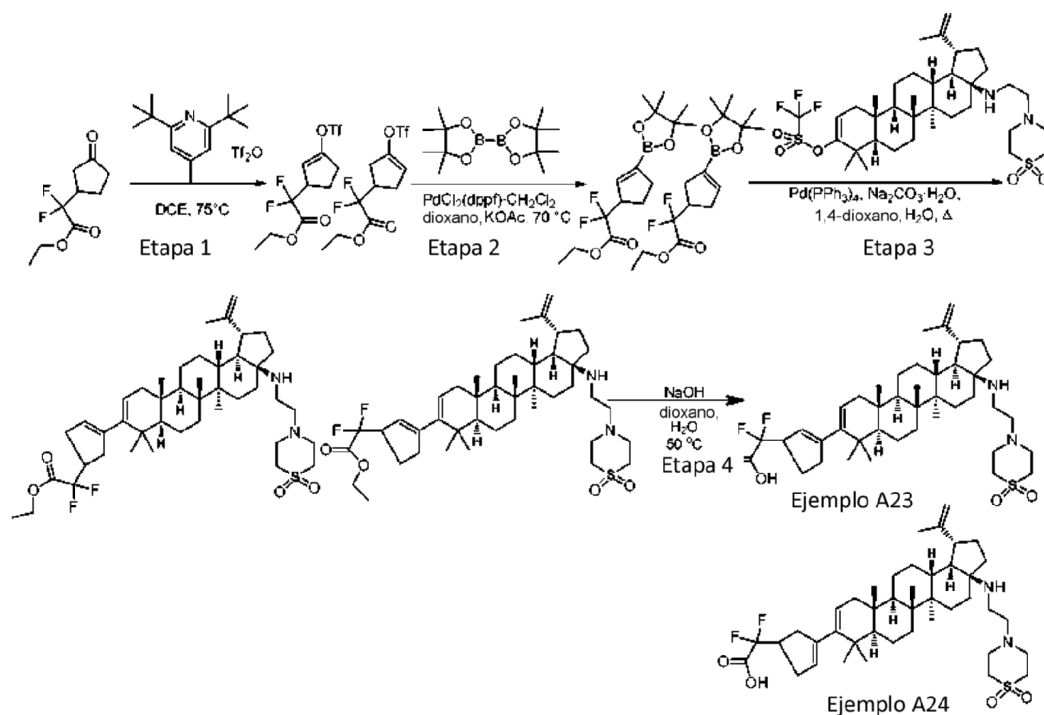
Ejemplo A21: Ácido 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclopent-2-enocarboxílico: (1,7% de rendimiento), EM: m/e 681,55 (M+H)⁺, 2,63 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,71 - 5,44 (m, 2H), 4,73 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,67 (s a, 1H), 3,19 - 3,01 (m, 8H), 2,88 - 2,47 (m, 7H), 2,24 - 2,06 (m, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,50 - 1,21 (m, 16H), 1,16 - 1,03 (m, 14H), 0,99 (s, 3H), 0,90 (s a, 3H).

Ejemplo A22: Ácido 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)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)ciclopent-3-enocarboxílico: (rendimiento 2,1%). EM: m/e 681,55 (M+H)⁺, 2,65 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,68 - 5,44 (m, 2H), 4,78 - 4,69 (m, 1H), 4,65 - 4,57 (m, 1H), 3,09 (m, 8H), 2,95 - 2,42 (m, 8H), 2,30-1,77 (m, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,67 - 1,20 (m, 17H), 1,17 - 1,02 (m, 13H), 1,00 - 0,97 (m, 3H), 0,87 (s, 3H).

Ejemplo A23 y Ejemplo A24

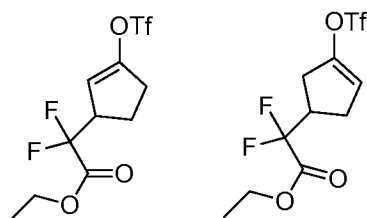
Preparación de ácido 2-(3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclopent-2-en-1-il)-2,2-difluoroacético y ácido 2-(3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxid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



Etapa 1: Preparación de 2,2-difluoro-2-(3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclopent-2-en-1-il)acetato de etilo y 2,2-difluoro-2-(3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclopent-3-en-1-il)acetato de etilo

5

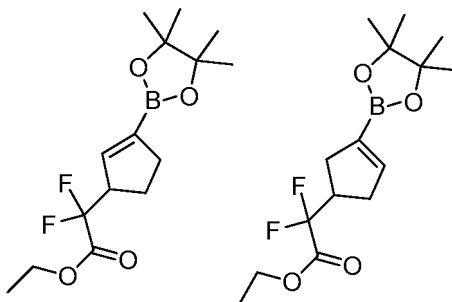


Los compuestos del título se prepararon según el procedimiento descrito en el documento WO 2012/003497, usando 2,2-difluoro-2-(3-oxociclopentil)acetato de etilo (preparado como se describe a continuación) como reactivo. El producto se obtuvo en forma de una mezcla de isómeros con un 36,6% de rendimiento. Isómero 1: 2,2-Difluoro-2-(3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclopent-2-en-1-il)acetato de etilo: RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,71 - 5,55 (m, 1H), 4,48 - 4,26 (m, 2H), 3,66 - 3,43 (m, 1H), 2,66 - 2,57 (m, 2H), 2,32 - 2,13 (m, 2H), 1,41 - 1,34 (m, 3H). Isómero 2: 2,2-Difluoro-2-(3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclopent-3-en-1-il)acetato de etilo: RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,72 - 5,56 (m, 1H), 4,49 - 4,28 (m, 2H), 3,32 - 3,09 (m, 1H), 2,92 - 2,62 (m, 4H), 1,43 - 1,26 (m, 3H). RMN ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -71,69 - -75,04 (m, 3F), -108,53 - -114,83 (m, 2F) para ambas estructuras.

El procedimiento de Kumadaki et. al. [Journal of Fluorine Chemistry 125 (2004) 509-515] se adaptó a la preparación de 2,2-difluoro-2-(3-oxociclopentil)acetato de etilo. En un tubo reprecintable de pared gruesa se introdujo ciclopent-2-enona (190 mg, 2,314 mmol) y 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (900 mg, 4,43 mmol) en THF (5 ml), seguido de 800 mg de un catalizador de cobre preparado según el procedimiento de Brewster y Groening en Org. Synthesis Coll. Vol. II (1948) 445-446. La suspensión se lavó abundantemente con nitrógeno y se calentó a 75 °C durante 2 horas. Después de enfriar a TA, se añadió TMEDA (0,4 ml) y el recipiente se lavó abundantemente con nitrógeno, se reprecintó y se calentó a 75 °C durante 16 horas más. Se diluyó con 5 ml de cloroformo y 5 ml de hexanos, la suspensión se agitó y se filtró sobre un lecho corto de gel de sílice (tipo H, \sim 1/2 pulgada (1,27 cm) de espesor y se lavó con mezclas de acetato de etilo y hexanos. El filtrado se concentró con un ligero vacío (25-30 mmHg) a TA para dar una sustancia de color naranja claro. Una pequeña cantidad de la ciclopent-2-enona sin reaccionar se eliminó fácilmente en estas condiciones de vacío. El material obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (49%). EM: m/e 207,10 (M+H) $^+$, 3,06 min (procedimiento 20). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,37 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,10 - 2,89 (m, 2H), 2,50 - 2,32 (m, 2H), 2,31 - 2,15 (m, 2H), 2,12 - 1,97 (m, 1H), 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). RMN ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -110,90 - -111,94 (m, 1F), -113,16 - -114,39 (m, 1F).

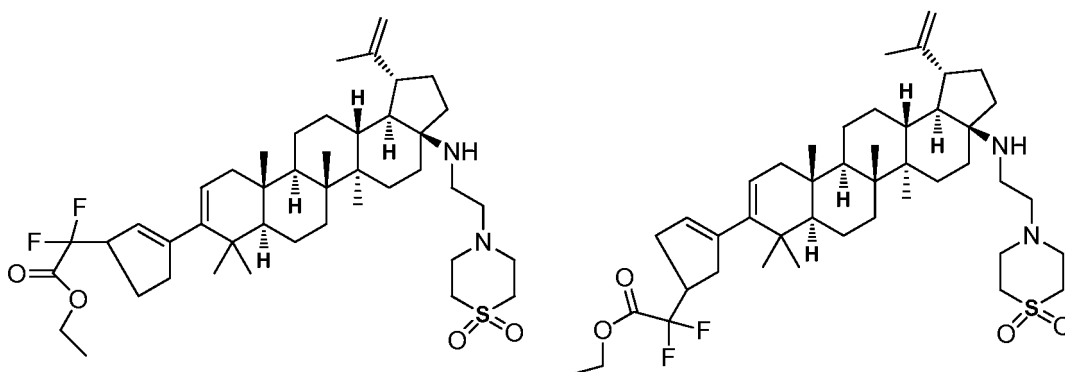
25

Etapa 2: Preparación de 2,2-difluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopent-2-en-1-il)acetato de etilo y 2,2-difluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopent-3-en-1-il)acetato de etilo



Los compuestos del título se prepararon según el procedimiento descrito en la etapa 2 para la preparación de 6-
 5 (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)spiro[3.3]hept-5-eno-2-carboxilato de metilo, usando la mezcla de 2,2-
 difluoro-2-(3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclopent-2-en-1-il)acetato de etilo y 2,2-difluoro-2-(3-
 (((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclopent-3-en-1-il)acetato de etilo como reactivo. El producto se obtuvo en forma de una
 mezcla de isómeros con un 37% de rendimiento. Isómero 1: 2,2-Difluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-
 10 2-il)ciclopent-2-en-1-il)acetato de etilo: RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,34 (c, J= 2,2 Hz, 1H), 4,44 - 4,26
 (m, 2H), 3,50 (dddd, J= 14,2, 9,4, 4,9, 2,4 Hz, 1H), 2,66 - 2,62 (m, 2H), 2,13 - 1,91 (m, 2H), 1,36 (td, J=7,2, 0,8 Hz,
 3H), 1,28 (d, J= 3,3 Hz, 12H). Isómero 2: 2,2-Difluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopent-3-en-1-
 il)acetato de etilo: RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,41 (s, 1H), 4,42 - 4,25 (m, 2H), 3,15 - 2,92 (m, 1H),
 2,67 - 2,41 (m, 4H), 1,40 - 1,33 (m, 3H), 1,31 - 1,26 (m, 12H).

**Etapa 3: Preparación de 2-(3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-
 15 dioxidotiormorfolino)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)ciclopent-2-en-1-
 il)-2,2-difluoroacetato de etilo y 2-(3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-
 20 dioxidotiormorfolino)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)ciclopent-3-en-1-
 il)-2,2-difluoroacetato de etilo**



Los compuestos del título se prepararon según el método descrito en la etapa 1 para la preparación del Ejemplo 1,
 usando trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-
 25 dioxidotiormorfolino)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 y la mezcla de 2,2-
 difluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopent-2-en-1-il)acetato de etilo y 2,2-difluoro-2-(3-(4,4,5,5-
 tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopent-3-en-1-il)acetato de etilo como reactivos. El producto se obtuvo en forma
 de una mezcla de isómeros con un 100 % de rendimiento. EM: m/e 759,55 (M+H)⁺, 2,86 min (procedimiento 8). RMN
 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,57 - 5,51 (m, 1H), 5,48 (dd, J=4,3, 1,8 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,61 (s,
 30 1H), 4,40 - 4,26 (m, 2H), 3,18 - 2,90 (m, 9H), 2,81 - 2,33 (m, 9H), 2,15-1,73 (m, 6H), 1,71 (s, 3H), 1,67 - 1,32 (m,
 14H), 1,30 - 1,18 (m, 3H), 1,15 - 1,02 (m, 11H), 0,98 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

Etapa 4: Los compuestos del título se prepararon según el método descrito en la etapa 3 para la preparación del
 Ejemplo 4, usando la mezcla de 2-(3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-
 35 dioxidotiormorfolino)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)ciclopent-2-en-1-il)-
 2,2-difluoroacetato de etilo y 2-(3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR, 11aS,11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-(1,1-
 dioxidotiormorfolino)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)ciclopent-3-en-1-il)-
 2,2-difluoroacetato de etilo como reactivo. Los productos se purificaron y se aislaron mediante HPLC Prep con el

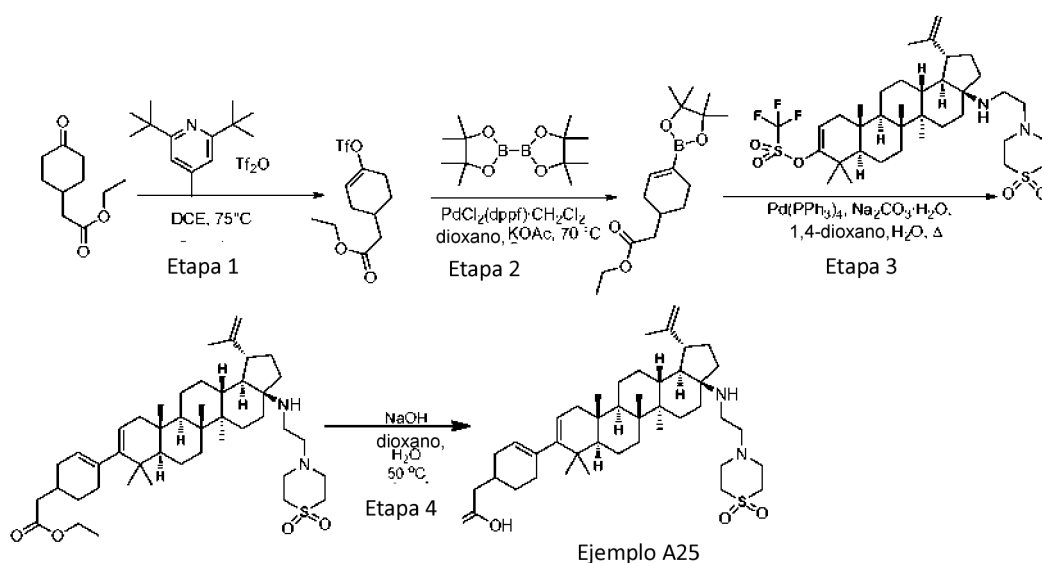
procedimiento 13 para proporcionar dos isómeros. Las estructuras se asignaron teóricamente de la siguiente forma:

Ejemplo A23: Isómero 1: (rendimiento 13%). EM: m/e 731,55 (M+H)⁺, 2,72 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,72 (s a, 1H), 5,44 (s a, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,31 - 2,96 (m, 11H), 2,92 - 2,17 (m, 7H), 2,11 - 1,88 (m, 6H), 1,72 (s, 3H), 1,65 - 1,26 (m, 13H), 1,24 (s a, 3H), 1,19 (m, 3H), 1,06 (d, J= 11,5 Hz, 6H), 0,82 (s, 3H), 0,85 - 0,79 (m, 3H).

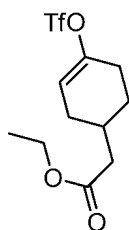
Ejemplo A24: Isómero 2: (10,4%). EM: m/e 731,55 (M+H)⁺, 2,72 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,83 (s a, 1H), 5,43 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,26 - 2,54 (m, 18H), 2,24 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 2,14 - 1,82 (m, 9H), 1,74 (s, 3H), 1,68 - 1,40 (m, 10H), 1,23 (s a, 6H), 1,07 (d, J= 9,5 Hz, 6H), 0,81 (s, 3H).

10 Ejemplo A25

Preparación de ácido 2-(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)ciclohex-3-en-1-il)acético

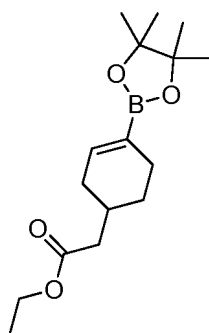


15 Etapa 1: Preparación de 2-(4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-en-1-il)acetato de etilo



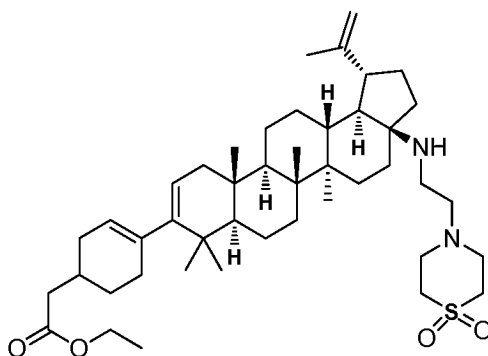
El compuesto del título se preparó con un 80,0% de rendimiento según el procedimiento descrito en el documento WO 2012/003497, usando 2-(4-oxociclohexil)acetato de etilo, como reactivo. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,89 - 5,62 (m, 1H), 4,24 - 4,07 (m, 2H), 2,53 - 2,41 (m, 1H), 2,40 - 2,34 (m, 2H), 2,32 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,22 - 2,09 (m, 1H), 2,01 - 1,89 (m, 2H), 1,58 - 1,49 (m, 1H), 1,28 (td, J = 7,1, 2,6 Hz, 3H). RMN ¹⁹F (376MHz, CLOROFORMO-d) δ -73,897 (s, 3F).

Etapa 2: Preparación de 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-en-1-il)acetato de etilo



El compuesto del título se preparó según el método descrito en la etapa 2 para la preparación de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)spiro[3.3]hept-5-eno-2-carboxilato de metilo, usando 2-(4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-en-1-il)acetato de etilo como reactivo. (99% de rendimiento), EM: m/e 295,2 (M+H)⁺, 2,28 min (procedimiento 3). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6.54 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 4,15 (c, J=7,3 Hz, 2H), 2,41 - 1,99 (m, 7H), 1,93 - 1,71 (m, 2H), 1,38 - 1,22 (m, 15H).

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

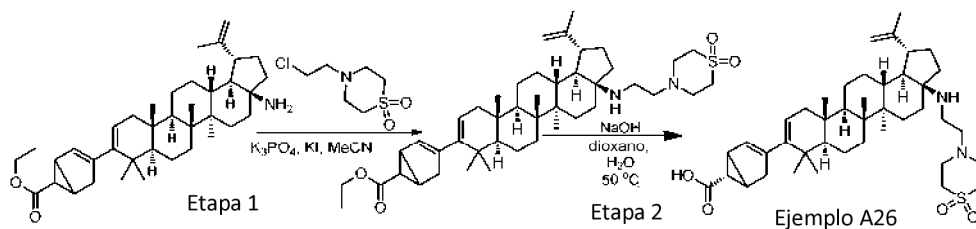


El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 1 para la preparación del Ejemplo 1, usando trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a] crisen-9-ilo y 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-en-1-il)acetato de etilo como reactivos. El producto se obtuvo en forma de una mezcla de diastereómeros en un 42,7% de rendimiento. EM: m/e 737,65 (M+H)⁺, 2,939 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,32 (s a, 1H), 5,19 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,21 - 4,09 (m, 2H), 3,15-2,96 (m, 8H), 2,77 - 2,54 (m, 4H), 2,52 - 2,40 (m, 1H), 2,34 - 2,08 (m, 4H), 2,03 - 1,72 (m, 7H), 1,70 (s, 3H), 1,61 - 1,39 (m, 9H), 1,39 - 1,19 (m, 10H), 1,12 - 1,04 (m, 7H), 1,01 - 0,97 (m, 6H), 0,96 - 0,91 (m, 3H), 0,87 (s, 3H).

Etapa 4: El ácido 2-(4-((1 R,3aS,5aR,5bR, 7aR,11aS,11bR, 13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino) etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-en-1-il)acético se preparó según el método descrito en la etapa 3 para la preparación del Ejemplo 4, usando 2-(4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-en-1-il)acetato de etilo como reactivo. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep con el procedimiento 15 para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla de diastereómeros con un 19,9% de rendimiento. EM: m/e 709,6 (M+H)⁺, 2,679 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 5,34 (s a, 1H), 5,22 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 3,30 - 3,17 (m, 8H), 3,16 - 3,07 (m, 3H), 3,02 - 2,90 (m, 1H), 2,80 (td, J=11,0, 5,4 Hz, 1H), 2,28 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,25 - 2,00 (m, 9H), 1,90 - 1,80 (m, 4H), 1,78 (s, 3H), 1,75 - 1,23 (m, 15H), 1,20 (s, 3H), 1,17 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 1,13 (s, 3H), 1,03 (s, 1.5H), 1,01 (s, 1.5H), 1,00 (s, 1.5H), 0,97 (s, 1.5H), 0,95 (s, 3H).

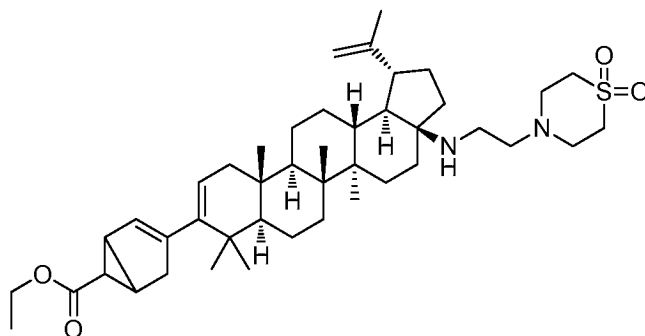
Ejemplo A26

Preparación de (6S)-3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino) etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)biciclo[3.1.0] hex-2-eno-6-carboxílico



Etapa 1: Preparación de ácido 3-((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)biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxílico

5



El compuesto del título se preparó según el método descrito en la etapa 2 para la preparación del Ejemplo 1, usando 3-((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)biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxilato de etilo como reactivo. El producto se obtuvo en 29,9% de rendimiento como un único isómero. EM: m/e 721,55 (M+H)⁺, 2,879 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,86 - 5,69 (m, 1H), 5,48-5,32 (m, 1H), 4,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,23 - 3,99 (m, 2H), 3,16-2,97 (m, 9H), 2,96 - 2,80 (m, 1H), 2,75 - 2,39 (m, 7H), 2,16 (td, J=6,6, 3,1 Hz, 1H), 2,09-1,99 (m, 2 H), 1,98 - 1,72 (m, 5H), 1,69 (s, 3H), 1,65 - 1,30 (m, 11H), 1,29 - 1,21 (m, 5H), 1,11 (dd, J=5,3, 2,5 Hz, 2H), 1,07 (s, 1.5H), 1,06 (s, 3H), 1,03 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 0,97 (s, 1.5H), 0,97 (s, 3H), 0,83 (s, 1.5H), 0,82 (s, 1.5H).

10

15

Etapa 2: El compuesto ácido 3-((1 R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11 bR,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)biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxílico se preparó según el método descrito en la etapa 3 para la preparación del Ejemplo 4, usando 3-((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)biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxilato de etilo como reactivo. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa con el procedimiento 15 para proporcionar el compuesto del título como un único isómero (este isómero se puede encontrar en la mezcla de isómeros obtenida durante la preparación de ejemplo A18). La estereoquímica se asignó arbitrariamente. EM: m/e 693,55 (M+H)⁺, 2,65 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,94 (s, 1H), 5,48 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,27 - 3,00 (m, 9H), 2,97 - 2,84 (m, 3H), 2,80 - 2,58 (m, 3H), 2,28 - 2,13 (m, 2H), 2,10 - 1,87 (m, 6H), 1,82 - 1,74 (m, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,68 - 1,25 (m, 13H), 1,22 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,11-1,07 (m, 2 H), 1,06 (s, 6H), 0,99 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 0,76 (s, 3H).

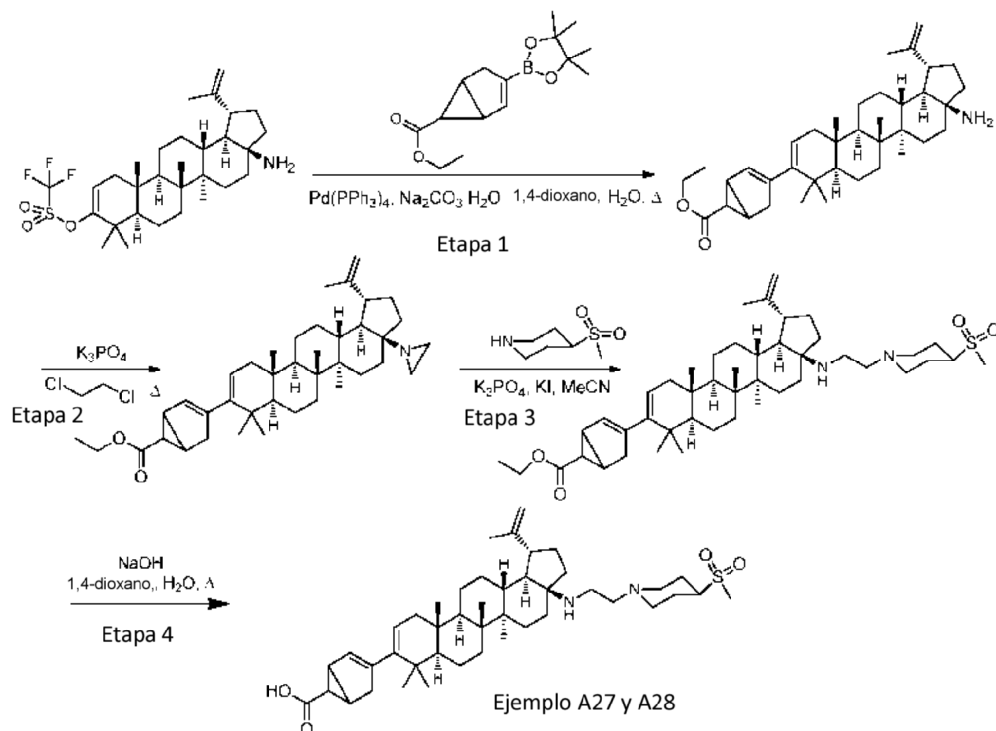
20

25

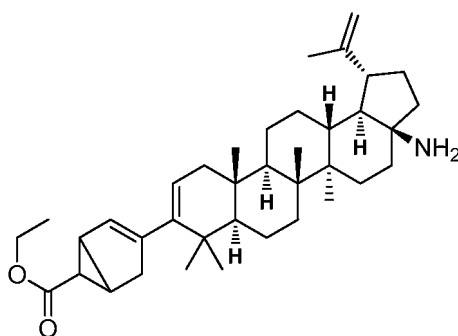
Ejemplo A27 y Ejemplo A28

30

Preparación de ácido 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil)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)biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxílico (Isómero 1 y Isómero 2)



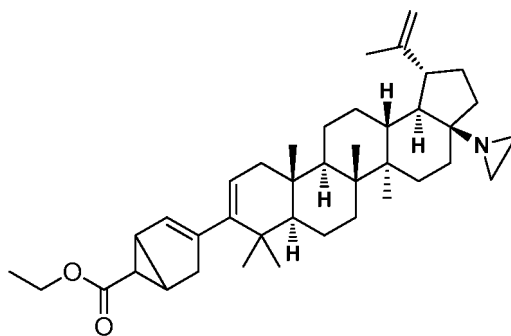
Etapa 1: Preparación de 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxilato de etilo



5

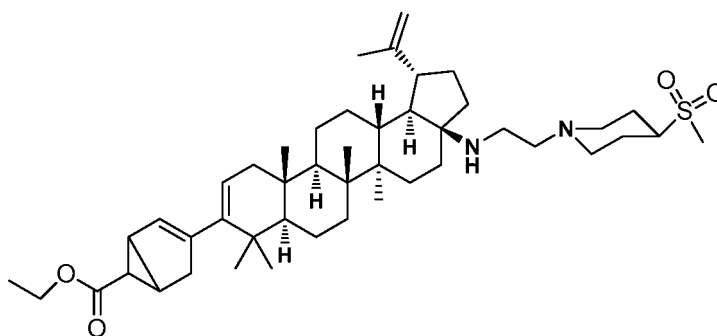
El compuesto del título se preparó con un 86,6% de rendimiento según el método descrito en la etapa 1 para la preparación del Ejemplo 1 anteriormente descrito, usando trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxilato de etilo como reactivos. EM: m/e 543.5 (M-16)⁺, 2,87 min. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,84 - 5,72 (m, 1H), 5,47 - 5,32 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,24 - 3,99 (m, 2H), 3,09 - 2,74 (m, 1H), 2,67 - 2,40 (m, 3H), 2,26 - 2,10 (m, 1H), 2,09 - 1,92 (m, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,67 - 1,65 (m, 1H), 1,64 - 1,31 (m, 9H), 1,29 - 1,22 (m, 5H), 1,17 - 1,05 (m, 4H), 1,02 (s, 6H), 0,98-0,93 (m, 7H), 0,82 (m, 3H).

Etapa 2: Preparación de 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aziridin-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxilato de etilo



5 En un recipiente precintable de paredes gruesas secado a la llama de 75 ml se introdujeron 3-
 ((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)biciclo[3.1.0]hex-2-
 eno-6-carboxilato de etilo (0,453 g, 0,809 mmol) y fosfato de potasio secado a la llama (0,859 g, 4,05 mmol), seguido
 de 1,2-dicloroetano (24 ml) y acetonitrilo (12 ml). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno, se
 precintó y se calentó a 130 °C durante 36 horas. La mezcla de reacción en bruto se enfrió a temperatura ambiente y
 se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice, se lavó con acetato de etilo para obtener una solución de color
 naranja muy claro, se evaporó a sequedad. Se obtuvo un sólido de color blanco (0,3 g, 0,512 mmoles, 63,3%), que
 10 se usó tal cual. EM: m/e 586,55 (M+H)⁺, 2,791 min.

Etapla 3: Preparación de 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil)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)biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxilato de etilo



15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 1 para la preparación de
 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(aziridin-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-
 il)octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9(5bH)-ona usando 4-(metilsulfonil)piperidina y 3-
 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aziridin-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-
 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)biciclo[3.1.0]hex-2-
 eno-6-carboxilato de etilo como reactivos. El producto se obtuvo en forma de una mezcla de diastereómeros con un
 20 33,2 % de rendimiento. EM: m/e 749,6 (M+H)⁺, 2,794 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d)
 δ 5,84 - 5,75 (m, 1H), 5,49 - 5,38 (m, 1H), 4,69 (s a, 1H), 4,59 (s a, 1H), 4,19 - 4,04 (m, 2H), 3,12 (dd, J= 15,6, 12,8
 Hz, 1H), 2,98 - 2,74 (m, 7H), 2,68 - 2,51 (m, 5H), 2,45 (d, J= 7,5 Hz, 4H), 2,22 - 2,10 (m, 3H), 2,09 - 1,74 (m, 8H),
 1,69 (s, 3H), 1,65 - 1,30 (m, 12H), 1,26 (m, 6H), 1,06 (s a, 5,5H), 1,02 (s, 3H), 0,98 - 0,92 (m, 4,5H), 0,85 - 0,78 (m,
 25 3H).

Etapla 4: El ácido 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil)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)biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxílico, (Isómero 1 y Isómero 2) se preparó
 según el método descrito en la etapa 3 para la preparación del Ejemplo 4, usando 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR, 11 aS,
 11 bR, 13aR, 13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil)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)biciclo[3.1.0]hex-2-
 eno-6-carboxilato de etilo como reactivo. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep con el procedimiento
 15, para proporcionar dos isómeros:

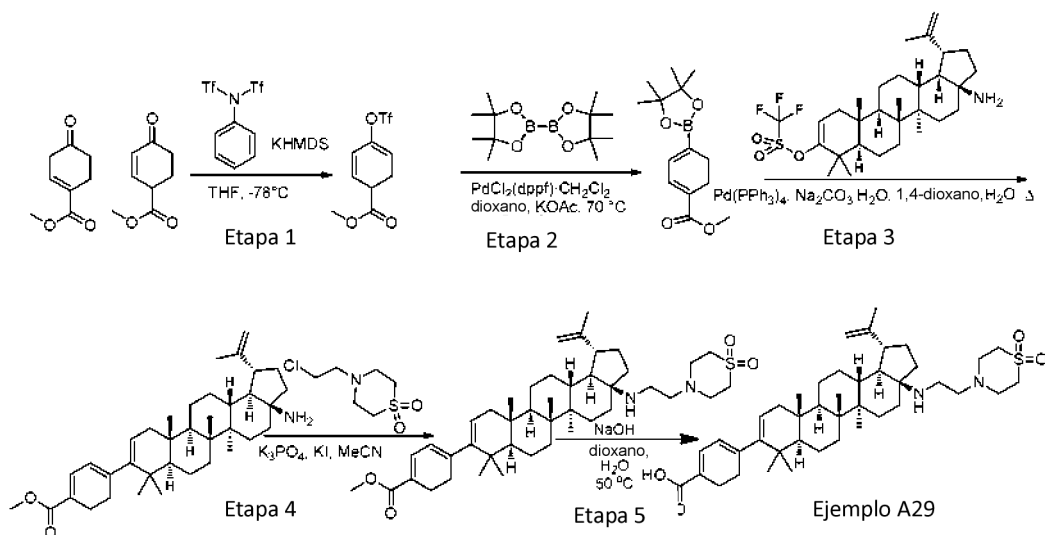
Ejemplo A27: Isómero 1: (16,3%), EM: m/e 721,6 (M+H)⁺, 2,613 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 5,82 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 5,53 - 5,37 (m, 1H), 4,85 (s a, 1H), 4,74 (s a, 1H), 3,26 - 3,16 (m, 4H), 3,04 (t, J=9,3 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,95 - 2,82 (m, 2H), 2,82 - 2,71 (m, 2H), 2,67 - 2,52 (m, 2H), 2,48 - 2,35 (m, 2H), 2,26-1,98 (m, 9H), 1,98 - 1,74 (m, 5H), 1,76 (s, 3H), 1,71 - 1,30 (m, 12H), 1,20 (s, 3H), 1,18-1,13 (m, 1H), 1,09 (s, 3H), 1,06 (s, 6H), 1,02 (s a, 1H), 0,89 (s, 3H).

Ejemplo A28: Isómero 2: (13,4%), EM: m/e 721,6 (M+H)⁺, 2,649 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz,

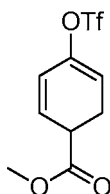
METANOL-d₄) δ 5,83 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,47 (dd, $J = 6,4, 1,9$ Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,29 - 3,17 (m, 4H), 3,04 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,94 - 2,71 (m, 4H), 2,68 - 2,57 (m, 2H), 2,44 (dc, $J = 6,6, 2,2$ Hz, 2H), 2,27 - 1,97 (m, 9H), 1,94 - 1,79 (m, 4H), 1,78 (s, 3H), 1,74 - 1,26 (m, 14H), 1,22 (s, 3H), 1,11 (s, 6H), 1,04 - 1,00 (m, 4H), 0,89 (s, 3H).

5 Ejemplo A29

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

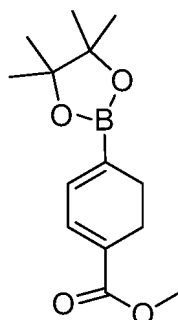


10 Etapa 1: Preparación de 4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohexa-1,3-dienocarboxilato de metilo



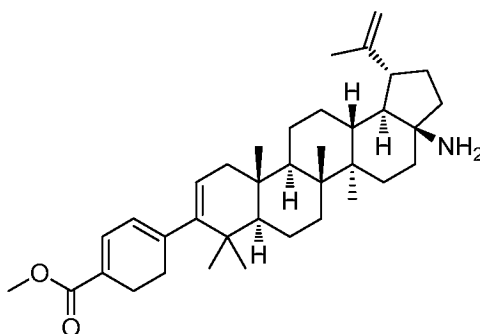
El compuesto del título se preparó con un 53,9% de rendimiento según el procedimiento descrito en la etapa 6 del procedimiento 2 para la preparación de intermedio 1, usando 4-oxociclohex-1-enocarboxilato de metilo y 4-oxociclohex-2-enocarboxilato de metilo como reactivos. El 4-oxociclohex-1-enocarboxilato de metilo y el 4-oxociclohex-2-enocarboxilato de metilo se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en Tet. Lett. vol. 53, volumen 7, página 819-821. m/e 287,05 ($M+H$)⁺, 2,435 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,96 (dt, $J = 6,3, 1,5$ Hz, 1H), 6,07 (dt, $J = 6,4, 1,4$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,81 - 2,73 (m, 2H), 2,67 - 2,59 (m, 2H). RMN ¹⁹F (376MHz, CLOROFORMO-d) δ -73,55 (s, 3F).

15 Etapa 2: Preparación de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohexa-1,3-dienocarboxilato de metilo



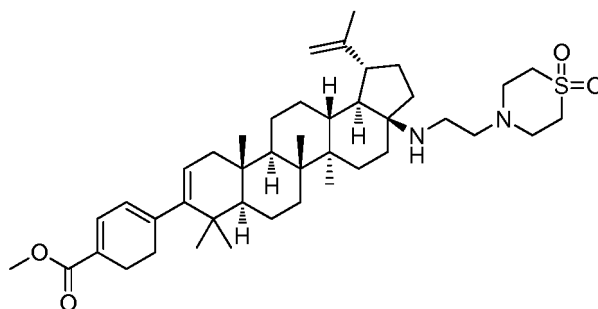
El compuesto del título se preparó según el método descrito en la etapa 2 para la preparación de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)spiro[3.3]hept-5-eno-2-carboxilato de metilo, usando 4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohexa-1,3-dienocarboxilato de metilo como reactivo. (46,6% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,00 (dt, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 6,75 (dt, J = 5,3, 1,6 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,42 - 2,35 (m, 2H), 2,34 - 2,27 (m, 2H), 1,26 (s, 12H).

Etapa 3: 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)ciclohexa-1,3-dienocarboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 1 para la preparación del Ejemplo 1, usando 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 y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohexa-1,3-dienocarboxilato de metilo como reactivos. (rendimiento 60,8 %). EM: m/e 529,5 (M-16)⁺, 2,816 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,99 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,27 (dd, J = 6,0, 1,8 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,52 (td, J = 10,8, 5,3 Hz, 1H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,36 - 2,29 (m, 1H), 2,09 - 1,95 (m, 2H), 1,76 - 1,20 (m, 22H), 1,66 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,94 (s, 6H), 0,86 (s, 3H).

Etapa 4: Preparación de 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)ciclohexa-1,3-dienocarboxilato de metilo



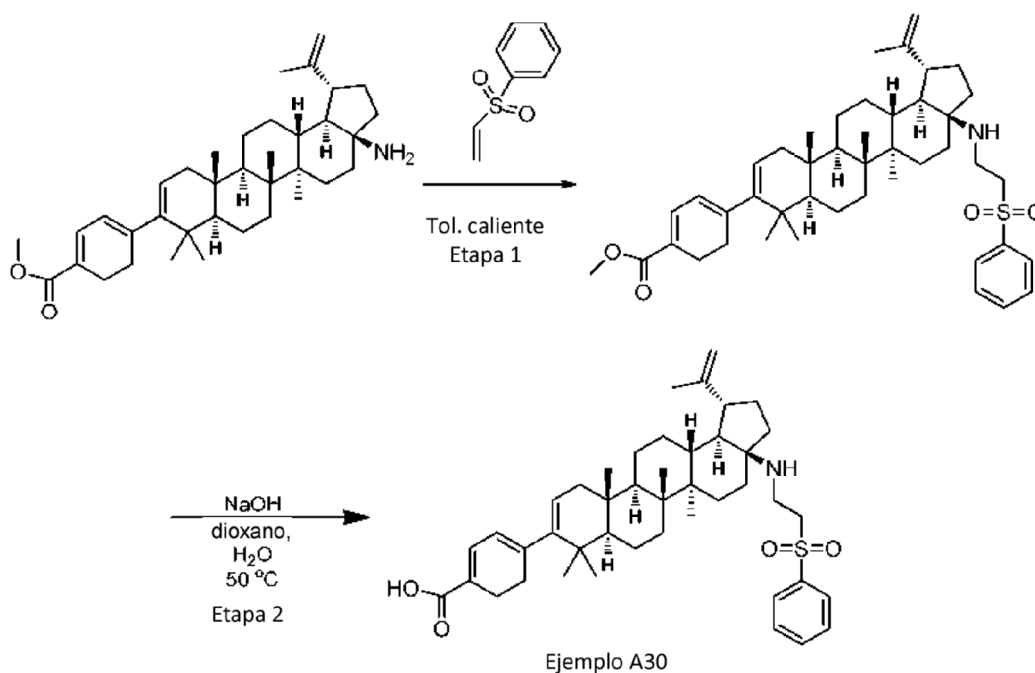
El compuesto del título se preparó según el método descrito en la etapa 2 para la preparación del Ejemplo 1, usando 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohexa-1,3-dienocarboxilato de metilo como reactivo. (rendimiento 30,9 %). EM: m/e 707,7 (M+H)⁺, 3,20 min (procedimiento 2). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,00 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,30 - 5,23 (m, 1H), 4,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,11 - 2,95 (m, 9H), 2,67 - 2,50 (m, 4H), 2,47-2,39 (m, 3H), 2,34 - 2,27 (m, 1H), 2,14 - 1,01 (m, 22H), 1,66 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

Etapa 5: El ácido 4-((1 R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11 bR,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)ciclohexa-1,3-dienocarboxílico se preparó según el método descrito en la etapa 3 para la preparación del Ejemplo 4, usando 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)ciclohexa-1,3-dienocarboxilato de metilo como reactivo. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep con el procedimiento 13 para proporcionar el compuesto del título con un 34% de rendimiento. EM: m/e 693,51 (M+H)⁺, 2,2 min (procedimiento 2). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,08 (d, J = 5,5 Hz, 1H),

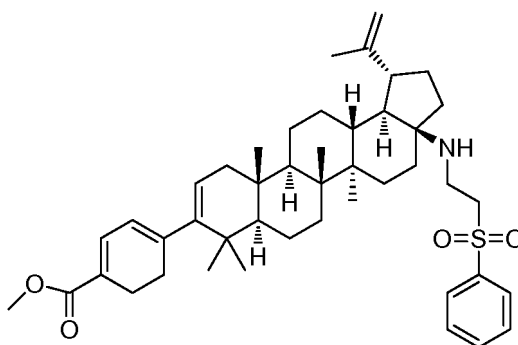
5,81 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,29 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,19 - 2,89 (m, 10H), 2,83 - 2,66 (m, 3H), 2,49 - 2,27 (m, 4H), 2,16 - 1,02 (m, 22H), 1,69 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

Ejemplo A30

- 5 **Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(fenilsulfonyl)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)ciclohexa-1,3-dienocarboxílico**



- 10 **Etapla 1: Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(fenilsulfonyl)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)ciclohexa-1,3-dienocarboxilato de metilo**



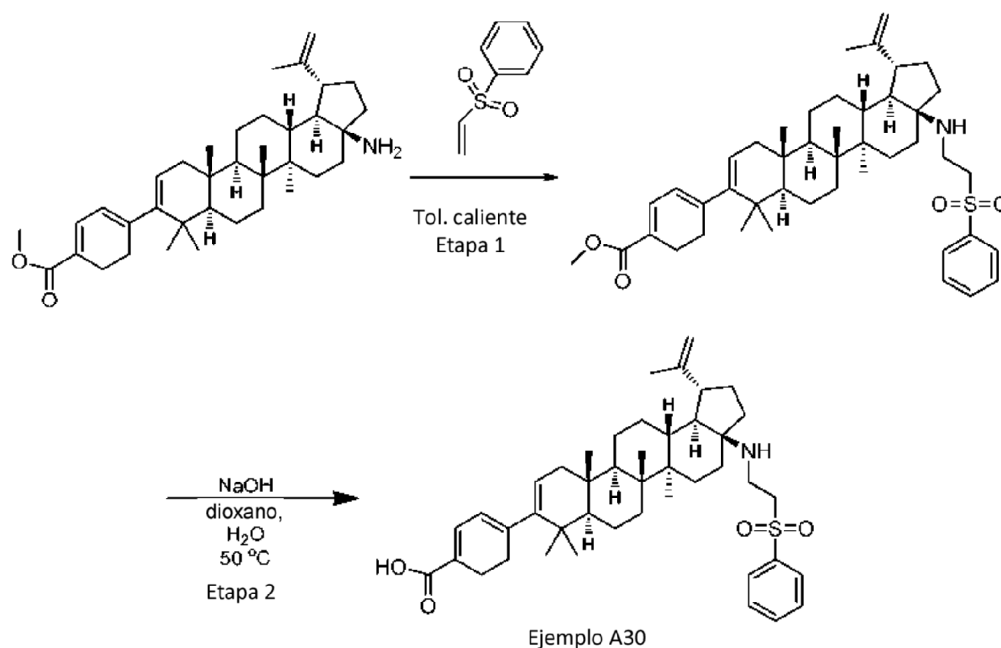
- 15 El 4-((1 R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11 bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohexa-1,3-dienocarboxilato de metilo (200 mg, 0,366 mmol) y (vinilsulfonyl)benzenc (80 mg, 0,476 mmol) se disolvieron en tolueno (1 ml). La solución se calentó a 90 °C durante 9 horas. La mezcla de reacción en bruto se aplicó sobre una columna de gel de sílice de 12 g, se purificó con acetato de etilo 0-10% en hexanos como eluyente para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (100 mg, 0,14 mmoles, 38,2%). EM: m/e 714,53 (M+H)⁺, 2,46 min (procedimiento 2). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,03 - 7,89 (m, 2H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,66 - 7,57 (m, 2H), 7,08 - 7,01 (m, 1H), 5,83 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,30 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,70 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,65 - 4,55 (m, 1H), 3,82-3,71 (m, 3H), 3,42 - 3,24 (m, 2H), 3,03 - 2,86 (m, 1H), 2,86 - 2,70 (m, 1H), 2,56 - 2,40
- 20

(m, 3H), 2,40 - 2,26 (m, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,98 - 1,85 (m, 1H), 1,85 - 1,73 (m, 2H), 1,71 - 1,67 (m, 3H), 1,67 - 1,38 (m, 7H), 1,37 - 1,11 (m, 12H), 1,10 - 1,07 (m, 3H), 1,04 - 1,01 (m, 3H), 0,98 (d, $J = 3,3$ Hz, 3H), 0,97 - 0,94 (m, 3H), 0,92 - 0,89 (m, 3H).

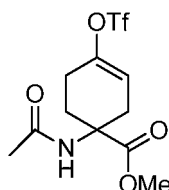
Etapa 2: El ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(fenilsulfonyl)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohexa-1,3-dienocarboxílico se preparó según el método descrito en la etapa 3 para la preparación del Ejemplo 4, usando 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(fenilsulfonyl)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)ciclohexa-1,3-dienocarboxilato de metilo como reactivo. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep con el procedimiento 13 para proporcionar el compuesto del título con un 11,3% de rendimiento. EM: m/e 700,55 (M+H)⁺, 2,838 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,05 - 7,92 (m, 2H), 7,78 - 7,67 (m, 1H), 7,65 - 7,53 (m, 2H), 7,17 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 5,86 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 5,47 - 5,21 (m, 1H), 4,71 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,33 (td, $J = 6,1, 2,0$ Hz, 2H), 2,92 (dt, $J = 12,7, 6,2$ Hz, 1H), 2,85 - 2,68 (m, 1H), 2,53 - 2,29 (m, 6H), 2,24 - 1,85 (m, 5H), 1,84 - 1,70 (m, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,67 - 1,11 (m, 13H), 1,09 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,91 (s, 3H).

Ejemplo A31

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



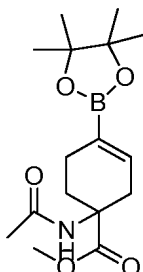
Etapa 1: Preparación de 1-acetamido-4-((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 6 del procedimiento 2 para la preparación de intermedio 1, usando 1-acetamido-4-oxociclohexanocarboxilato de metilo, como reactivo. El 1-acetamido-4-oxociclohexanocarboxilato se preparó siguiendo los procedimientos descritos en Journal of Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1999, págs. 3375-3379. (84,0 % de rendimiento), EM: m/e 346,1 (M+H)⁺, 2,213 min (procedimiento

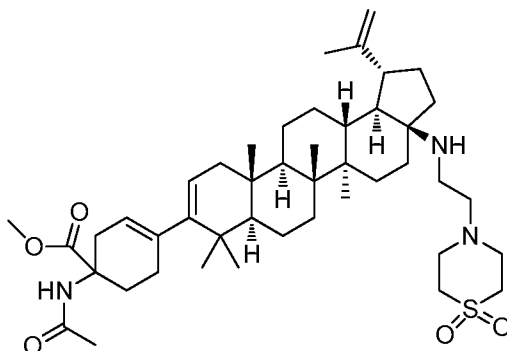
?). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,24 (s, 1H), 5,69 (td, $J = 3,3, 1,4$ Hz, 1H), 3,82 - 3,58 (m, 3H), 2,87 - 2,67 (m, 1H), 2,61 - 2,44 (m, 2H), 2,42 - 2,33 (m, 2H), 2,19 - 2,07 (m, 1H), 2,01 - 1,94 (m, 3H). RMN ^{19}F (376MHz, CLOROFORMO-d) δ -74,02 (s, 3F).

5 **Etap 2: Preparación de 1-acetamido-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo**



10 El compuesto del título se preparó según el método descrito en la etapa 2 para la preparación de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)spiro[3.3]hept-5-eno-2-carboxilato de metilo, usando 1-acetamido-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo como reactivo. (rendimiento 48,4 %). EM: m/e 325,25 ($M+H$) $^+$, 2,126 min (procedimiento 8). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,42 (s a, 1H), 5,90 (s, 1H), 3,83 - 3,59 (m, 3H), 2,65 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 2,35 (d, $J = 18,1$ Hz, 1H), 2,25 (d, $J = 11,0$ Hz, 2H), 2,13 - 2,03 (m, 1H), 1,98 - 1,90 (m, 3H), 1,88 - 1,75 (m, 1H), 1,36 - 1,18 (m, 12H).

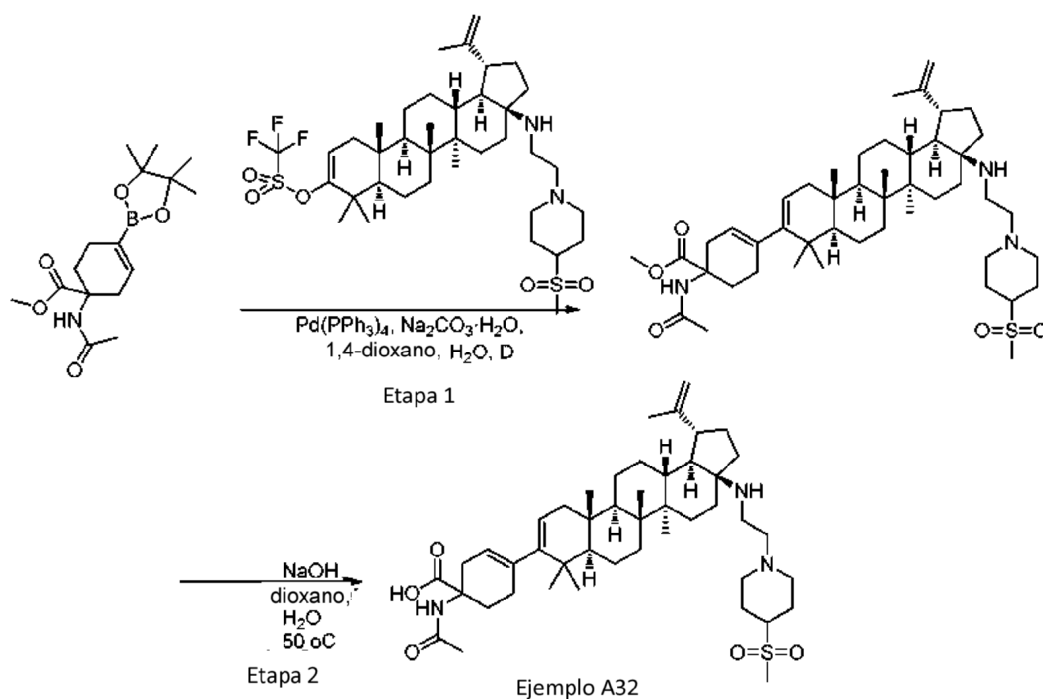
15 **Etap 3: Preparación de 1-acetamido-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo**



20 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 1 para la preparación del Ejemplo 1, usando trifluorometanosulfonato de ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,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-ilo y 1-acetamido-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo como reactivos. El producto se obtuvo en forma de una mezcla de diastereómeros con un 65,7 % de rendimiento. EM: m/e 766,8 ($M+H$) $^+$, 2,72 min (procedimiento 3). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,82 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 5,26 (s a, 1H), 5,21 - 5,12 (m, 1H), 4,70 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 3,78 - 3,68 (m, 3H), 3,14 - 2,90 (m, 7H), 2,75 - 2,42 (m, 6H), 2,40 - 2,19 (m, 3H), 2,13 - 2,05 (m, 1H), 1,98 (d, $J = 2,0$ Hz, 3H), 1,95 - 1,69 (m, 6H), 1,68 (s, 3H), 1,65 - 1,30 (m, 7H), 1,25 (m, 11H), 1,10 - 1,01 (m, 6H), 0,98 - 0,87 (m, 6H), 0,87 - 0,83 (m, 3H).

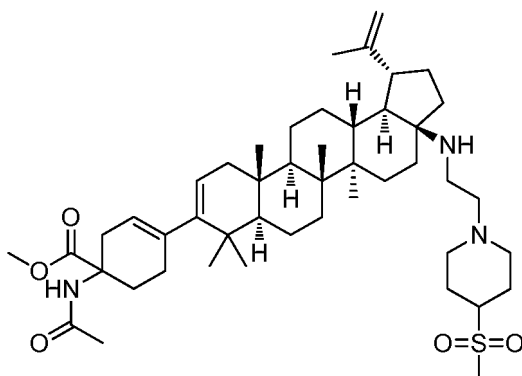
30 **Etap 4:** El ácido 1-acetamido-4-((1 R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico se preparó según el método descrito en la etapa 3 para la preparación del Ejemplo 4, usando 1-acetamido-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)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo como reactivo. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa con el procedimiento 13 para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla de diastereómeros con un 41,5% de rendimiento. EM: m/e 752,55 ($M+H$) $^+$, 2,53 min (procedimiento 8). RMN ^1H (500MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,38 - 6,05 (m, 1H), 5,27 (s a, 1H), 5,22 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,73 (s a, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,26 - 2,90 (m, 9H), 2,89 - 2,49 (m, 5H), 2,46 - 2,23 (m, 3H), 2,22 - 2,06 (m, 4H), 2,00 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,90 (d, $J = 7,2$ Hz, 4H), 1,70 (s, 3H), 1,63 - 1,15 (m, 14H), 1,11 (s a, 3H), 1,03 - 0,97 (m, 6H), 0,94 (s a, 3H), 0,87 (s a, 3H).

Preparación de ácido 1-acetamido-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil)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)ciclohex-3-enocarboxílico



5

Etapa 1: Preparación de 1-acetamido-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil)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)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo



10

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 1 para la preparación del Ejemplo 1, usando trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil)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-ilo (triflato-2) y 1-acetamido-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo como reactivos. El producto se obtuvo en forma de una mezcla de diastereómeros con un 58,3 % de rendimiento. EM: m/e 794,6 (M+H)⁺, 2,718 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,71 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,28 (s a, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,73 (s a, 1H), 4,60 (s a, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,15 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 2,92 - 2,79 (m, 4H), 2,73 - 2,53 (m, 4H), 2,52 - 2,22 (m, 7H), 2,20 - 2,08 (m, 5H), 2,03 (s a, 1H), 2,00 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 1,98 - 1,75 (m, 7H), 1,70 (s, 3H), 1,68 - 1,20 (m, 15H), 1,14 - 1,04 (m, 6H), 1,00 - 0,91 (m, 6H), 0,86 (s, 3H).

15

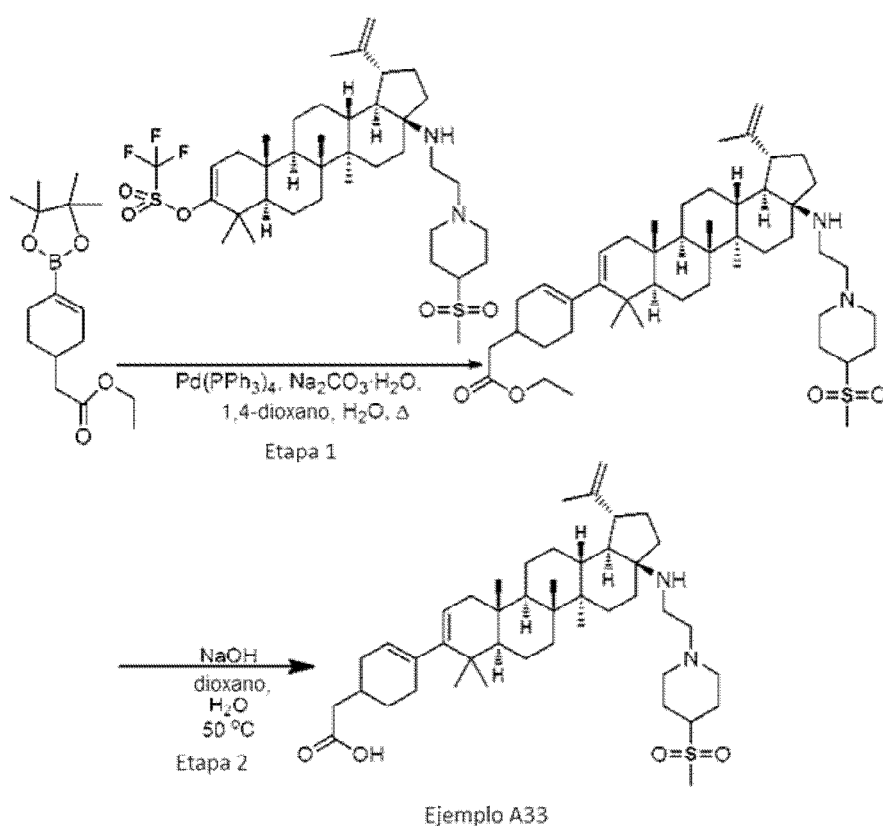
20

Etapa 2: El ácido 1-acetamido-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil)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)ciclohex-3-enocarboxílico se preparó según el método descrito en la etapa

3 para la preparación del Ejemplo 4, usando 1-acetamido-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)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo como reactivo. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa con el procedimiento 13 para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla de diastereómeros con un 41,9% de rendimiento. EM: m/e 780,55 (M+H)⁺, 2,57 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,22 (s a, 1H), 5,36 - 5,24 (m, 1H), 5,21 (s a, 1H), 4,85 - 4,70 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,30 - 3,09 (m, 2H), 2,87 (m, 5H), 2,81 - 2,50 (m, 5H), 2,42 (s a, 2H), 2,27 - 2,03 (m, 10H), 1,98 (m, 4H), 1,92 (m, 5H), 1,91-1,68 (m, 4H), 1,70 (s, 3H), 1,65 - 1,19 (m, 12H), 1,14 (s, 3H), 1,08 - 0,91 (m, 9H), 0,86 (s a, 3H).

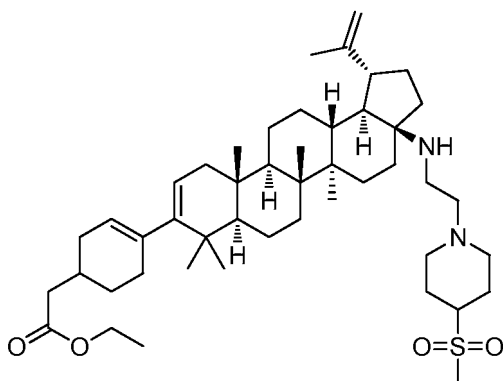
10 Ejemplo A33

Preparación de ácido 2-(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)ciclohex-3-en-1-il)acético



15

Etapa 1: Preparación de 2-(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)ciclohex-3-en-1-il)acetato de etilo



El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 1 para la preparación del Ejemplo 1, usando trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil)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-ilo y 1-acetamido-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo como reactivos. El compuesto del título se obtuvo en forma de una mezcla de diastereómeros con un 29,3 % de rendimiento. EM: m/e 765,55 (M+H)⁺, 3,03 min (procedimiento 8). RMN ¹H (500MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,30 (s, 1H), 5,20 - 5,16 (m, 1H), 4,72 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,17 - 4,11 (m, 2H), 3,12 (t, J=11,9 Hz, 2H), 2,87 - 2,78 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,70 - 2,55 (m, 3H), 2,52 - 2,43 (m, 2H), 2,32 - 0,94 (m, 40H), 1,69 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,97 - 0,91 (m, 6H), 0,96 (s, 3H), 0,85 (s, 3H).

Etapa 2: El ácido 2-(4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil)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)ciclohex-3-en-1-il)acético se preparó según el método descrito en la etapa 3 para la preparación del Ejemplo 4, usando 1-acetamido-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil)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)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo como reactivo. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep con el procedimiento 13 para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla de diastereómeros con un 39,4% de rendimiento

EM: m/e 737,55 (M+H)⁺, 2,928 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,31 (s, 1H), 5,17 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,18 (t, J=12,4 Hz, 2H), 2,90 - 2,68 (m, 5H), 2,84 (s, 3H), 2,58 - 2,50 (m, 1H), 2,32 - 1,02 (m, 37H), 1,69 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,98 - 0,90 (m, 6H), 0,85 (s, 3H).

Datos biológicos de los Ejemplos

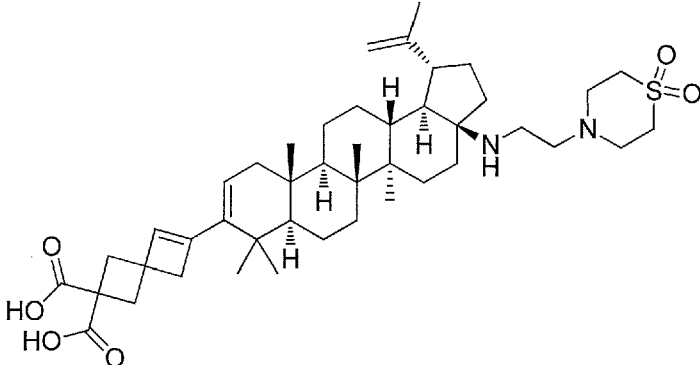
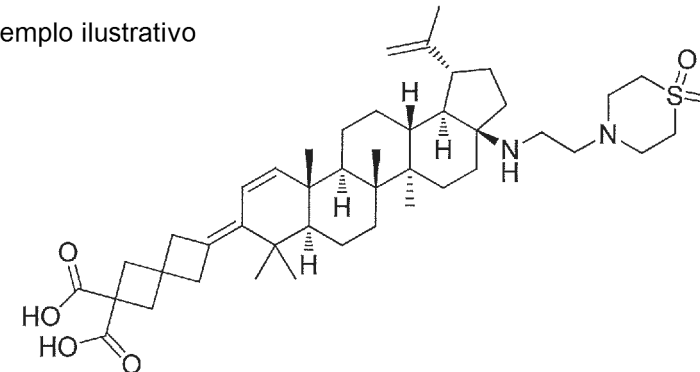
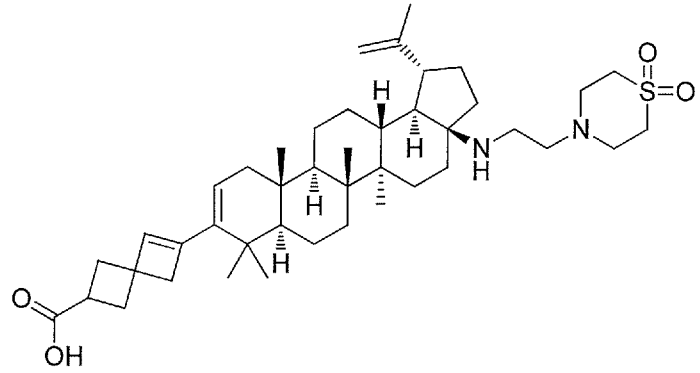
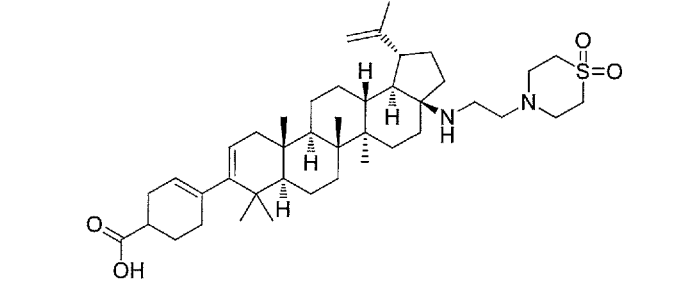
- "μM" significa micromolar;
- "ml" significa mililitro;
- "μl" significa microlitro;
- "mg" significa miligramo;
- "μg" significa microgramo;

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

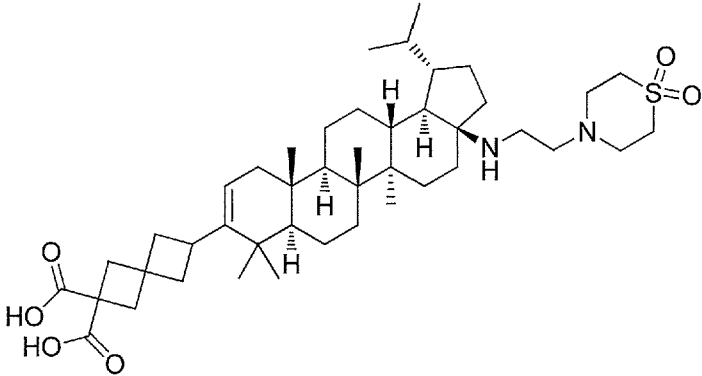
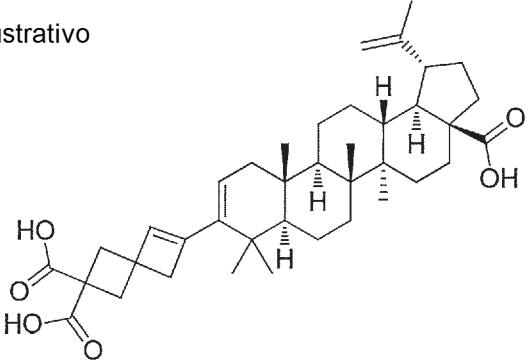
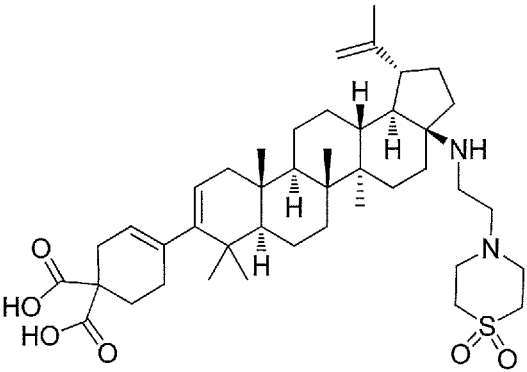
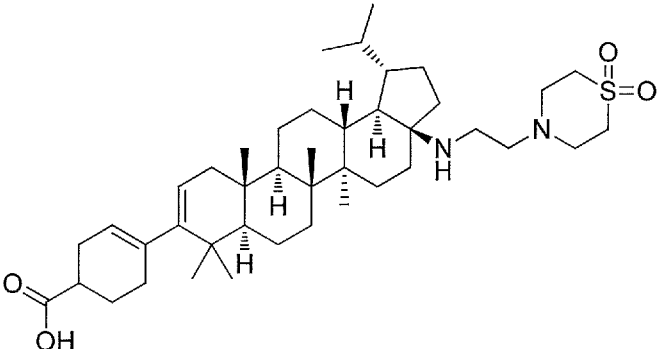
VII, ensayo de cultivo celular - Las células MT-2 y las células 293T cells se obtuvieron del NIH AIDS Research and Reference Reagent Program. Las células MT-2 se propagaron en medio RPMI 1640 suplementado con suero de feto bovino al 10% inactivado térmicamente, 100 μg/ml de penicilina G y hasta 100 unidades/ml de estreptomina. Las células 293T se propagaron en medio DMEM suplementado con suero de feto bovino al 10% inactivado térmicamente (FBS), 100 unidades/ml de penicilina G y 100 μg/ml de estreptomina. El clon de ADN provírico de NL₄₋₃ se obtuvo del NIH AIDS Research and Reference Reagent Program. Un virus NL₄₋₃ recombinante, en el que una sección del gen nef de NL4-3 se había sustituido por el gen de la luciferasa de *Renilla*, se usó como virus de referencia. Además, el resto Gag P373 se convirtió en P373S. En resumen, el virus recombinante se preparó por transfección del clon provírico alterado de NL₄₋₃. Las transfecciones se realizaron en células 293T usando LipofectAMINE PLUS de Invitrogen (Carlsbad, CA), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El virus se tituló en las células MT-2 usando la actividad de la enzima luciferasa como marcador. La luciferasa se cuantificó utilizando el kit Dual Luciferase de Promega (Madison, WI), con modificaciones respecto del protocolo del fabricante. La solución de lisis pasiva diluida se premezcló con el reactivo del ensayo de luciferasa resuspendido, y el sustrato Stop & Glo resuspendido (relación 2:1:1). Cincuenta (50) μl de la mezcla se añadieron a cada pocillo aspirado de las placas de ensayo, y la actividad luciferasa se midió inmediatamente en un Wallac TriLux (Perkin-Elmer). Las actividades antivíricas de los inhibidores con respecto al virus recombinante se cuantificaron midiendo la actividad luciferasa en células infectadas durante 4-5 días con recombinantes NLRLuc en presencia de diluciones en serie del inhibidor. Los datos CE₅₀ de los compuestos se muestran en la Tabla 1.

Resultados

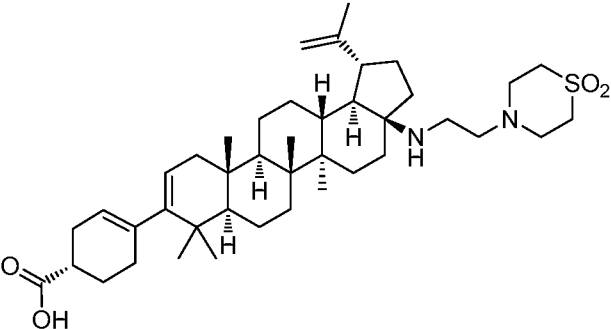
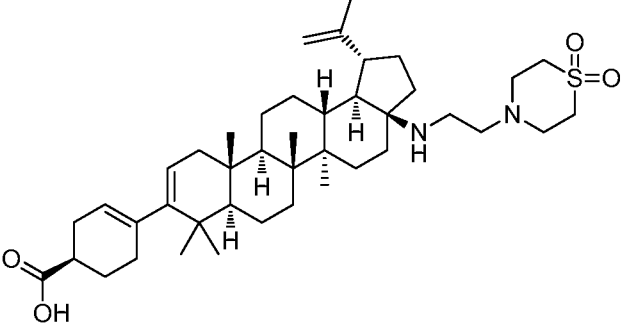
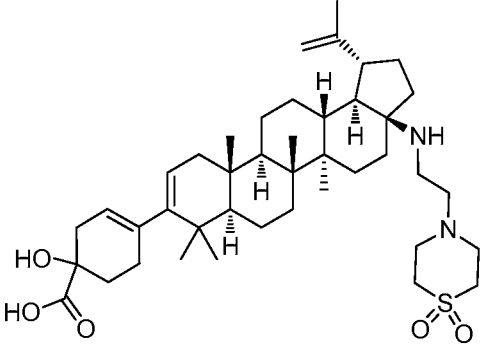
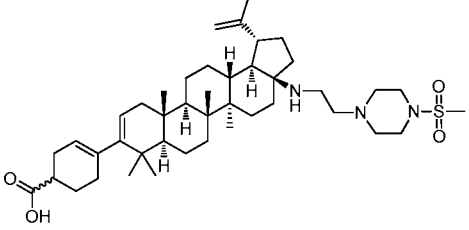
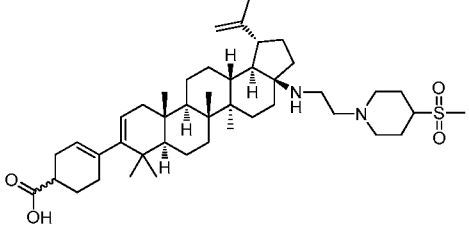
Tabla 1

| Ejemplo N.º | Estructura | CE ₅₀ (µM) |
|-------------|--|-----------------------|
| 1 |  | 0,01 |
| 2 | <p data-bbox="414 840 638 873">Ejemplo ilustrativo</p>  | 0,03 |
| 3 |  | 1,54E-03 |
| 4 |  | 6,59E-04 |

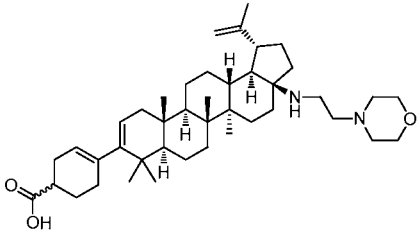
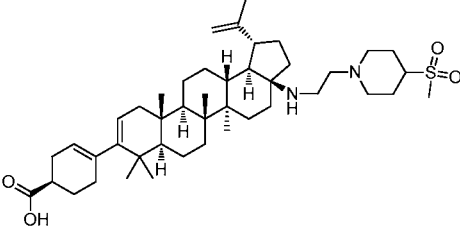
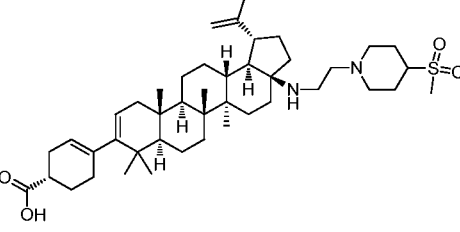
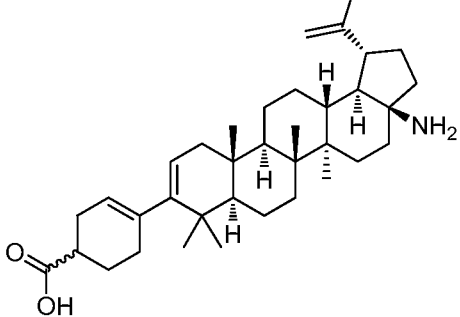
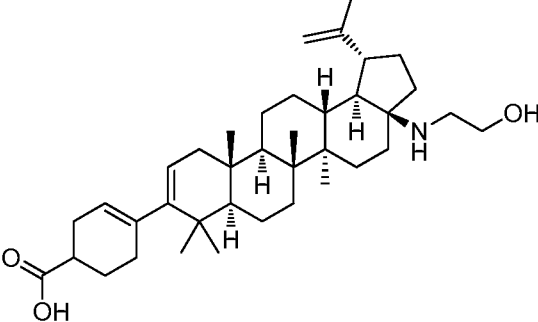
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura | CE50 (µM) |
|-------------|--|-----------|
| 5 |  | 0,04 |
| 6 | <p>Ejemplo ilustrativo</p>  | 0,03 |
| 7 |  | 0,10 |
| 8 |  | 1,01E-03 |

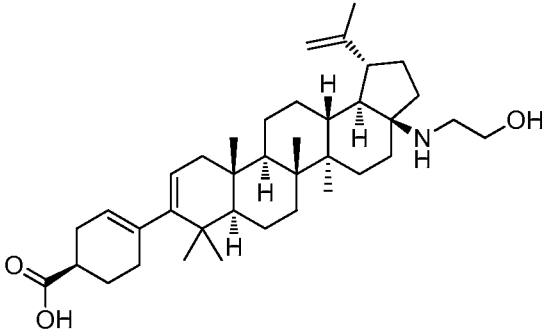
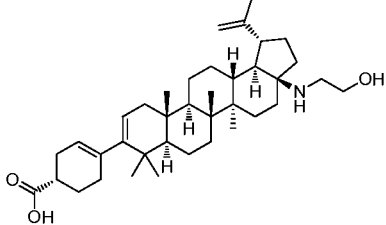
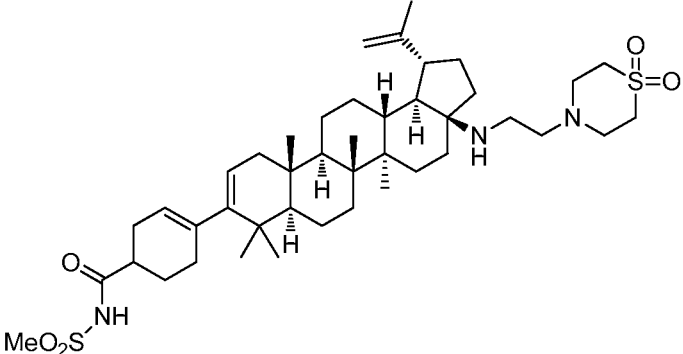
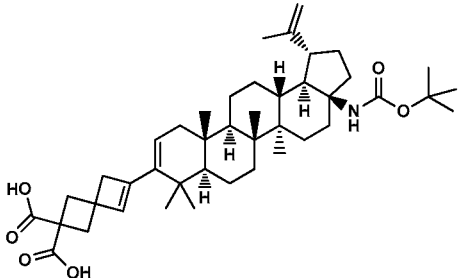
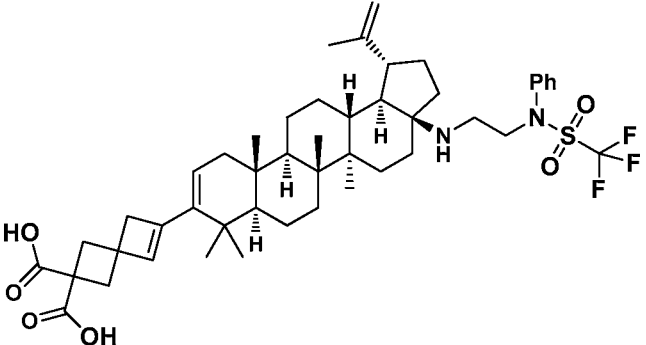
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura | CE50 (μM) |
|-------------|--|------------------------|
| 9 |  | 8,92E-04 |
| 10 |  | 1,26E-03 |
| 11 |  | 1,99E-03 |
| 12 |  | 3,03E-03 |
| 13 |  | 9,75E-04 |

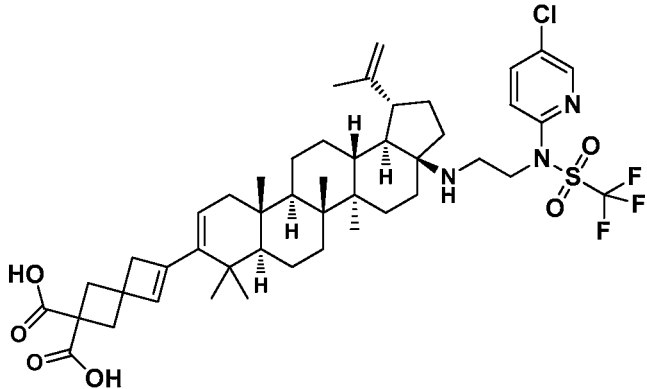
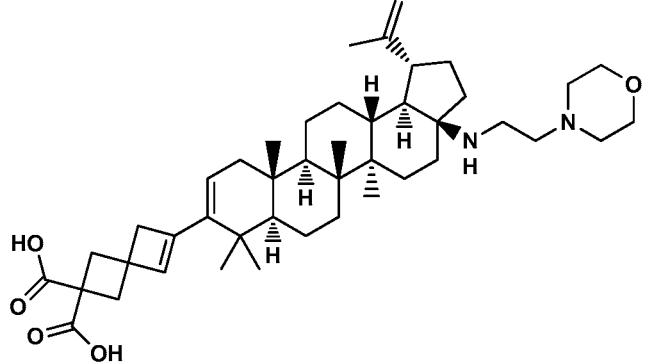
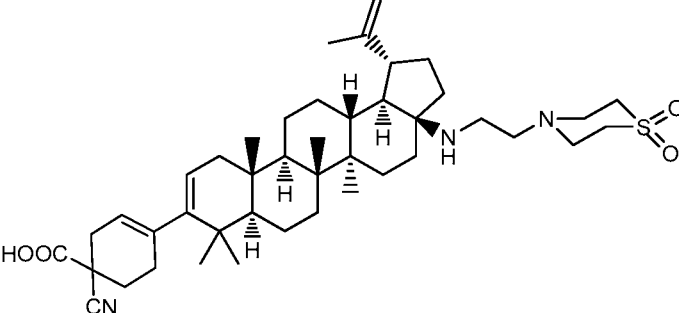
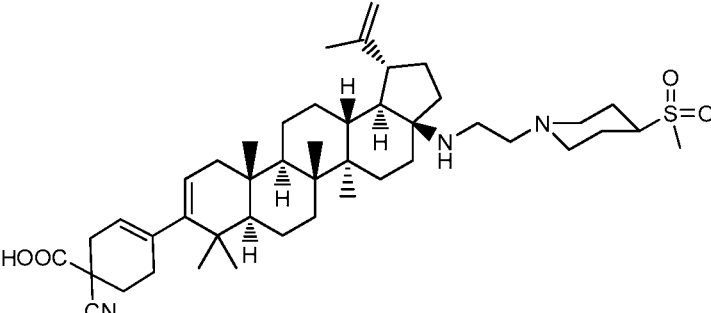
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura | CE50 (μM) |
|-------------|--|------------------------|
| 14 |  | 5,61E-03 |
| 15 |  | 1,36E-03 |
| 16 |  | 3,05E-03 |
| 17 |  | 8,77E-04 |
| 18 |  | 1,38E-03 |

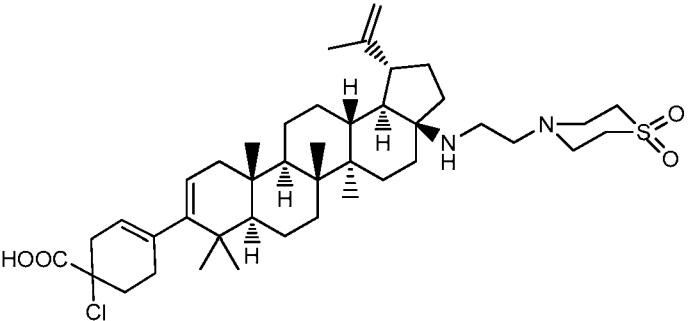
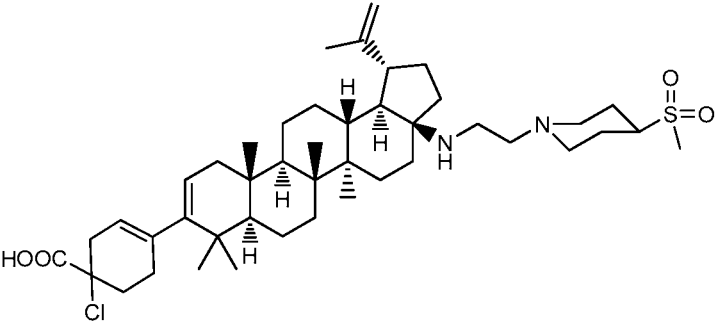
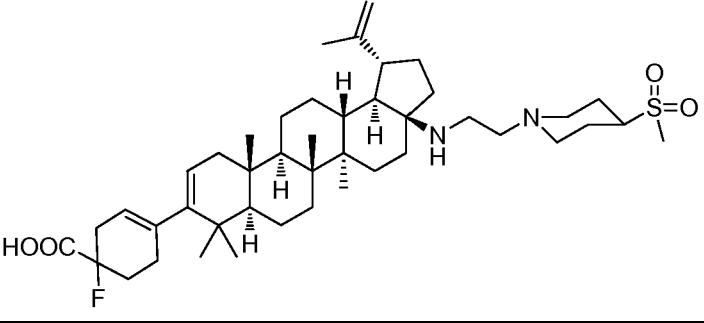
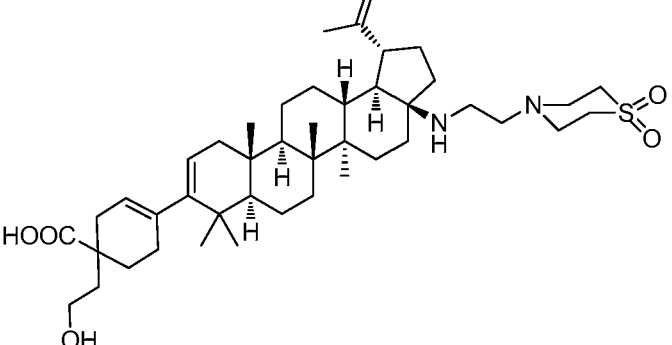
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura | CE50 (µM) |
|-------------|--|-----------|
| 19 |  | 1,14E-03 |
| 20 |  | 1,57E-03 |
| 21 |  | 1,80E-03 |
| A1 |  | 0,57 |
| A2 |  | 1,07 |

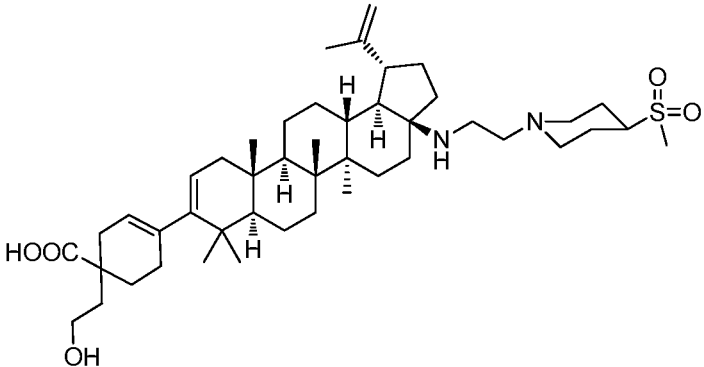
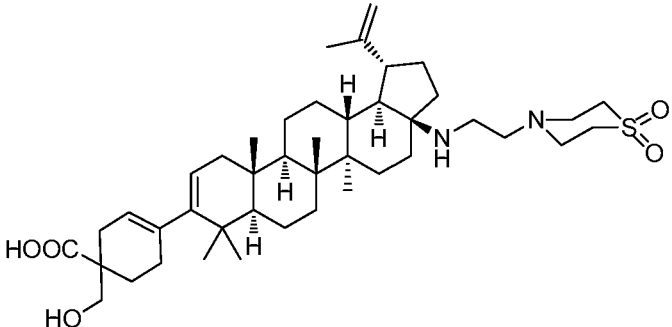
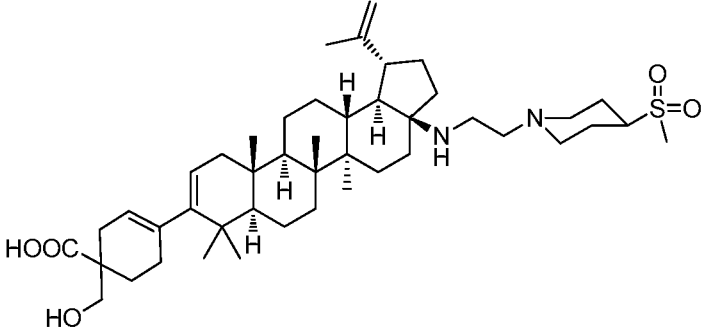
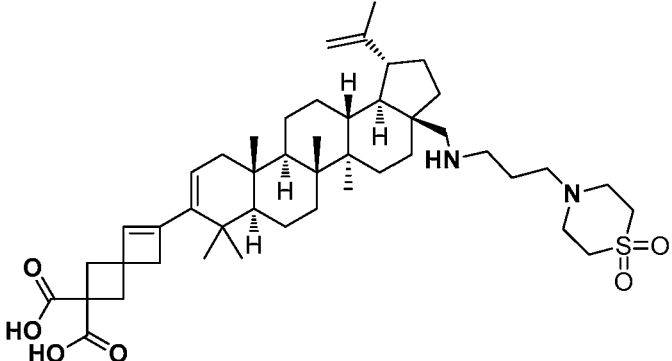
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura | CE50 (μM) |
|-------------|--|------------------------|
| A3 |  | 1,75 |
| A4 |  | 0,10 |
| A5 |  | 4,26E-03 |
| A6 |  | 6,18E-03 |

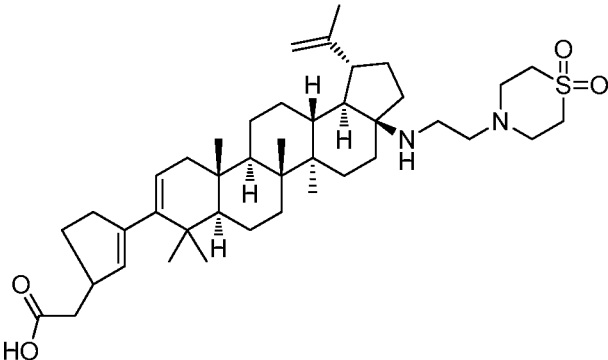
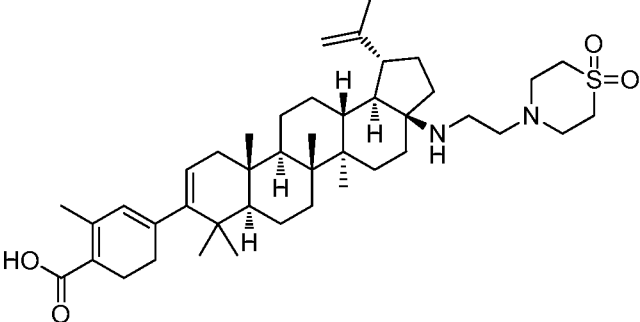
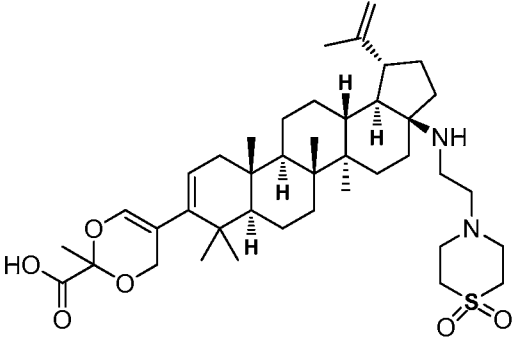
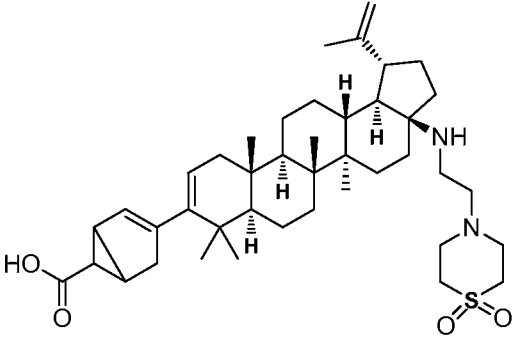
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura | CE50 (μM) |
|-------------|--|------------------------|
| A7 |  | 2,91E-03 |
| A8 |  | 2,42E-03 |
| A9 |  | 2,84E-03 |
| A10 |  | 4,86E-03 |

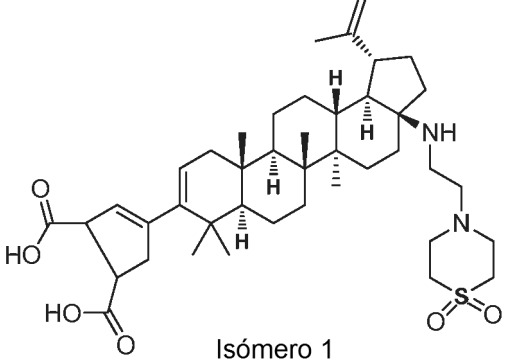
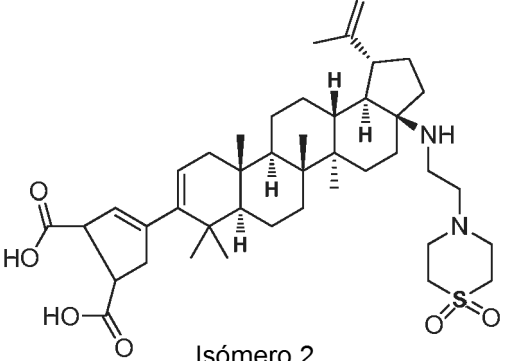
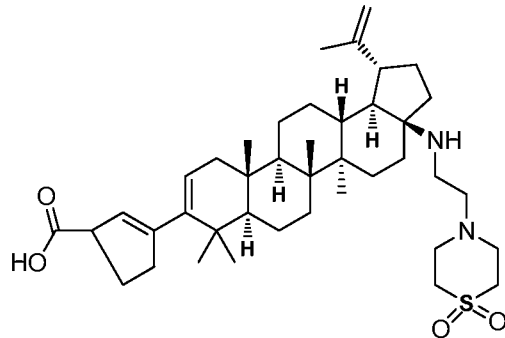
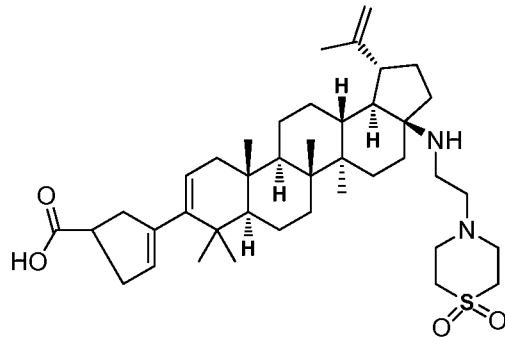
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura | CE50 (µM) |
|-------------|--|-----------|
| A11 |  | 2,65E-03 |
| A12 |  | 2,46E-03 |
| A13 |  | 3,01E-04 |
| A14 |  | 0,19 |

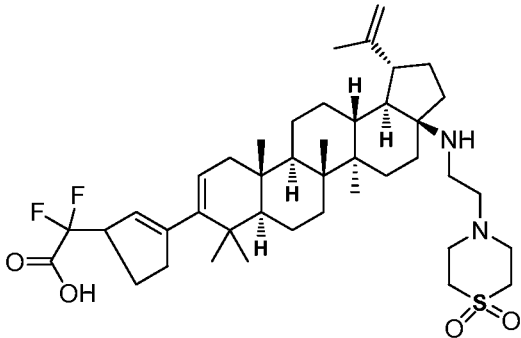
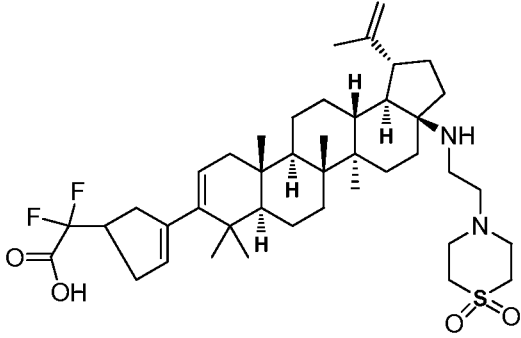
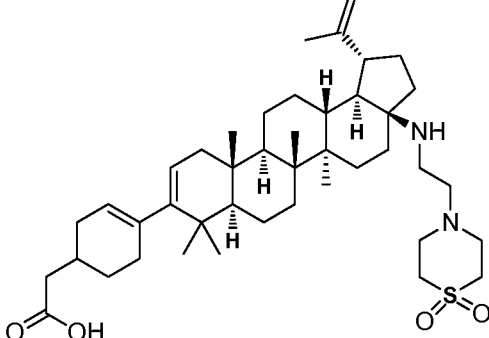
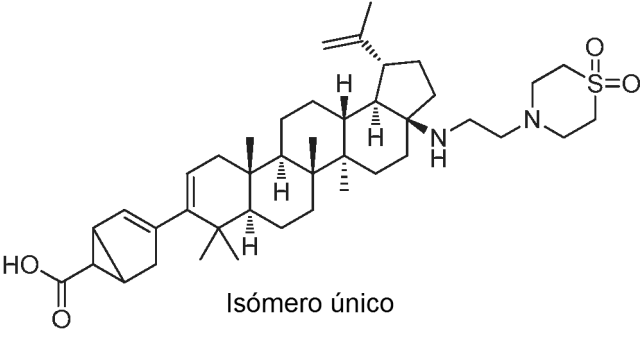
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura | CE50 (μM) |
|-------------|--|------------------------|
| A15 |  | 5,47E-04 |
| A16 |  | 2,23E-03 |
| A17 |  | 0,32 |
| A18 |  | 2,26E-03 |

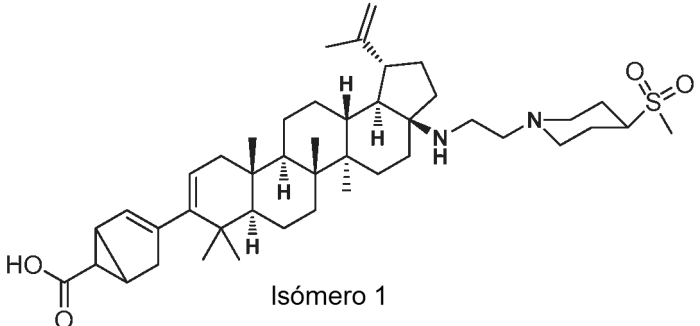
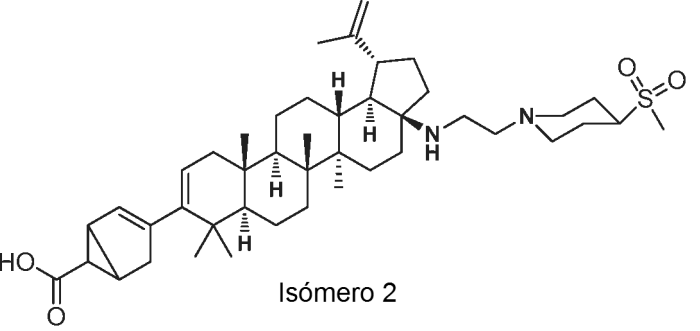
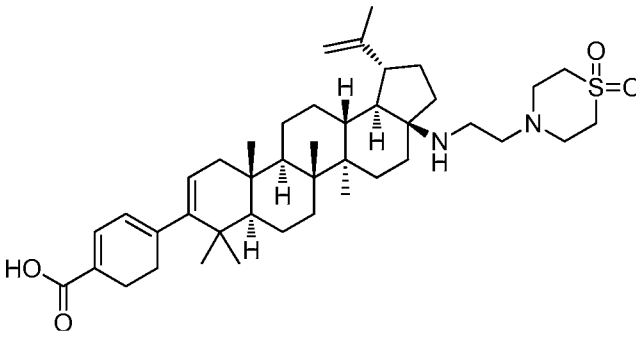
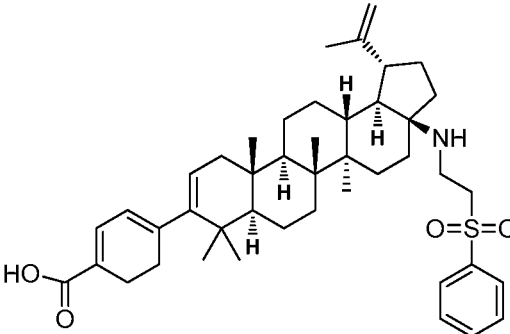
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura | CE50 (µM) |
|-------------|--|-----------|
| A19 |  <p style="text-align: center;">Isómero 1</p> | 0,10 |
| A20 |  <p style="text-align: center;">Isómero 2</p> | 0,06 |
| A21 |  | 2,76E-03 |
| A22 |  | 3,53E-03 |

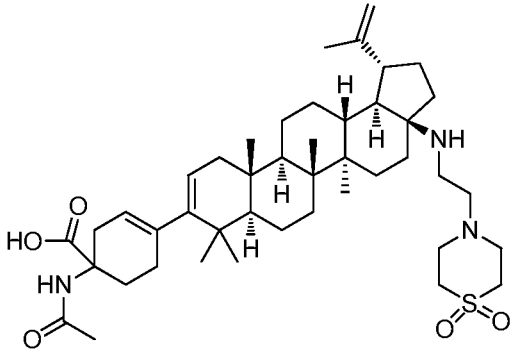
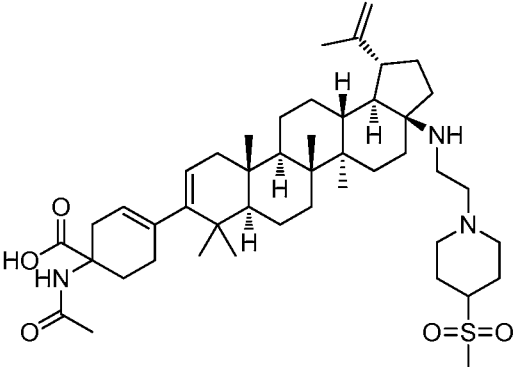
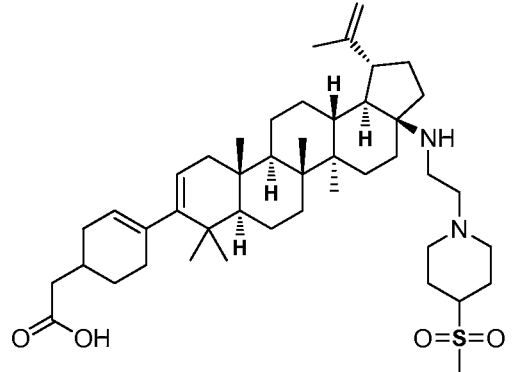
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura | CE50 (µM) |
|-------------|---|-----------|
| A23 |  | 5,63E-03 |
| A24 |  | 4,65E-03 |
| A25 |  | 1,31E-03 |
| A26 |  <p data-bbox="703 1756 877 1787">Isómero único</p> | 9,41E-04 |

(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura | CE50 (μM) |
|-------------|--|------------------------|
| A27 |  <p>Isómero 1</p> | 9,21E-04 |
| A28 |  <p>Isómero 2</p> | 6,58E-04 |
| A29 |  | 1,37E-03 |
| A30 |  | 0,09 |

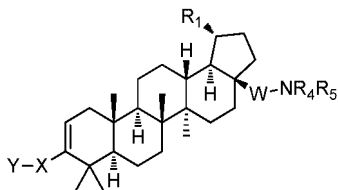
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura | CE50 (µM) |
|-------------|--|-----------|
| A31 |  | 0,01 |
| A32 |  | 1,50E-03 |
| A33 |  | 0,57 |

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

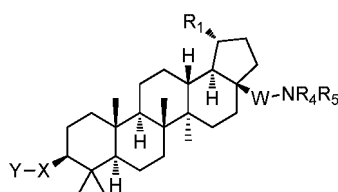
un compuesto de fórmula I



Fórmula I ;

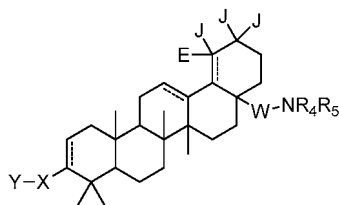
5

un compuesto de fórmula II



Fórmula II ;

un compuesto de fórmula III

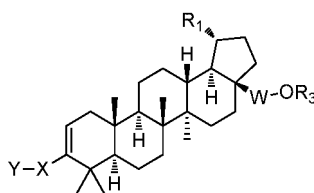


Fórmula III ;

10

y

un compuesto de fórmula IV



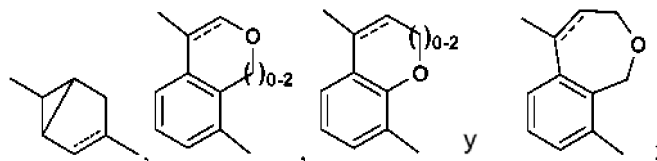
Fórmula IV ;

15

en las que R₁ es isopropenilo o isopropilo;

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

20 X se selecciona entre el grupo de cicloalquilo C₄₋₈, cicloalquenilo C₄₋₈, espirocicloalquilo C₄₋₉, espirocicloalquenilo C₄₋₉, oxacicicloalquilo C₄₋₈, dioxacicicloalquilo C₄₋₈, oxacicicloalquenilo C₆₋₈, dioxacicicloalquenilo C₆₋₈, cicloalquenilo C₆, oxacicicloalquenilo C₆, oxaspirocicloalquilo C₆₋₉ y oxaspirocicloalquenilo C₆₋₉, en las que X está sustituido con A, en las que A es al menos un miembro seleccionado entre el grupo de -H, -halo, -hidroxilo, -alquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-Q, -alquilo C₁₋₆ sustituido con alquilo-Q, -CN, -CF₂Q, -NR₈R₉, -COOR₂ y -CONR₂R₂. X también se puede seleccionar entre el grupo de:



en la que Q se selecciona entre el grupo de arilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, -OR₂, -COOR₃, -NR₂R₂, -SO₂R₇, -CONHSO₂R₃, y -CONHSO₂NR₂R₂;

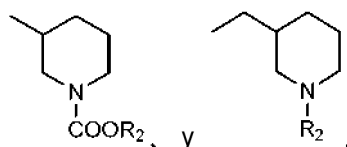
R₂ es -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido con alquilo o arilo C₁₋₆ sustituido con alquilo;

5 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, -alquilo C₁₋₆ sustituido con alquilo, CF₂-COOR₂, -NHC(O)(CH₂)_n-COOR₂, -SO₂NR₂C(O)R₂, -tetrazol, y -CONHOH, en la que n=1-6;

W está ausente, CH₂ o CO;

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

R₄ se selecciona entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-C(OR₃)₂-cicloalquilo C₃₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, -alquil C₁₋₆-Q₁, -alquil C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆-Q₁, arilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, -COR₆, -COCOR₆, -SO₂R₇, -SO₂NR₂R₂,



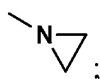
15 con la condición de que R₄ o R₅ no puede ser COR₆ o COCOR₆ cuando W es CO;

en la que Q₁ se selecciona entre el grupo de heteroarilo, heteroarilo sustituido, halógeno, -CF₃, -OR₂, -COOR₂, -NR₈R₉, -CONR₁QR₁₁ y -SO₂R₇;

R₅ se selecciona entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido con alquilo, -alquil C₁₋₆-NR₈R₉, -COR₁₀, -COR₆, -COCOR₆, -SO₂R₇ y -SO₂NR₂R₂;

20 con la condición de que solo uno de R₄ o R₅ se puede seleccionar entre el grupo de -COR₆, -COCOR₆, -SO₂R₇ y -SO₂NR₂R₂;

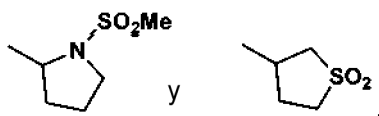
o cuando W está ausente o es CH₂, entonces R₄ y R₅ se pueden tomar junto con N adyacente para formar



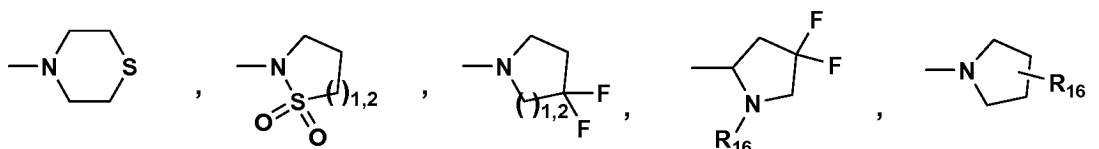
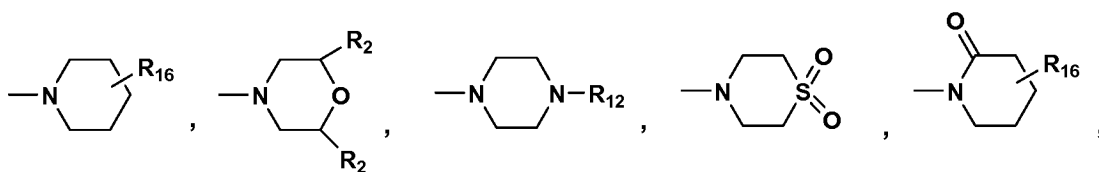
25 R₆ se selecciona entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido con alquilo, -cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ sustituido-Q₂, -alquil C₁₋₆-Q₂, -alquil C₁₋₆ sustituido con alquilo -Q₂, -cicloalquil C₃₋₆-Q₂, aril-Q₂, -NR₁₃R₁₄, y -OR₁₅; en la que Q₂ se selecciona entre el grupo de arilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, -OR₂, -COOR₂, -NR₈R₉, SO₂R₇, -CONHSO₂R₃, y -CONHSO₂NR₂R₂;

R₇ se selecciona entre el grupo de -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido, -cicloalquilo C₃₋₆, -CF₃, arilo, y heteroarilo;

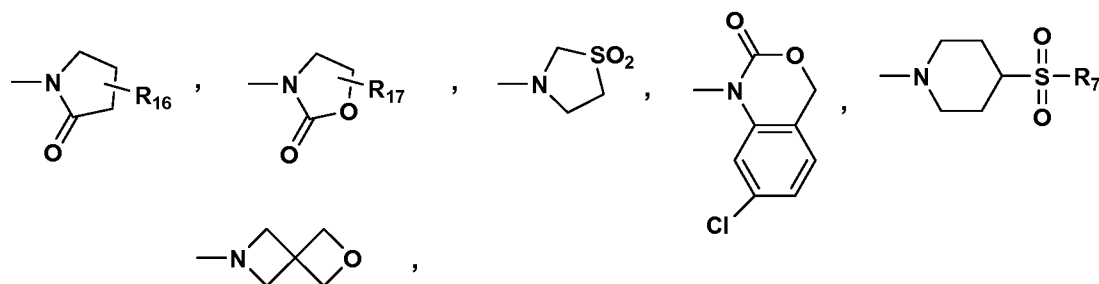
30 R₈ y R₉ se seleccionan independientemente entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆ sustituido, arilo, heteroarilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, -alquil C₁₋₆-alquil-Q₂, and -COOR₃, y R₈ y R₉ también se pueden seleccionar independientemente entre el grupo de



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



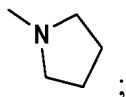
y



con la condición de que solo uno de R₈ o R₉ can be -COOR₃;

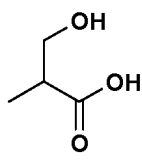
5 R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido y -cicloalquilo C₃₋₆,

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

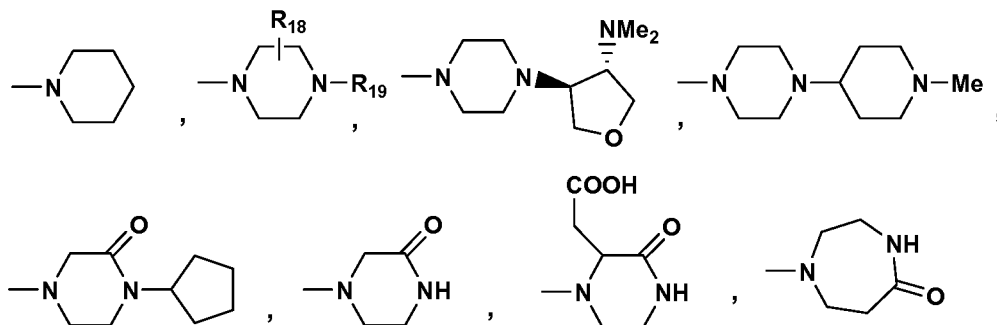


10 R₁₂ se selecciona entre el grupo de -alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-OH; -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido, -cicloalquilo C₃₋₆, -COR₇, -COONR₂₂R₂₃, -SOR₇, y -SONR₂₄R₂₅;

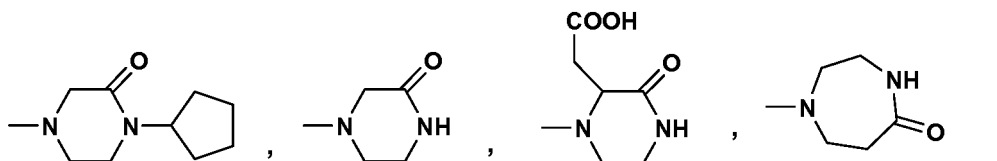
R₁₃ y R₁₄ se seleccionan independientemente entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido, -alquil C₁₋₆-Q₃, -alquil C₁₋₆-cicloalquil C₃₋₆-Q₃, alquil C₁₋₆ sustituido-Q₃ y

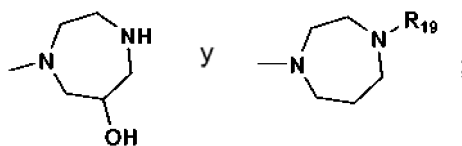


o R₁₃ y R₁₄ se toman junto con el N adyacente para formar un ciclo seleccionado del grupo de:



15





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 C₁₋₆ sustituido, -alquil C₁₋₆-Q₃, -alquil C₁₋₆-cicloalquil-C₃₋₆-Q₃ y alquil-C₁₋₆ sustituido-Q₃.

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

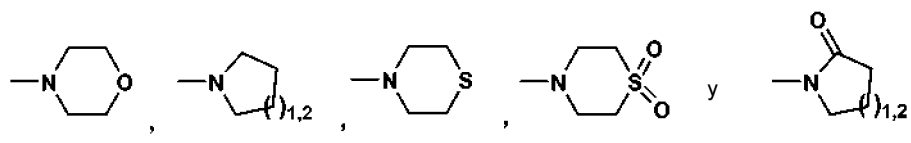
R₁₇ se selecciona entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -COOR₃, y arilo;

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 C₁₋₆ sustituido, -alquil C₁₋₆ sustituido-OR₂, y -COR₃,

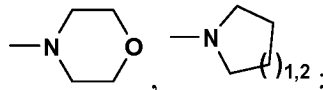
o R₂₀ y R₂₁ se toman junto con el N adyacente para formar un ciclo seleccionado del grupo de



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 C₁₋₆ sustituido y -cicloalquilo C₁₋₆,

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



20 R₂₄ y R₂₅ son independientemente del grupo de H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido, -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;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

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

25 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.

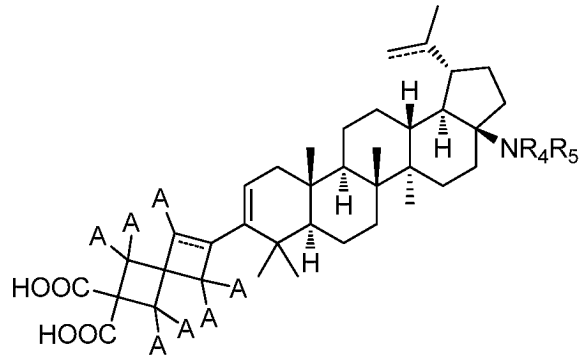
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que X se selecciona entre el grupo de cicloalqueno C₄₋₈, espirocicloalquilo C₄₋₉, y espirocicloalqueno C₄₋₉.

30 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que Y es -COOR₂.

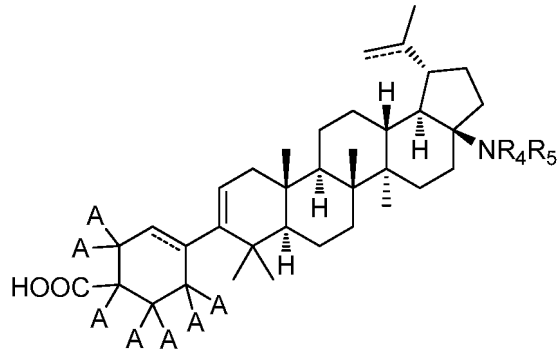
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que Y es -COOH.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que A es -H.

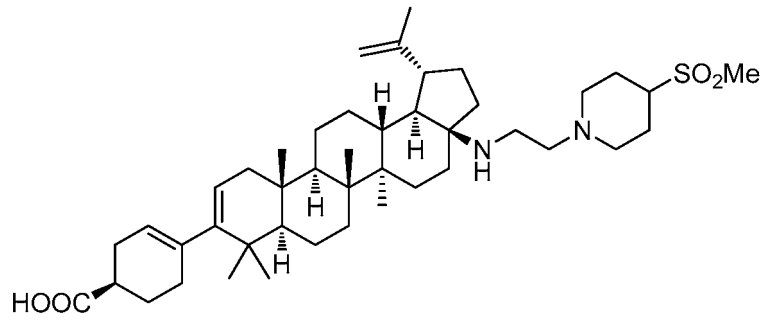
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicho compuesto tiene la siguiente estructura general seleccionada entre el grupo de:



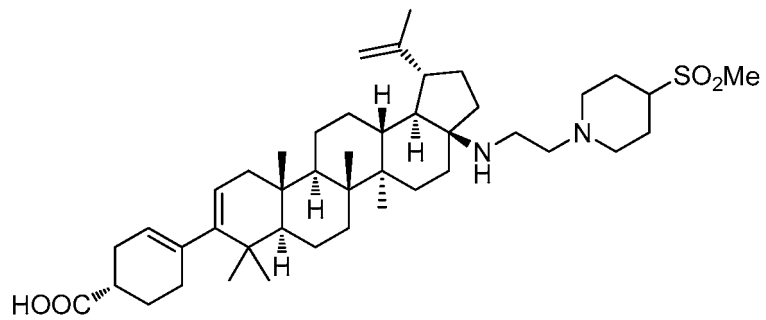
y

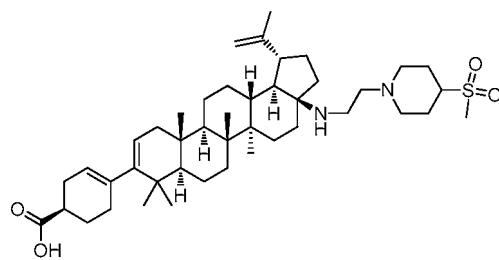
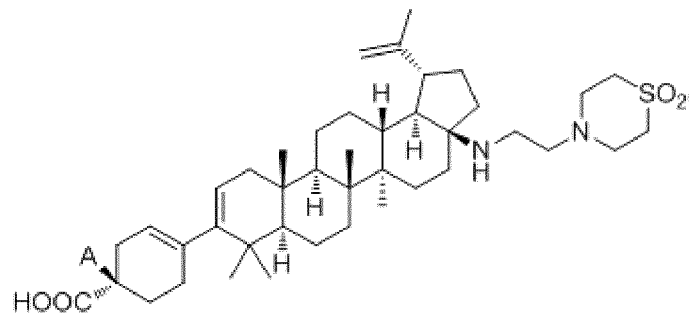
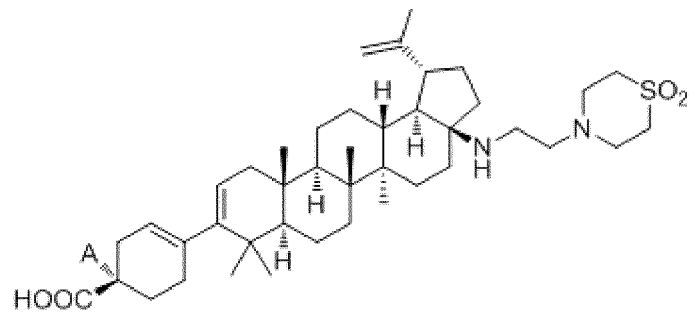
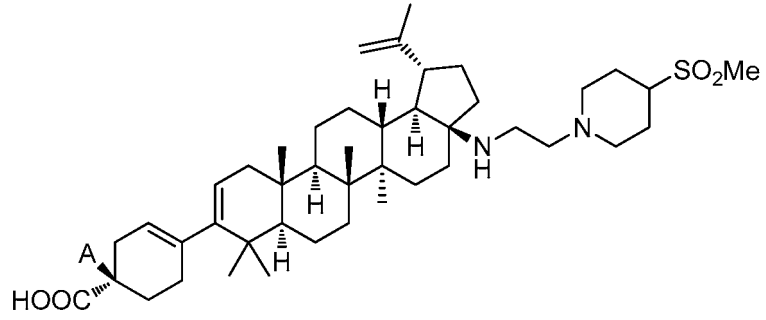
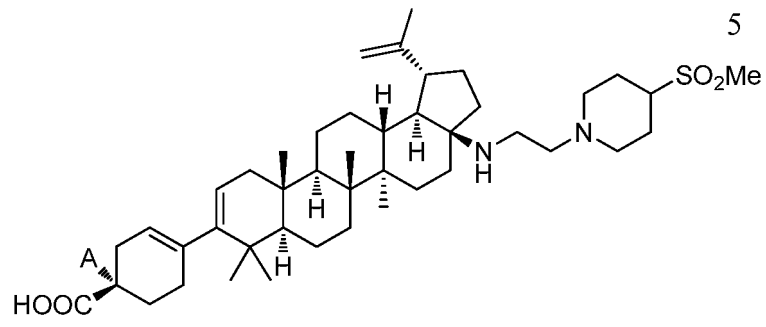


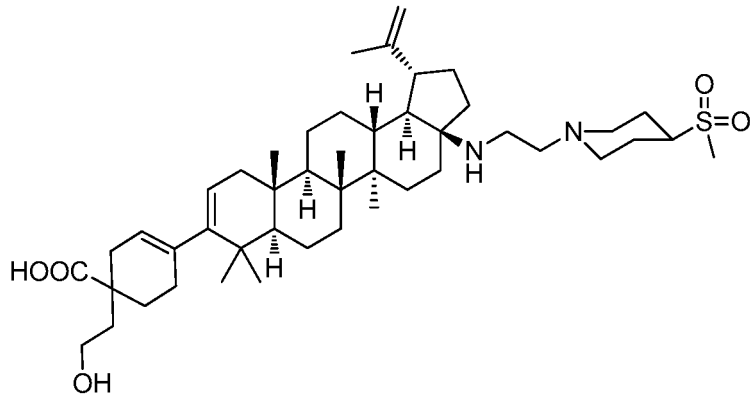
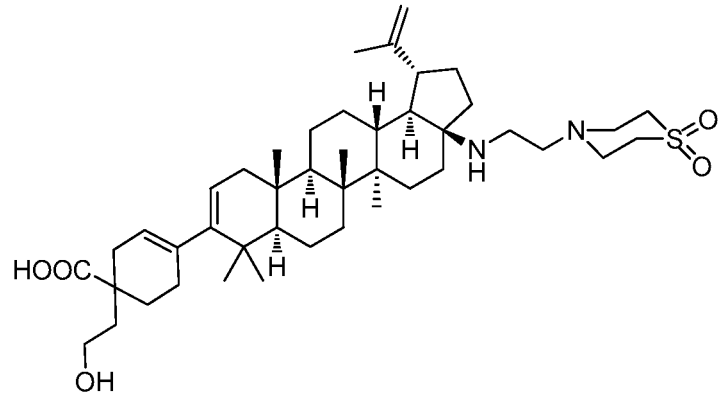
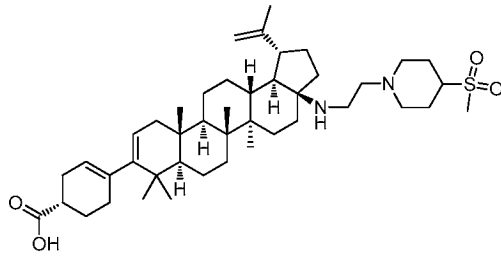
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo de:

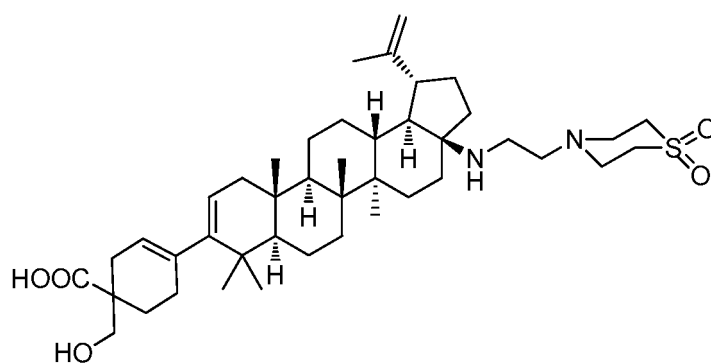
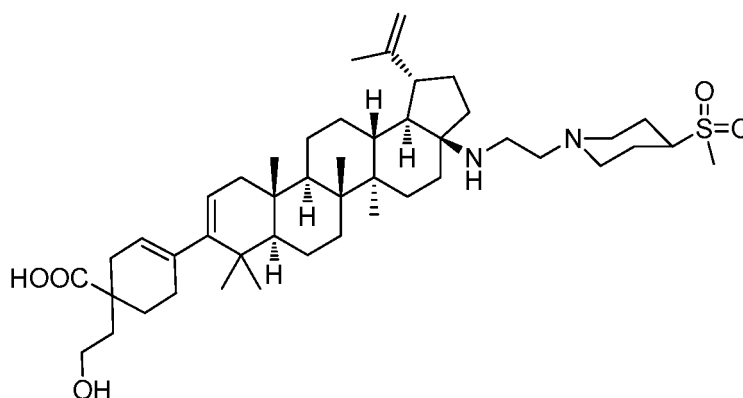


5









y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que W está ausente.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la Fórmula IV.

5 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso como un medicamento.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso en el tratamiento de un mamífero infectado con el virus del VIH.

10 16. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz antivírica de uno o más de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, junto con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

17. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz antivírica de uno o más de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 10, junto con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

15 18. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz antivírica de uno o más de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 11, junto con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

20 19. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, útiles para el tratamiento de la infección por VIH, que comprende adicionalmente una cantidad eficaz antivírica de un agente para el tratamiento del SIDA seleccionado del grupo que consiste en: (a) un agente antivírico para el SIDA; (b) un agente antiféccioso; (c) un inmunomodulador; y (d) otro inhibidor de la entrada del VIH.