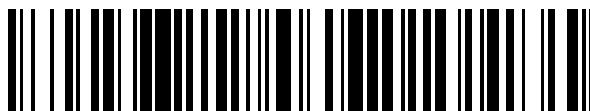


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 780 649**

51 Int. Cl.:

C07J 63/00 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.02.2016 PCT/IB2016/000811**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.11.2016 WO16178092**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2016 E 16784277 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2019 EP 3256483**

54 Título: **Nueva triterpenona C-3 con derivados de amida inversa C-17 como inhibidores de VIH**

30 Prioridad:

09.02.2015 IN 623CH2015

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.08.2020

73 Titular/es:

HETERO LABS LIMITED (50.0%)
7-2-A2 Hetero Corporate, Industrial Estates,
Sanathnagar
Hyderabad 500 018, IN y
DFH THERAPEUTICS, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

PARTHASARADHI REDDY, BANDI;
DAVID KRUPADANAM, GAZULA LEVI;
PANDURANGA REDDY, ADULLA;
BHASKAR REDDY, KASIREDDY;
VL SUBRAHMANYAM, LANKA y
RATHNAKAR REDDY, KURA

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 780 649 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

Nueva triterpenona C-3 con derivados de amida inversa C-17 como inhibidores de VIH

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una nueva triterpenona C-3 con derivados de amida inversa C-17 y a compuestos y composiciones relacionadas útiles para el tratamiento terapéutico de enfermedades víricas y, particularmente, de enfermedades mediadas por VIH.

10

Antecedentes de la invención

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha establecido como el agente causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) durante más de 20 años (Science 1983, 220,868-871; N. Eng. J. Med. 1984, 311, 1292-1297). El SIDA se caracteriza por la destrucción del sistema inmunitario, particularmente de linfocitos T CD4+. El VIH es un retrovirus, y el ciclo de vida del VIH abarca varias etapas cruciales, comenzando por la unión del virus a la membrana de la célula hospedadora y terminando con la liberación de la progenie de viriones desde la célula.

15

20

El compuesto natural ácido betulínico, se descubrió que el aislado de *Syzygium clavifolium* y varias otras especies de plantas poseía actividad anti-VIH. Diversos grupos de investigación llevaron a cabo modificaciones químicas en un intento de identificar posibles agentes anti-VIH haciendo análogos semisintéticos del ácido betulínico, lo que llevó al descubrimiento de bevirimat como un compuesto con un nuevo mecanismo de acción (J. Nat. Prod. 199457(2): 243-7; J. Med. Chem. 1996,39(5),1016). Otros estudios mostraron que el bevirimat actúa al interrumpir el procesamiento de Gag (Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 2003, 100(23): 13555-60; Antimicrob. Agents. Chemother. 2001,45(4),1225-30; J. Virol. 2004,78(2): 922-9; J. Biol. Chem. 2005, 280(51):42149-55; J. Virol. 2006,80(12): 5716-22) y ser el primer inhibidor de maduración de su clase con una potente actividad contra el VIH-1. Bevirimat subió a los ensayos clínicos de fase 2, en clínica, a pesar de las concentraciones plasmáticas óptimas, no todos los pacientes que reciben bevirimat tienen una fuerte reducción de la carga vírica. Se documentó que los pacientes que no respondieron tenían polimorfismos Gag de partida más frecuentes cerca del sitio de escisión SP-1 de la cápside que los que respondían. (HIV gag polymorphism determines treatment response to bevirimat. XVII international HIV drug resistance work shop 10-14 de Junio, 2008, Sitges, España).

25

30

35

Animados por estos desarrollos, los químicos médicos comenzaron a explorar los derivados del ácido betulínico y los compuestos relacionados de manera intensiva para sus actividades terapéuticas. Por ejemplo, el documento WO 2014/093941 describe composiciones farmacéuticas de derivados de betulina; el documento WO 2009/082819 describe la preparación de derivados de 17-amino lupano como agentes anti-VIH; el documento WO 2013/117137 describe derivados de triterpenoides de lupano y su uso farmacéutico; el documento WO 2013/020245 describe derivados de carbonilo de betulina; el documento WO 2009/082818 describe la preparación de derivados de ceto lupano C21 para el tratamiento de infecciones por VIH; el documento WO 2011/100308 describe la preparación de derivados de betulina para el tratamiento del VIH-1; el documento WO 2013/090664 describe la preparación de derivados de betulina para el tratamiento del VIH; el documento WO 2013/091144 describe la preparación de derivados de propenoato de betulina útiles para el tratamiento del VIH; el documento WO 2013/090683 describe la preparación de derivados de propenoato de betulina para el tratamiento del VIH.

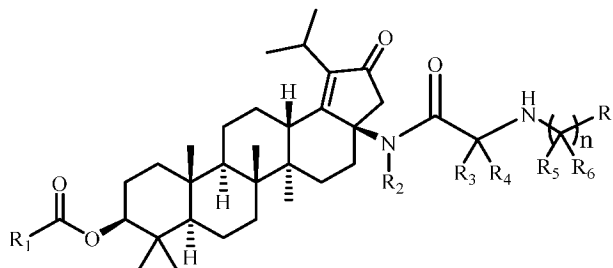
40

45

Dado el hecho de la epidemia mundial de SIDA, existe una fuerte necesidad continua de nuevos fármacos eficaces para el tratamiento de pacientes infectados por el VIH, afecciones y/o trastornos de la enfermedad mediados por el VIH mediante el descubrimiento de nuevos compuestos con nuevas estructuras y/o mecanismo(s) de acción.

50 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula (1)



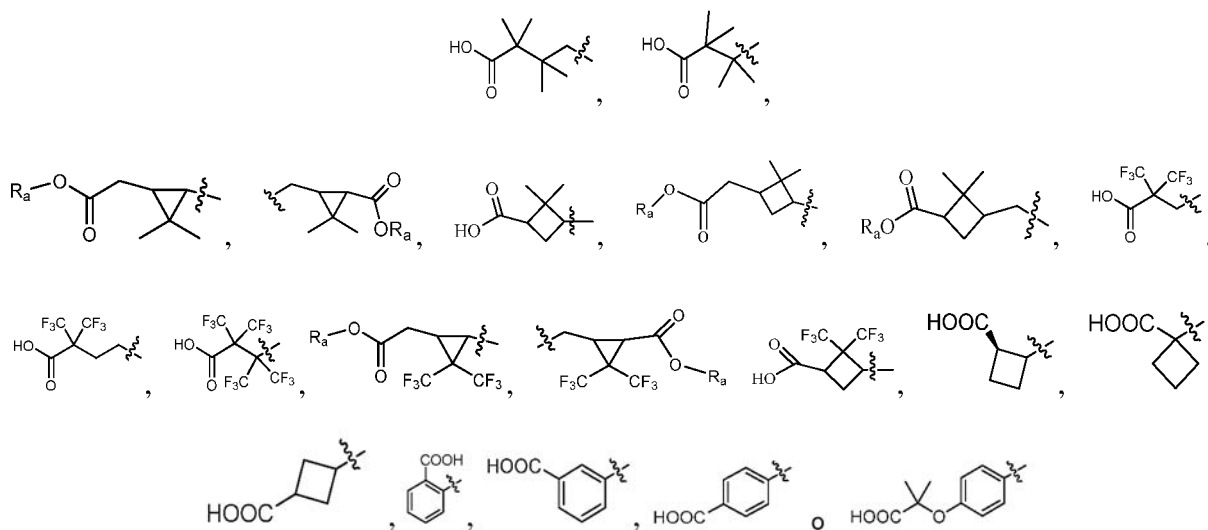
Fórmula (1)

55

en la que,

R₁ es alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir,

5



10

(en la que R_a se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir o cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o sin sustituir);

R₂ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, alcoxilalcoxi C₂-C₆ sustituido o sin sustituir o aminoalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir;

15

R₃ y R₄ se seleccionan independientemente entre alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, amina sustituida o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir, o R₃ y R₄ se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o sin sustituir, epóxido, oxetano o azetidina;

20

R₅ y R₆ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, o R₅ y R₆ se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o sin sustituir, o R₅ y R₆ representan juntos oxo;

25

R₇ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, alcoxi C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, amino sustituido o sin sustituir, aminoalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o sin sustituir, arilo C₆-C₁₂ sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, o -S(O)₂R_b; en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre uno o más R_m;

R_m se selecciona entre halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo, amino, -C(O)OR_c, heterociclilo sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, o -S(O)₂R_b;

30

R_b y R_c se seleccionan independientemente entre alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir o arilo C₆-C₁₂ sustituido o sin sustituir;

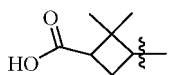
'n' es un número entero seleccionado entre 0, 1 o 2;

sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, hidratos farmacéuticamente aceptables, tautómeros o combinaciones de los mismos.

35

Debe entenderse que la fórmula (1) abarca estructuralmente todos los tautómeros.

De acuerdo con una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que R₁ es



40

De acuerdo con otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que R₂ es hidrógeno.

De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que R₃ y R₄ son metilo.

45

De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que R₃ y R₄, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o sin sustituir.

De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que el dicho cicloalquilo C₃₋₆ anterior es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

50

De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que R₅ y R₆ son hidrógeno.

ES 2 780 649 T3

- De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que R₅ y R₆ son metilo.
- 5 De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que R₅ y R₆, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman cicloalquilo C₃₋₆.
- De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que dicho cicloalquilo C₃₋₆ anterior es ciclopropilo y ciclopentilo.
- 10 De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que R₅ y R₆ representan juntos oxo.
- De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que R₇ es fenilo sustituido; en la que los sustituyentes son cloro, metilo, flúor, trifluorometilo, morfolina, metilsulfonilo, 4-Metil-1H-imidazol, oxazol, 1,3,4-Oxadiazol, 1,1-dióxido de tiomorfolina o 1,1-dióxido de 4-metiltiomorfolina.
- 15 De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que R₇ es piridina sustituida; en la que los sustituyentes son metilo, amino, morfolina o cloro.
- 20 De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que R₇ es pirrolidina.
- De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que R₇ es pirrolidina que está sustituida con -C(O)OR_c; en el que R_c es butilo terciario.
- 25 De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que R₇ es pirazina.
- De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que R₇ es pirazina que está sustituida con metilo.
- 30 De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que R₇ es furano que está sustituido con metilo.
- De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que R₇ es piperazina que está sustituida con etilo.
- 35 De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que R₇ es quinolina.
- De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que R₇ es piperidina.
- 40 De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que R₇ es 1,1-dióxido de tiomorfolina.
- De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que R₇ es 1H-benzo[d]imidazol.
- 45 De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que R₇ es 1H-benzo[d]imidazol que está sustituido con metil piridina.
- 50 De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que R₇ es 1H-benzo[d]imidazol que está sustituido con pirazina.
- De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que R₇ es tiazol, que está sustituido con metilo o amino.
- 55 De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que R₇ es imidazol que está sustituido con metilo.
- De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que R₇ es pirazol que está sustituido con isopropilo.
- 60 De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que R₇ es isoxazol que está sustituido con metilo.
- 65 De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que R₇ es 1,3,4-oxadiazol que está sustituido con metilo.

De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que R₇ es pirimidina.

De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que R₇ es pirazolo[1,5-a]pirimidina.

5 De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que R₇ es -S(O)₂R_b; en el que R_b es metilo o 4-cloro fenilo.

10 De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que R₇ es N,N-dimetilamino.

De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que R₇ es butilo terciario.

15 De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que R₇ es butoxi terciario.

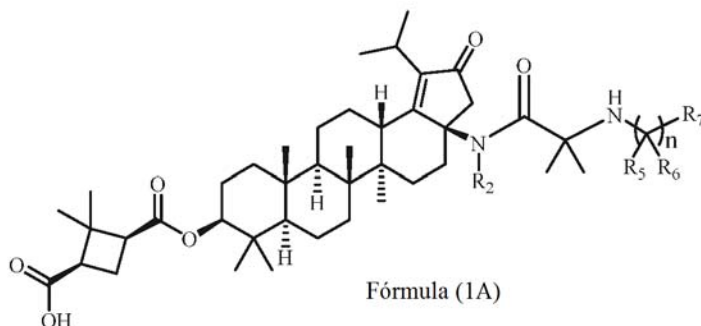
De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que R₇ es ciclohexilo.

De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que 'n' es 0.

20 De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que 'n' es 1.

De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1), en la que 'n' es 2.

25 En consecuencia, otro aspecto más de la presente invención proporciona compuestos de fórmula (1A):



en la que,

30 R₂, R₅, R₆, R₇ y 'n' son igual a como se han definido para la Fórmula (1) anterior; sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, hidratos farmacéuticamente aceptables, tautómeros o combinaciones de los mismos.

35 Debe entenderse que la fórmula (1A) abarca estructuralmente todos los tautómeros.

De acuerdo con una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (1A), en la que R₂ es hidrógeno.

De acuerdo con una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (1A), en la que R₅ y R₆ son hidrógeno.

40 De acuerdo con una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (1A), en la que R₅ y R₆ son metilo.

De acuerdo con una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (1A), en la que R₅ y R₆ representan juntos oxo.

45 De acuerdo con una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (1A), en la que R₅ y R₆, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman cicloalquilo C₃₋₆.

De acuerdo con una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (1A), en la que el dicho cicloalquilo C₃₋₆ anterior es ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

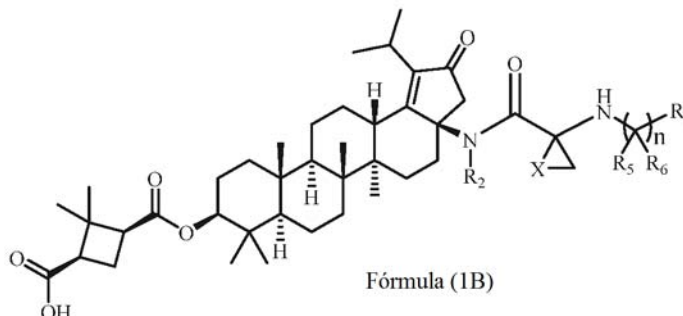
50 De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1A), en la que R₇ es fenilo sustituido; en la que los sustituyentes son cloro, metilo, flúor, trifluorometilo, morfolina, metilsulfonilo, 4-Metil-1H-imidazol, oxazol, 1,3,4-Oxadiazol, 1,1-dióxido de tiomorfolina o 1,1-dióxido de 4-metiltiomorfolina.

- De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1A), en la que R₇ es piridina sustituida, en la que los sustituyentes son metilo, amino, morfolina o cloro.
- 5 De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1A), en la que R₇ es pirrolidina.
- De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1A), en la que R₇ es pirrolidina que está sustituida con -C(O)OR_c; en el que R_c es butilo terciario.
- 10 De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1A), en la que R₇ es pirazina.
- De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1A), en la que R₇ es pirazina que está sustituida con metilo.
- 15 De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1A), en la que R₇ es furano que está sustituido con metilo.
- De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1A), en la que R₇ es piperazina que está sustituida con etilo.
- 20 De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1A), en la que R₇ es quinolina.
- De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1A), en la que R₇ es piperidina.
- 25 De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1A), en la que R₇ es 1,1-dióxido de tiomorfolina.
- De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1A), en la que R₇ es 1H-benzo[d]imidazol.
- 30 De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1A), en la que R₇ es 1H-benzo[d]imidazol que está sustituido con metil piridina o pirazina.
- De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1A), en la que R₇ es tiazol, que está sustituido con metilo o amino.
- 35 De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1A), en la que R₇ es imidazol que está sustituido con metilo.
- De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1A), en la que R₇ es pirazol que está sustituido con isopropilo.
- 40 De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1A), en la que R₇ es isoxazol que está sustituido con metilo.
- 45 De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1A), en la que R₇ es 1,3,4-oxadiazol que está sustituido con metilo.
- De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1A), en la que R₇ es pirimidina.
- 50 De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1A), en la que R₇ es pirazolo[1,5-a]pirimidina.
- De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1A), en la que R₇ es -S(O)₂R_b; en el que R_b es metilo o 4-cloro fenilo.
- 55 De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1A), en la que R₇ es N, N-dimetilamino.
- De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1A), en la que R₇ es butilo terciario.
- 60 De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1A), en la que R₇ es butoxi terciario.
- De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1A), en la que R₇ es ciclohexilo.
- 65 De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1A), en la que 'n' es 0.

De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1A), en la que 'n' es 1.

De acuerdo con otra realización más, se proporciona un compuesto de fórmula (1A), en la que 'n' es 2.

5 En consecuencia, otro aspecto de la presente invención proporciona compuestos de fórmula (1B):



en la que

10 R₂, R₅, R₆, R₇ y 'n' son iguales a como se han definido para la Fórmula (1) anterior;
 X puede seleccionarse entre -O-, -CH₂O-, -CH₂N- o (-CH₂)_m; 'm' puede ser un número entero seleccionado entre
 1, 2, 3 o 4;
 sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, hidratos farmacéuticamente
 15 aceptables, tautómeros o combinaciones de los mismos.

Debe entenderse que la fórmula (1B) abarca estructuralmente todos los tautómeros.

20 De acuerdo con una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (1B), en la que R₂ es hidrógeno.

De acuerdo con una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (1B), en la que X es -CH₂-.

25 De acuerdo con una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (1B), en la que R₅ y R₆ representan juntos oxo.

De acuerdo con otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (1B), en la que R₇ es fenilo que está
 sustituido con cloro, metilo o flúor.

30 De acuerdo con otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (1B), en la que R₇ es piridilo que está
 sustituido con metilo o morfolina.

De acuerdo con otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (1B), en la que R₇ es pirimidina.

35 De acuerdo con otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (1B), en la que 'n' es 1.

De acuerdo con otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (1B), en la que 'm' es 1.

De acuerdo con otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (1B), en la que 'm' es 2.

40 De acuerdo con otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (1B), en la que 'm' es 3.

De acuerdo con otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (1B), en la que 'm' es 4.

45 A continuación están los compuestos representativos, que tienen únicamente naturaleza ilustrativa y no pretenden
 limitar el ámbito de la invención (La nomenclatura se ha generado a partir de ChemBioDraw Ultra versión 13.0):

ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(4-clorobenzamido)-2-metilpropanamido)-1-
 50 isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8, 9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-
 ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 1),
 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(1-(4-clorofenil) ciclopropano-1-carboxamido)-
 2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,1 la-pentametil -2-oxo-
 3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a] crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-
 55 dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 2),
 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-benzamido-2-metilpropanamido)-1-isopropil-
 5a,5b, 8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-

- ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetil ciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 3),
 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(3,4-diclorobenzamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 4),
 5 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(pirazin-2-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 5),
 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(6-aminonicotinamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 6),
 10 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(5-metilpirazin-2-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 7),
 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((S)-1-(*terc*-butoxi) carbonil)pirrolidin-2-carboxamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 8),
 15 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(2-(4-etilpiperazin-1-il)acetamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclo penta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 9),
 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(2-(piperidin-1-il)acetamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 10),
 25 clorhidrato del ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(2-amino-2-metil propanamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 11),
 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 12),
 30 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(2-(6-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 13),
 35 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-carboxamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 14),
 40 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(2-(pirazin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 15),
 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 16),
 45 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-3a-(2-(3-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamido)-2-metilpropanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 17),
 50 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(4-morfolinobenzamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 18),
 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 19),
 55 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 20),
 60 ácido (1S,3R)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(4-clorobenzamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 21),
 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(4-fluorobenzamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 22),
 65

- ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(4-metilbenzamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7, 7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 23),
- 5 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(furan-3-carboxamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8, 9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a] crisen-9-il) oxo)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 24),
- 10 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(4-(trifluorometil)benzamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 25),
- 15 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(furan-2-carboxamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 26),
- 20 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(1-fenilciclopentano-1-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 27),
- 25 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(quinolin-2-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 28),
- 30 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(3-metilpicolinamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 29),
- 35 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(2-metilfuran-3-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 30),
- 40 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(2-morfolinonicotinamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 31),
- 45 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(pirimidin-2-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 32),
- 50 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(2,5-dimetilfuran-3-carboxamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 33),
- 55 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(2-(1,1-dioxidotio morfolino)acetamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a] crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 34),
- 60 clorhidrato del ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(piperidin-4-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 35),
- 65 clorhidrato del ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((S)-2-amino-3-metilbutanamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 36),
- ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-(4-clorobenzamido) ciclopropano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 37),
- 50 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(1-(6-metilnicotinamido)ciclopropano-1-carboxamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 38),
- 55 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-(4-fluorobenzamido) ciclopropano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 39),
- 60 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(1-(4-metilbenzamido)ciclopropano-1-carboxamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 40),
- 65 ácido (1S,3R)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-(4-clorobenzamido) ciclopropano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 41),
- ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-(4-clorobenzamido) ciclobutano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 42),
- ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(1-(6-metilnicotinamido)ciclobutano-1-carboxamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 43),

- ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-(1-(pirimidin-2-carboxamido)ciclobutano-1-carboxamido)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 44),
- 5 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(1-(2-morfolinonicotinamido)ciclobutano-1-carboxamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 45),
- 10 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(1-(4-clorobenzamido)ciclohexano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 46),
- 15 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(1-(6-metilnicotinamido)ciclopentano-1-carboxamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 47),
- 20 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-(4-clorobenzamido)ciclohexano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 48),
- 25 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(1-(6-metilnicotinamido)ciclohexano-1-carboxamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 49),
- 30 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(1-(4-metilbenzamido)ciclohexano-1-carboxamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 50),
- 35 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(4-(metilsulfonil)benzamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 51),
- 40 clorhidrato del ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(S)-piperidin-3-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 52),
- 45 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(2-(4-clorofenil)acetamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 53),
- 50 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 54),
- 55 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(2-aminotiazol-4-carboxamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 55),
- 60 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 56),
- 65 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(4-(1,1-dioxidotio morfolino)benzamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 57),
- ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(4-((1,1-dioxidotio morfolino)metil)benzamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-penta
- 50 3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclo penta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 58),
- ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(2-(dimetilamino)acetamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 59),
- 55 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(6-metilpicolinamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 60),
- 60 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(6-metilnicotinamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 61),
- 65 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-pivalamidopropnamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 62),
- (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(metilsulfonamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-

- ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxilato sódico (Compuesto 63),
 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((etoxicarbonil)amino)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 64),
 5 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((4-clorofenil) sulfonamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 65),
 10 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(ciclohexanocarboxamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 66),
 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-((piridin-2-ilmetil)amino)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 67),
 15 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((4-clorobencil)amino)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 68),
 20 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(((1-(4-clorofenil) ciclopropil)metil)amino)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a] crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 69),
 25 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(5-cloropicolinamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 70),
 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 71),
 30 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(3-(6-metilpiridin-2-il)ureido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 72),
 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((2-(dimetilamino) etil)amino)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 73),
 35 clorhidrato del ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-amino-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a] crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 74),
 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((*tert*-butoxicarbonil) amino)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 75),
 40 clorhidrato del ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-((S)-pirrolidin-2-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Compuesto 76), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, incluyendo hidratos, de compuestos también están contemplados.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que incluye al menos un compuesto tal como se describe en el presente documento y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable (tal como un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable). De manera específica, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto descrito en el presente documento. El(los) compuesto(s) presente(s) en la composición pueden estar asociados con un excipiente farmacéuticamente aceptable (como un vehículo o un diluyente) o puede estar diluido por un vehículo, o encerrado dentro de un vehículo que puede estar en forma de una cápsula, bolsa u otro recipiente.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos mediados por infecciones víricas.

Por lo tanto, en el presente documento se describe un método para tratar una enfermedad, afección y/o trastorno mediado por infecciones víricas en un sujeto que lo necesite administrando al sujeto uno o más compuestos descritos en el presente documento en una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar esa infección, especialmente en la forma de una composición farmacéutica.

También se proporcionan en el presente documento procesos para preparar compuestos descritos en el presente documento.

En el presente documento se describe un método para prevenir; mejorar o tratar una enfermedad, trastorno o síndrome mediado por el VIH en un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. También se describe un método, en donde la enfermedad, trastorno o síndrome mediado por el VIH es como el SIDA, complejo relacionado con el SIDA, o un síndrome caracterizado por síntomas como linfadenopatía generalizada persistente, fiebre y pérdida de peso, o una infección retroviral genéticamente relacionada con el SIDA.

El potencial inhibidor anti-VIH de los compuestos de la presente invención puede demostrarse mediante una cualquiera o más metodologías conocidas en la técnica, tales como mediante el uso de los ensayos descritos en Mossman T, Diciembre de 1983, Journal of immunological methods, 65 (1-2), 55-63 y SPC Cole, cancer chemotherapy and Pharmacology, 1986, 17, 259-263.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona nuevas triterpenonas de C-3 con derivados de amida inversa de C-17 y compuestos relacionados, que pueden usarse como antivíricos, particularmente como compuestos anti-VIH y procesos para la síntesis de estos compuestos. También se proporcionan sales farmacéuticamente aceptables, los solvatos farmacéuticamente aceptables, junto con vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, que pueden usarse para el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos mediados por infecciones víricas.

Las siguientes definiciones se aplican a los términos que se usan en el presente documento:

Los términos "halógeno" o "halo" incluyen flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a ocho átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo y 1,1-dimetiletilo (t-butilo).

El término "alcoxi" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada con radical de oxígeno que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene saturación o insaturación, que tiene de uno a ocho átomos de carbono y que está unido a través de un átomo de oxígeno al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metiloxi, etiloxi, n-propiloxi, 1-metiletiloxi (isopropiloxi), n-butiloxi, n-pentiloxi y 1,1-dimetiletiloxi (t-butiloxi).

El término "alcoxilalcoxi" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada con un radical de oxígeno que consiste en átomos de carbono, átomos de hidrógeno y grupos alcoxi, que contiene saturación o insaturación, que tiene de uno a ocho átomos de carbono y que está unido a través de un átomo de oxígeno al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, 2-(metiloxi)etiloxi, 2-(etiloxi)etiloxi, 2-(n-propiloxi)etiloxi y 3-(isopropiloxi)butiloxi.

El término "amina" se refiere a compuestos orgánicos y grupos funcionales que contienen un átomo de nitrógeno básico con un solo par. Las aminas son derivados de amoníaco, en los que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado por un sustituyente, tal como un grupo alquilo o arilo, estos pueden llamarse respectivamente alquilaminas y arilaminas; las aminas en las que ambos tipos de sustituyente están unidos a un átomo de nitrógeno pueden llamarse alquilarilaminas. Las aminas importantes incluyen aminoácidos, trimetilamina y anilina.

El término "aminoácido" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene un grupo amina, un grupo ácido carboxílico y una cadena lateral que es específica para cada aminoácido y que está unida a través del átomo de nitrógeno del grupo amina al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, alanina, valina, isoleucina, leucina, fenilalanina o tirosina.

El término "aminoalquilo" se refiere a cualquier derivado amino de un radical alquilo, más específicamente dimetilamino.

El término "cicloalquilo" representa un sistema de anillo no aromático mono o multicíclico de 3 a aproximadamente 12 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo multicíclicos incluyen, pero sin limitación, grupos perhidronaftilo, adamantilo y norbornilo, grupos cíclicos puenteados y grupos espirobicíclicos, por ejemplo, espiro(4,4)non-2-ilo.

El término "arilo" se refiere a un radical aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y bifenilo.

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo (como se ha definido anteriormente) está sustituido con uno o más halógenos. Un radical monohaloalquilo, por ejemplo, puede tener un átomo de cloro, bromo, yodo o flúor. Los

radicales dihalo y polihaloalquilo pueden tener dos o más átomos de halógeno iguales o diferentes. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, dicloroetilo, dicloropropilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo y similares.

5 Las expresiones "heterociclilo" y "anillo heterocíclico" se refieren a un radical de anillo de 3 a 15 miembros estable que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, fósforo, oxígeno y azufre. Para los fines de la esta invención, el radical de anillo heterocíclico puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensados, puenteados o espiro, y los
10 átomos de nitrógeno, fósforo, carbono, oxígeno o azufre en el radical de anillo heterocíclico pueden estar opcionalmente oxidados a diversos estados de oxidación. Además, el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical de anillo puede estar parcial o totalmente saturado (es decir, heterocíclico o heteroarilo). Los ejemplos de dichos radicales de anillo heterocíclico incluyen, pero sin limitación, tetrazoilo, tetrahidroisoquinolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo,
15 azepinilo, pirrolilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, triazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, decahidroisoquinolilo, benzoimidazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, furilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, tienilo, benzotienilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinil-sulfona, dioxafosfolano, oxadiazolilo y 1,4-tiazin-1,1-diona. El radical de anillo heterocíclico puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable.

El término "heterociclilalquilo" se refiere a un radical de anillo heterocíclico enlazado directamente a un grupo alquilo. El radical heterociclilalquilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier átomo de carbono en el grupo
25 alquilo que dé como resultado la creación de una estructura estable.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical de anillo heterocíclico aromático. Los ejemplos de dicho heteroarilo incluyen, pero sin limitación, piridilo, pirazinilo, furanilo, quinolinilo, tetrazoilo, triazolilo, 1,3-díaza-1H-indenilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, 1,3,4-oxadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo,
30 quinuclidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo e isoindolinilo. El radical de anillo heteroarilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable.

"Sustituido" se refiere a 1-3 sustituyentes en la misma posición o en posiciones diferentes con los mismos grupos o grupos diferentes. A menos que se especifique otra cosa, el término "sustituido", como se usa en el presente documento, se refiere a la sustitución con uno cualquiera o una combinación de los siguientes sustituyentes: hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio (=S), alquilo sustituido o sin sustituir, haloalquilo, alcoxi sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, amino sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o
40 sin sustituir, anillo heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir. Los sustituyentes en los grupos "sustituidos" mencionados anteriormente no pueden estar sustituidos adicionalmente. Por ejemplo, cuando el sustituyente en "alquilo sustituido" es "arilo sustituido", el sustituyente en "arilo sustituido" no puede ser "alqueno sustituido".

45 El término "tratar" o "tratamiento" de una patología, enfermedad, trastorno o afección incluye:

- (1) la prevención o el retraso de la aparición de uno o más síntomas clínicos de la patología, enfermedad, trastorno o afección que se desarrolla en un sujeto que puede estar afligido o predispuesto a la patología, enfermedad, trastorno o afección, pero que todavía no experimenta o muestra síntomas clínicos o subclínicos de la patología, enfermedad, trastorno o afección;
- (2) la inhibición de la patología, enfermedad, trastorno o afección, es decir, la detención o la reducción del desarrollo de la patología, enfermedad, trastorno o afección o al menos un síntoma clínico o subclínico del mismo; o
- (3) el alivio de la patología, enfermedad, trastorno o afección, es decir, que provoca la regresión de la patología, enfermedad, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

El beneficio para un sujeto que recibe el tratamiento es estadísticamente significativo o al menos perceptible para el sujeto o para el médico.

60 El término "sujeto" incluye mamíferos (especialmente seres humanos) y otros animales, tales como animales domésticos (por ejemplo, mascotas domésticas, incluidos gatos y perros) y animales no domésticos (como los silvestres).

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una patología, enfermedad, trastorno o afección, es suficiente para efectuar dicho tratamiento. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, de la patología, enfermedad, trastorno o

afección y su gravedad y de la edad, el peso, la condición física y la capacidad de respuesta del sujeto que recibe tratamiento.

5 Los compuestos de la presente invención pueden formar sales. Los ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables que forman parte de esta invención incluyen sales obtenidas a partir de sales de bases inorgánicas o sales de sales de bases orgánicas o bases quirales, sales de aminoácidos naturales y sales de aminoácidos no naturales. También se contemplan formas tautoméricas y mezclas de compuestos descritos en el presente documento.

10 Los solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen hidratos y otros disolventes de cristalización (tales como alcoholes). Los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con disolventes de bajo peso molecular por métodos conocidos en la técnica.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

15 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente invención incluyen al menos un compuesto descrito en el presente documento y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable (tal como un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable). De manera específica, las composiciones farmacéuticas contempladas incluyen uno o más compuestos descritos en el presente documento en una cantidad suficiente para tratar la infección vírica en un sujeto.

20 Los temas contemplados incluyen, por ejemplo, una célula viva y un mamífero, incluyendo seres humanos. El compuesto de la presente invención puede estar asociado con un excipiente farmacéuticamente aceptable (tal como un vehículo o un diluyente) o ser diluido por un vehículo, o encerrado dentro de un vehículo que puede estar en forma de cápsula, bolsita u otro recipiente.

25 Los ejemplos de vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, soluciones salinas, alcoholes, polietilenglicoles, aceite de cacahuete, aceite de oliva, gelatina, lactosa, terra alba, sacarosa, dextrina, carbonato de magnesio, azúcar, amilosa, estearato de magnesio, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, ácido esteárico, alquil éteres inferiores de celulosa, ácido silícico, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos y polioxietileno.

30 El vehículo o diluyente puede incluir un material de liberación sostenida, tal como, por ejemplo, monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, en solitario o mezclado con una cera.

35 La composición farmacéutica también puede incluir uno o más agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes conservantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes, o cualquier combinación de los anteriores. La composición farmacéutica de la invención puede formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

40 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden prepararse, por ejemplo, tal como se describe en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Ed., 2003 (Lippincott Williams y Wilkins). Por ejemplo, el compuesto activo puede mezclarse con un vehículo, o diluirse con un vehículo, o encerrarse dentro de un vehículo, que puede estar en forma de una ampolla, cápsula o bolsita. Cuando el vehículo sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como un vehículo, excipiente, o medio para el compuesto activo.

45 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en formas convencionales, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, soluciones, suspensiones, inyectables o productos para aplicación tópica. Además, la composición farmacéutica de la presente invención puede formularse para proporcionar el perfil de liberación deseado.

50 La vía de administración puede ser cualquier vía que transporte eficazmente el compuesto activo al sitio de acción apropiado o deseado. Las vías adecuadas de administración incluyen, pero no se limitan a, oral, nasal, pulmonar, bucal, subdérmica, intradérmica, transdérmica, parenteral, rectal, de liberación prolongada, subcutánea, intravenosa, intrauretral, intramuscular, intranasal, oftálmica (tal como con una solución oftálmica) o tópica (tal como con una pomada tópica). La vía oral es específicamente adecuada.

55 Las formulaciones orales sólidas incluyen, pero no se limitan a, comprimidos, cápsulas (gelatina blanda o dura), grageas (que contienen el principio activo en forma de polvo o microgránulo), trociscos y pastillas para chupar. Los comprimidos, grageas, o cápsulas que tienen talco y/o un vehículo o aglutinante de carbohidrato o similares son particularmente adecuadas para la aplicación oral. Los vehículos ejemplares para comprimidos, grageas, o cápsulas incluyen lactosa, almidón de maíz, y/o almidón de patata. Un jarabe o elixir puede usarse en casos en los que se pueda emplear un vehículo edulcorante.

60

65

Un comprimido típico que puede prepararse mediante técnicas de formación de compresión convencionales.

Las formulaciones líquidas incluyen, pero no se limitan a, jarabes, emulsiones, gelatina blanda y líquidos inyectables estériles, tales como suspensiones o soluciones líquidas acuosas o no acuosas o soluciones.

Para la aplicación parenteral, son particularmente adecuadas las soluciones o suspensiones inyectables, específicamente, soluciones acuosas con el compuesto activo disuelto en aceite de ricino polihidroxiado.

MÉTODOS DE DETECCIÓN

La actividad antivírica del VIH y la citotoxicidad de los compuestos de la presente invención se pueden medir en paralelo siguiendo los métodos publicados en la bibliografía.

El efecto citotóxico de los compuestos puede analizarse midiendo la proliferación de las células usando la tinción con bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolio (MTT). Las células (5×10^3 células/pocillo) se incubarán en placas de 96 pocillos en presencia o ausencia de compuestos. Al final del tratamiento, se añadirán 20 μ l de MTT (5 mg/ml en PBS) a cada pocillo y se incubarán durante 4 horas adicionales a 37 °C. El precipitado de formazan MTT azul púrpura se disolverá en un reactivo triple que contiene SDS al 10 %, isobutanol al 5 % y 10 mmol/litro de HCl. La actividad de las mitocondrias, que reflejan el crecimiento celular y la viabilidad, se evaluará midiendo la densidad óptica a 570 nm en una placa de microtítulo.

La acción de los compuestos sobre la replicación del VIH en las células Sup-T1 se puede determinar mediante el método publicado por Roda Rani et al., 2006 (Archives of Biochemistry and Biophysics, Volumen 456, Número 1, 1 de diciembre de 2006, Páginas 79-92).

Brevemente, 1×10^6 células Sup-T1 con el 100 % de viabilidad celular se cultivarán en placas de 12 pocillos con RPMI 1640, FBS al 0,1 %. Se agregarán a las células concentraciones crecientes de péptidos Epa-1 y se infectarán con VIH1 ^{93 IN 101} cada uno a una concentración final de virus equivalente a 2 ng de p24 por ml. Las células infectadas se incubarán en una incubadora a 37 °C y CO₂ al 5 % durante 2 horas. Después de 2 horas, las células se granularán a 350 g durante 10 minutos, el sobrenadante se descartará y la celda se mantendrá con RPMI 1640 que contiene FBS al 10 %. Las células se resuspenderán en el mismo medio con concentraciones crecientes de péptidos Epa-1 y se incubarán durante 96 horas. Las células se suplementarán con péptidos cada 24 horas. Los sobrenadantes se recogerán después de 96 horas y se analizarán utilizando el kit de ensayo de captura de antígeno P24 (SAIC Fredrick). La infección en ausencia de Epa-1 se considerará inhibición al 0 %. La azidotimidina (AZT) se tomará como control positivo.

La acción del compuesto sobre la entrada del virus y la cuantificación del virus ingresado pueden realizarse en términos de expresión de GFP mediante los siguientes métodos publicados por J. Virol. 72, 6988 (1998) por Cecilia et al., y Analytical Biochemistry Volumen 360, Número 2, 15 de enero de 2007, Páginas 315-317 (Dyavar S. Ravi y Debashis Mitra).

Brevemente, las células se cultivarán en pocillos de placas de 24 pocillos 1 día antes del experimento. Las células serán transfectadas con Tat-reportero. El inóculo del virus se ajustará a 1.000-4.000 TCID₅₀/ml en medio de ensayo (DMEM, FCS al 10 %, glutamina y antibióticos), se incubarán alícuotas de 50 μ l con diluciones en serie de compuestos (50 μ l) durante 1 hora a 37 °C. La expresión del reportero se cuantificará en el momento apropiado, las dosis inhibitorias calculadas se refieren a la concentración de estos agentes en esta mezcla de preincubación.

Otras referencias relevantes útiles para la detección de la actividad antiviral del VIH son: Averett, D.R.1989. Anti-HIV compound assessment by two novel high capacity assays. J. Virol. Methods 23: 263-276; Schwartz, O., et al. 1998; A rapid and simple colorimetric test for the study of anti HIV agents. AIDS Res. and Human Retroviruses, 4(6):441-447; Daluge, S. M., et al. 1994. 5-Chloro-2',3'-deoxy-3'fluorouridine (935U83), a selective anti human immunodeficiency virus agent with an improved metabolic and toxicological profile; Antimicro. Agents and Chemotherapy, 38(7): 1590-1603; H.Mitsuya y S.Border, Inhibition of the *in vitro* infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type lymphadenopathy-associated virus (HLTV-III/IAV) by 2,3'-dideoxynucleosides, Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 83,1911-15(1986); Pennington et al., Peptides 1990; Meek T.D et al., Inhibition of HIV-1 protease in infected T-lymphocytes by synthetic peptide analogues, Nature, 343, p90 (1990); Weislow et al., J. Natl. Cancer Inst. 81, 577-586, 1989; T. Mimoto et al., J. Med. Chem., 42, 1789-1802, 1999; Uckun et al 1998, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 42:383; para el ensayo de antígeno P24 Erice et al., 1993, Antimicrob. Ag. Chemotherapy 37: 385-383; Koyanagi et al., Int. J. Cancer, 36, 445-451,1985; Balzarini et al. AIDS (1991), 5, 21-28; Connor et al., Journal of virology,1996, 70, 5306-5311; Popik et al., Journal of virology, 2002, 76, 4709-4722; Harrington et al., Journal of Virology Methods, 2000, 88, 111-115; Roos et al.,Virology 2000, 273, 307-315; Feduk N.V. et al; Problems of Virology 1992, (3)P135; Mosmann T, Diciembre de 1983, Journal of immunological methods, 65 (1-2), 55-63; SPC Cole, cancer chemotherapy and Pharmacology, 1986, 17, 259-263, Antiviral methods and protocols (Eds: D Kinchington y R. F. Schinazi) Humana Press Inc., 2000, HIV protocols (Eds: N. L. Michael y J. H. Kim) Humana Press Inc, 1999, DAIDS Virology manual from HIV laboratories, Publicación NIH-97-3838, 1997, 4. HIV-1 p24 antigen capture assay, enzyme immunoassay for detection of Human immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) p24 in tissue

culture media - Advanced bio science laboratories, Inc kit procedure.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO

5 La presente invención proporciona compuestos y formulaciones farmacéuticas de los mismos que son útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos mediados por infecciones víricas. Se ilustra la conexión entre el efecto terapéutico y el antiviral. Por ejemplo, las publicaciones de PCT números WO 01//07646, WO 01/65957, o WO 03/037908; las publicaciones de EE.UU. N.º US 4.598.095 o US 2002/0068757; las publicaciones EP N.º EP 0989862 o EP 0724650; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 16, (6), 1712-1715, 2006; y las referencias citadas en los anteriores.

10 La presente invención proporciona además un compuesto o una composición farmacéutica de la presente invención para su uso en un método de prevención, mejora o tratamiento de una enfermedad, trastorno o síndrome mediado por un virus (por ejemplo, infección vírica).

15 Se cree que las enfermedades, síndromes, afecciones y/o trastornos que están mediados por infecciones víricas incluyen, pero no se limitan a, infección por VIH, infección por VHB, Infección por VHC, una infección retroviral genéticamente relacionada con el VIH, SIDA, enfermedad inflamatoria, trastornos respiratorios (incluido el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, rinitis y sinusitis crónica), enfermedades inflamatorias intestinales, (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), esclerosis múltiple, artritis reumatoide, rechazo del injerto (en particular, pero no limitado a aloinjertos de riñón y pulmón), endometriosis, diabetes de tipo I, enfermedades renales, pancreatitis crónica, afecciones pulmonares inflamatorias, insuficiencia cardíaca crónica e infecciones bacterianas (en particular, pero no limitadas a tuberculosis).

20 Los compuestos de la presente invención pueden obtener efectos más ventajosos que los efectos aditivos en la prevención o el tratamiento de las enfermedades anteriores cuando se usan adecuadamente en combinación con los fármacos disponibles. Además, la dosis de administración puede disminuirse en comparación con la administración de un fármaco solo, o pueden evitarse o disminuirse los efectos adversos de los fármacos administrados conjuntamente además del antivírico.

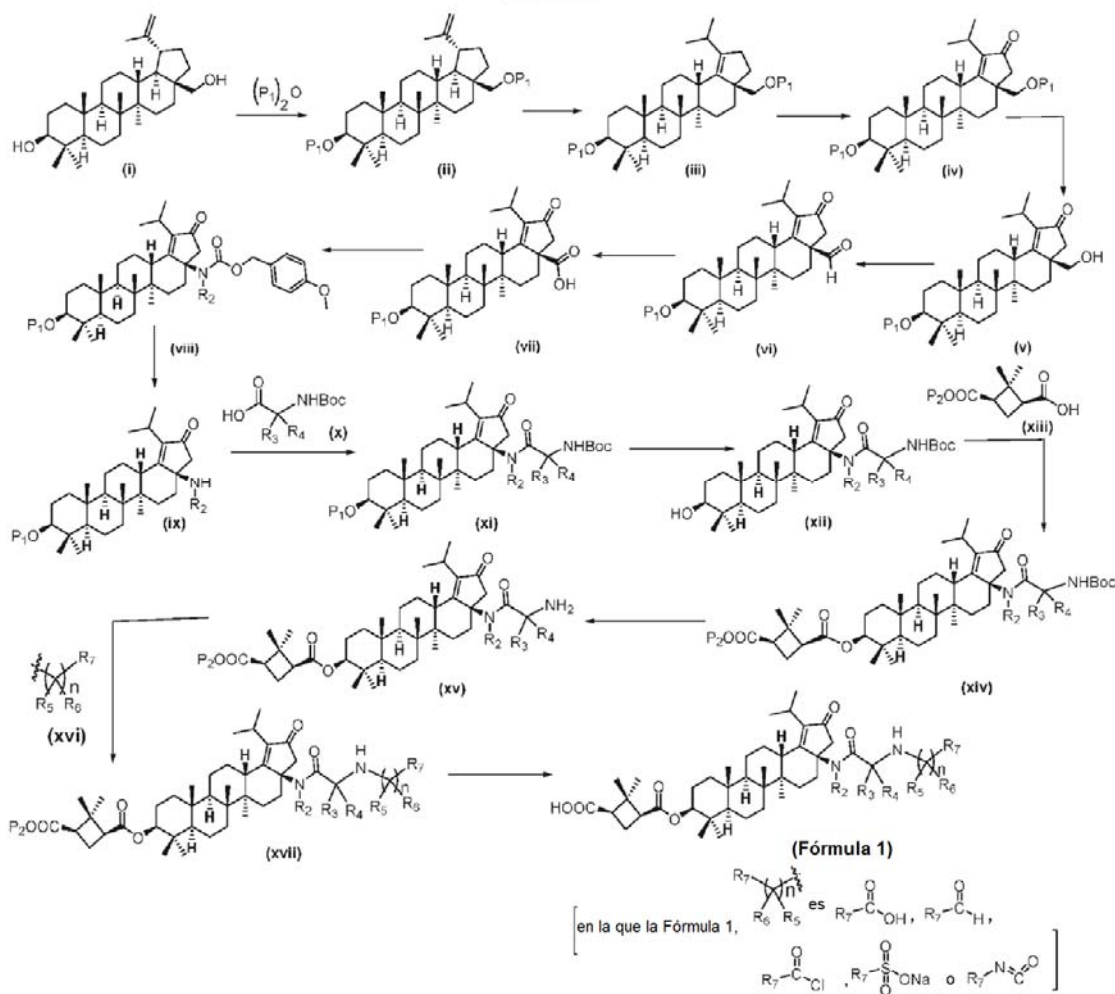
MÉTODOS DE PREPARACIÓN

35 Los compuestos descritos en el presente documento pueden prepararse por técnicas conocidas en la materia. Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden prepararse siguiendo la secuencia de reacción que se representa en el Esquema 1. Además, en los siguientes esquemas, donde se mencionan bases, ácidos, reactivos, disolventes, agentes de acoplamiento específicos, etc., se entiende que también pueden usarse otras bases, ácidos, reactivos, disolventes, agentes de acoplamiento, etc., conocidos en la técnica y por lo tanto se incluyen dentro de la presente invención. Variaciones en las condiciones de reacción, por ejemplo, temperatura y/o duración de la reacción, que pueden utilizarse como se sabe en la técnica, también se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Todos los estereoisómeros de los compuestos en estos esquemas, a menos que se especifique otra cosa, también están abarcados dentro del alcance de esta invención.

40 Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse a partir de ácido betulínico de origen natural o betulina. Los intermedios clave requeridos para sintetizar análogos están disponibles en el mercado o pueden prepararse por los métodos publicados en la bibliografía. Por ejemplo, los intermedios clave en la presente invención se prepararon modificando lo procedimientos publicados en Journal of organic chemistry 2010, 75, 1285-1288; Journal of organic chemistry 2000, 65, 3934-3940; Tetrahedron: Asymmetry 2008, 19, 302-308; o Tetrahedron: Asymmetry 2003, 14, 217-223.

50

Esquema 1



Los compuestos de fórmula 1 (en la que, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son iguales a como se ha definido anteriormente) pueden prepararse como se describe en el Esquema 1. Los compuestos de di alcohol C-3 y C-28 de fórmula (i) pueden hacerse reaccionar con reactivos de formación de acetato adecuados, tales como anhídridos, haluros de ácido, anhídridos mixtos o similares, en presencia de bases, tales como trietilamina (TEA), diisopropiletilamina (DIPEA), piridina o similares en los disolventes, tales como diclorometano (DCM), cloroformo (CHCl₃), tolueno, tetrahidrofurano (THF) o similares, con o sin la adición de catalizadores, tales como dimetilaminopiridina (DMAP) o similares, para dar los compuestos de alcohol protegidos C-3 y C-28 de fórmula (ii) (P₁ y P₂ son grupos protectores, tales como acetilo, bencilo o similares). Los compuestos de alcohol protegidos C-3 y C-28 de fórmula (ii) con un doble enlace terminal pueden migrarse a los compuestos de anillo E de fórmula (iii) en presencia de bromuro de hidrógeno (HBr) en ácido acético (AcOH), ácido acético (AcOH) y anhídrido acético (Ac₂O) en disolventes como tolueno, benceno, xileno o similares. Los compuestos de anillo E de fórmula (iii) pueden convertirse para dar los compuestos de enona de fórmula (iv) en presencia de dicromato sódico (Na₂Cr₂O₇), acetato sódico (NaOAc), ácido acético (AcOH), anhídrido acético (Ac₂O) en disolventes como tolueno, benceno o similares. Los compuestos de enona C-28 de fórmula (iv) pueden desprotegerse para dar los compuestos de alcohol C-28 de fórmula (v) en presencia de hidróxido potásico (KOH) o similares, en una combinación de disolventes, tales como tolueno: etanol (EtOH) (1:1) o con reactivos como isopropóxido de aluminio (Al(i-Pro)₃) en disolventes como 2-propanol o similares. Los compuestos de alcohol C-28 de fórmula (v) pueden convertirse para dar los compuestos de aldehído C-28 de fórmula (vi) en presencia de clorocromiato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), peryodinano Dess-Martin (DMP) o condiciones de oxidación de Swern en disolventes, tales como diclorometano (DCM) o similares. Los compuestos de aldehído C-28 de fórmula (vi) pueden convertirse para dar los compuestos de ácido C-28 de fórmula (vii) en presencia de agentes de oxidación, tales como clorito sódico (NaClO₂) o similares, en presencia de un eliminador, tales como 2-metil-2-buteno o similares, en presencia de un reactivo de tampón, tal como dihidrogenofosfato sódico (NaH₂PO₄) o similares en una combinación de disolventes, tales como *tert*-butanol (t-BuOH), tetrahidrofurano (THF) y agua (H₂O) o similares. Los compuestos de alcohol C-28 de fórmula (v) puede convertirse en un método de un recipiente en compuestos de ácido C-28 de fórmula (vii) en presencia de agentes de oxidación, tales como 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi, radical libre, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxilo (TEMPO), hipoclorito sódico (NaOCl) y clorito sódico (NaClO₂) en presencia de un reactivo tamponante, tal como

dihidrogenofosfato sódico (NaH_2PO_4) y las bases como NaHCO_3 en una combinación de disolventes como tetrahidrofurano (THF) y agua (H_2O). Los compuestos de ácido C-28 de fórmula (vii) pueden convertirse en los compuestos de carbamato C-17 de fórmula (viii) usando reactivos como difenilfosforilazida (DPPA) o cloroformiato de etilo y azida sódica (NaN_3) en presencia de bases, tales como trietilamina (TEA), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) en disolventes, tales como 1,2-DCE, THF o Tolueno en presencia de alcoholes, tales como 4-metoxibencil alcohol (PMBOH), *tert*-butil alcohol (t-BuOH) o similares. Los compuestos de carbamato C-17 de fórmula (viii) pueden escindirse en presencia de un medio ácido, tal como ácido trifluoroacético (TFA), HCl/1,4-dioxano o similares, en disolventes, tales como diclorometano (DCM) o cloroformo (CHCl_3) o similares, para dar los compuestos de amina compuestos de fórmula (ix). Los compuestos de amina C-17 de fórmula (ix) pueden hacerse reaccionar con los compuestos de ácido de fórmula (x) en presencia de reactivos de acoplamiento, tales como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o similares, en presencia de bases, tales como trietilamina (TEA), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) o similares, en disolventes, tales como 1,2-dicloroetano (1,2-DCE), dimetilformamida (DMF) o similares, para dar los compuestos de amida C-17 de fórmula (xi). Los compuestos de alcohol protegido C-3 de fórmula (xi) pueden desprotegerse para dar los compuestos de alcohol C-3 de fórmula (xii) en presencia de bases inorgánicas, tales como hidróxido de litio (LiOH), hidróxido sódico (NaOH), hidróxido potásico (KOH) o similares, en disolventes, tales como metanol (MeOH): tetrahidrofurano (THF): agua (H_2O) (4:2:1) (o) 1,4-dioxano: agua (H_2O) (4:1) o similares. Los compuestos de alcohol C-3 de fórmula (xii) pueden hacerse reaccionar con los compuestos de ácido de fórmula (xiii) para dar los compuestos de éster C-3 de fórmula (xiv) de maneras diferentes como

(a) Acoplamiento de ácido y alcohol en presencia de reactivos de acoplamiento, tales como cloruro de 2,4,6-triclorobencilo o similares, en presencia de bases, tales como trietilamina (TEA), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) y catalizadores, tales como 4-dimetilaminopiridina (DMAP) en disolventes, tales como 1,2-dicloroetano (1,2-DCE), diclorometano (DCM) o similares.

(b) Acoplamiento de ácido y alcohol en presencia de reactivos de acoplamiento como EDCI, HOBt, en presencia de bases, tales como trietilamina (TEA), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) y catalizadores, tales como 4-dimetilaminopiridina (DMAP) en disolventes, tales como diclorometano (DCM) y N,N-dimetilformamida (DMF) o similares.

Los compuestos N-protegidos sustituidos C-17 de fórmula (xiv) pueden desprotegerse en presencia de agentes de desprotección, tales como ácido trifluoroacético (TFA) o HCl/1,4-dioxano o similares, en disolventes, tales como diclorometano (DCM) o similares, para dar los compuestos de amina sustituida C-17 de fórmula (xv). Los compuestos de amina sustituida C-17 de fórmula (xv) pueden hacerse reaccionar con los compuestos de fórmula (xvi) para formar compuestos de éster C-3 de fórmula (xvii) en de diferentes maneras como

a) acoplamiento de ácido y amina en presencia de reactivos de acoplamiento, tales como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetra metiluronio (HATU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o similares, en presencia de bases, tales como trietilamina (TEA), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) o similares, en disolventes, tales como 1,2-dicloroetano (1,2-DCE), dimetilformamida (DMF) o similares.

b) aminación reductora de amina y aldehído en presencia de agentes de reducción, tales como triacetoxiborohidruro sódico (STAB) o borohidruro sódico o cianoborohidruro sódico (NaCNBH_3) o similares, en disolventes, tales como 1,2-dicloroetano (1,2-DCE), tetrahidrofurano (THF), metanol (MeOH), acetonitrilo (CH_3CN) o similares.

c) acoplamiento de cloruro de ácido y amina en presencia de bases, tales como trietilamina (TEA) o diisopropiletilamina (DIPEA) o similares, en disolventes, tales como diclorometano (DCM) o similares.

d) acoplamiento de amina y aducto de sulfito sódico en presencia de agentes de reducción, tales como cianoborohidruro sódico (NaCNBH_3) o similares, en presencia de bases, tales como trietilamina (TEA) o similares, en disolventes, tales como metanol (MeOH) o similares.

e) acoplamiento de amina e isocianato en presencia de bases, tales como trietilamina (TEA), diisopropiletilamina (DIPEA) o similares, en disolventes, tales como tetrahidrofurano (THF) o similares.

Los compuestos de éster de fórmula (xvii) pueden hidrolizarse para dar los compuestos de ácido de fórmula 1 en presencia de una solución acuosa de bases inorgánicas, tales como hidróxido de litio (LiOH), hidróxido sódico (NaOH) o hidróxido potásico (KOH) o similares, en una combinación de disolventes, tales como tetrahidrofurano (THF): metanol (MeOH) (1:1) o similares.

Las abreviaturas usadas en todas la memoria descriptiva pueden resumirse más adelante en el presente documento con sus significados particulares: DIPEA (N,N-Diisopropiletilamina); °C (grados Celsius); δ (delta); ppm (partes por millón); % (porcentaje); DMSO- d_6 (DMSO deuterado); d (doblete); dd (doblete de dobletes); EtOH (etanol); EtOAc (acetato de etilo); g (gramo); H o H_2 (hidrógeno); HCl (ácido clorhídrico); h (horas); HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio); Hz (Hercio); HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento); mmol (milimol); M (Molar); ml (mililitro); mg (miligramo); m (multiplete); mm (milímetro); MHz (Megahercio); IEN-EM (Ionización por electronebulización espectro de masas); min (minutos); mM (milimolar); NaOH (hidróxido sódico); N_2 (nitrógeno); RMN (espectroscopia de resonancia magnética nuclear); s (singlete); TEA (trietilamina); TLC

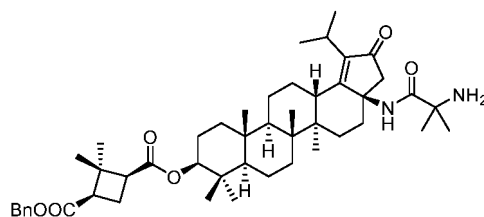
(cromatografía de capa fina); THF (tetrahidrofurano); *terc* (terciario), TFA/CF₃COOH (ácido trifluoroacético); t (tripleto); CI (concentración inhibitoria), nM (nanomolar); pH (poder del hidrógeno); (Boc)₂O (dicarbonato de di-*terc*-butilo); DCM (diclorometano); DMF (N,N-dimetilformamida); DMAP (4-(dimetilamino)piridina); equiv. (equivalente); l (litro); CDCl₃ (cloroformo deuterado); J (constante de acoplamiento); J_{AB} (constante de acoplamiento); NaH₂PO₄ (dihidrogenofosfato sódico); Na(OAc)₃BH₃ (triacetoxiborohidruro sódico); AcOH (ácido acético); NaCNBH₃ (cianoborohidruro sódico); ABc (cuadrupleto de AB); Cs₂CO₃ (carbonato de cesio); CuI (yoduro de cobre (I)); MTBE (metil *terc*-butil éter); HBr (bromuro de hidrógeno); Ac₂O (anhídrido acético); NaHCO₃ (bicarbonato sódico); Na₂SO₄ (sulfato sódico); 1,2-DCE (1,2-dicloroetano); HBTU (hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio); KOH (hidróxido potásico); MeOH (metanol); EDCI (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida); HOBT (1-hidroxibenzotriazol); sa (singleto ancho); DPPA (difenil fosforil azida) y BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo).

SECCIÓN EXPERIMENTAL

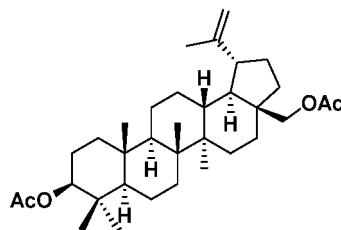
La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que no deben considerarse de ningún modo como que imponen limitaciones al ámbito de la presente divulgación, sino que están destinadas a ser únicamente ilustrativas.

INTERMEDIOS

Intermedio 1: Preparación de (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 1-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-amino-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 3-bencilo:

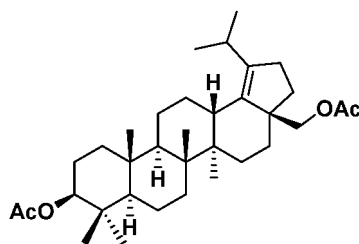


Etapa 1: Síntesis de acetato de ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-acetoxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-3aH-ciclopenta[a]crisen-3a-il)metilo:



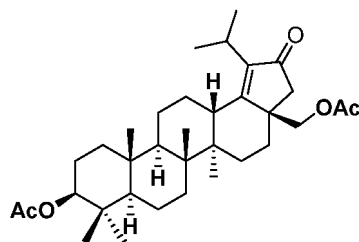
Una mezcla de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(hidroximetil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ol (400 g, 0,904 mol, 1,0 equiv.) y anhídrido acético (3,4 l) se calentó a 140 °C durante aproximadamente 3 horas. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, el sólido se filtró, se lavó con agua (2 l) y se secó al vacío para obtener el producto deseado (400 g, rendimiento: 84 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,68 (d, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,50-4,43 (m, 1H), 4,25 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,01-1,71 (m, 4H), 1,70-1,62 (m, 4H), 1,68 (s, 3H), 1,61-1,43 (m, 4H), 1,43-1,36 (m, 4H), 1,33-1,18 (m, 3H), 1,18-1,09 (m, 1H), 1,08-0,94 (m, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,88-0,75 (m, 10H).

Etapa 2: Síntesis de acetato de ((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-acetoxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-3aH-ciclopenta[a]crisen-3a-il)metilo:



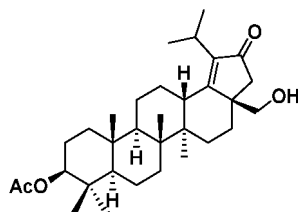
5 Se añadió HBr en ácido acético (800 ml, 33%), a una suspensión de acetato de ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-acetoxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il) icosahidro-3aH-ciclo penta[a]crisen-3a-il)metilo (etapa 1, 400 g, 0,76 mol, 1,0 equiv.) en tolueno (800 ml), Ac₂O (800 ml) y ácido acético (800 ml) calentada previamente a 105 °C. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a esta temperatura durante aproximadamente 1,5 horas. Después de enfriarse, se añadió acetato sódico (480 g) y la mezcla de reacción resultante se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en CH₂Cl₂ (1200 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 500 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se recrystalizó en etanol al 95 % y CH₂Cl₂ para obtener el producto deseado (256 g, rendimiento: 64 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,52-4,45 (m, 1H), 4,03 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,19-3,08 (m, 1H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,28-2,22 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,01-1,83 (m, 2H), 1,78-1,63 (m, 6H), 1,57-1,44 (m, 3H), 1,43-1,08 (m, 8H), 1,06 (s, 3H), 1,02-0,88 (m, 12H), 0,84 (s, 3H), 0,83 (s, 3H) y 0,78 (m, 1H).

15 *Etapa 3: Síntesis de acetato de ((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-acetoxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-2,3,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-3aH-ciclopenta[a]crisen-3a-il)metilo:*



20 A una solución agitada de acetato de ((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-acetoxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octa decahidro-3aH-ciclopenta[a]crisen-3a-il)metilo (etapa 2, 100 g, 0,190 mol, 1,0 equiv.) en tolueno (1280 ml) se añadió acetato sódico (88,96 g, 1,08 mol, 5,7 equiv.), dihidrato de dicromato sódico (67,9 g, 0,228 mol, 1,2 equiv.), Ac₂O (414 ml) y AcOH (1700 ml) y se calentó a 60 °C durante aproximadamente 14 horas. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (1000 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución saturada de carbonato sódico (1x500 ml) y una solución de salmuera (2x200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con metanol y los precipitados que se formaron se recogieron por filtración, se secaron al vacío para obtener el producto deseado (81 g, rendimiento: 79 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,47 (dd, J = 10,2, 6,0 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,22-3,12 (m, 1H), 2,85 (dd, J = 12,3, 3,3 Hz, 1H), 2,36 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,93-1,88 (m, 2H), 1,88-1,62 (m, 6H), 1,61-1,28 (m, 8H), 1,27-1,22 (m, 1H), 1,21-1,12 (m, 9H), 1,09-0,97 (m, 1H), 0,91 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,83 (s, 3H), 0,82 (s, 3H) y 0,77-0,75 (m, 1H); IEN-EM: m/z 563,4 (M+Na)⁺

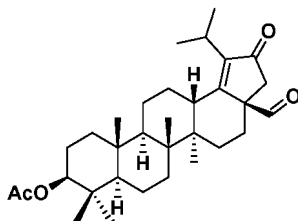
35 *Etapa 4: Síntesis de acetato de ((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(hidroximetil)-1-isopropil -5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-2,3,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octa decahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo:*



40 A una solución agitada de acetato de ((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-acetoxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-2,3,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a -octadecahidro-3aH-ciclopenta[a]crisen-3a-il)metilo (etapa 3, 70 g, 0,129 mol, 1,0 equiv.) en etanol (2 l) se añadió hidróxido potásico (8,72 g, 0,155 mol, 1,2 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. La TLC indicó que el

material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl acuoso 1 N a un pH ajustado a 7,0 y se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se recogió en agua (200 ml) y una pequeña cantidad de acetona (20 ml). Los precipitados formados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron al vacío para obtener el producto deseado (51 g, rendimiento: 79 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,49 (dd, J = 10,5, 6,0 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,25-3,14 (m, 1H), 2,78 (dd, J = 12,3, 3,0 Hz, 1H), 2,43 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,02-1,65 (m, 8H), 1,60-1,25 (m, 8H), 1,24-1,17 (m, 7H), 1,13 (s, 3H), 1,12-0,97 (m, 1H), 0,94 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,80 (m, 1H); IEN-EM: m/z 521,3 (M+Na)⁺.

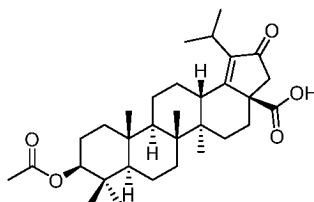
10 *Etapa 5: Síntesis de acetato de (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-formil-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo:*



15 A una solución de acetato de (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(hidroximetil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo (etapa 4, 52,0 g, 0,104 mol, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (2 l) a temperatura ambiente se añadió clorocromato de piridinio (67,5 g, 0,313 mol, 3,0 equiv.) y gel de sílice (malla 100-200) (67,5 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto, que se trituró con etanol, el sólido se filtró y se secó al vacío para obtener el producto deseado (41,4 g, rendimiento: 80 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,31 (s, 1H), 4,52-4,44 (m, 1H), 3,32-3,18 (m, 1H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,43-2,33 (m, 2H), 2,12-2,0 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,0-1,80 (m, 2H), 1,80-1,65 (m, 3H), 1,53-1,18 (m, 15H), 1,12-1,0 (m, 2H), 1,03 (s, 3H), 0,98-0,75 (m, 12H).

25 *Etapa 6: Síntesis de ácido (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-acetoxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-2,3,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-3aH-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico:*

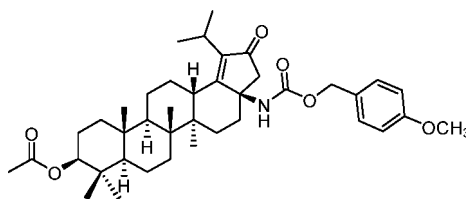
30



35 A una solución enfriada con hielo de acetato de (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-formil-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo (etapa 5, 33,0 g, 66,465 mmol, 1,0 equiv.) en t-butanol (330 ml), THF (500 ml) y 2-metil-buteno (60 ml) se añadió lentamente una solución de NaClO₂ (71,86 g, 797,58 mmol, 12,0 equiv.) en 385 ml de agua, seguido de NaH₂PO₄ (79,75 g, 664,65 mmol, 10,0 equiv.) en 390 ml de agua (390 ml) durante 15 minutos. Después de agitar a 0 °C durante aproximadamente 10 minutos, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 1 hora. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x500 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se trituró con n-hexano, el sólido formado se recogió por filtración y se secó al vacío para obtener el producto deseado (33,1 g, rendimiento: 97,3 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,49 (dd, J = 10,2, 5,7 Hz, 1H), 3,27-3,18 (m, 1H), 2,78-2,71 (m, 1H), 2,58 (d, J = 18,9 Hz, 1H), 2,50-2,43 (m, 1H), 2,19 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,02-1,82 (m, 3H), 1,81-1,51 (m, 5H), 1,51-1,25 (m, 6H), 1,22 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 1,17-1,09 (m, 1H), 1,05 (s, 3H), 1,03-0,98 (m, 1H), 0,94 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,80 (m, 1H); IEN-EM: m/z 535,42 (M+Na)⁺.

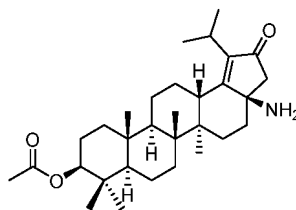
40 *Etapa 7: Síntesis de acetato de (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-3a-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo:*

50



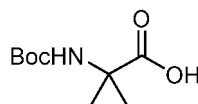
5 A una solución agitada de ácido (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-acetoxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-2,3,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a -octadecahidro-3aH-ciclopenta[a]criseno-3a-carboxílico (etapa 6, 33,0 g, 64,45 mmol, 1,0 equiv.) en 1,2-dicloroetano (500 ml) se añadió trietilamina (22,43 ml, 161,13 mmol, 2,5 equiv.), seguido de azida difenilfosfónica (18,0 ml, 83,78 mmol, 1,3 equiv.). Después de 15 minutos de agitación a temperatura ambiente, la solución se calentó a reflujo durante aproximadamente 100 minutos. Después de lo cual, se convirtió completamente en el isocianato según la TLC, se añadió p-metoxibencil alcohol (9,9 ml, 83,78 mmol, 1,3 equiv.) y el reflujo se continuó durante aproximadamente 4 horas. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente del 0-3 % de metanol en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado (38,0 g, rendimiento: 91,1 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,48 (dd, J = 10,5, 6,0 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,22-3,0 (m, 1H), 2,82-2,58 (m, 2H), 2,55-2,20 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,98-1,60 (m, 7H), 1,58-1,30 (m, 7H), 1,28-1,12 (m, 8H), 1,07 (s, 3H), 0,92 (m, 6H), 0,85-0,78 (m, 7H); IEN-EM: m/z 670,51 (M+Na)⁺.

20 *Etapa 8: Síntesis de acetato de (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-amino-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]criseno-9-ilo:*



25 A una solución agitada de acetato de (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-3a-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]criseno-9-ilo (etapa 7, 38,0 g, 58,73 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (320 ml) a 0 °C se añadió TFA (80 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se añadió agua (100 ml), se enfrió a 0 °C, el pH se ajustó a 8,0 con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (3x600 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente del 0-3 % de metanol en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto deseado (26,0 g, rendimiento: 91,87 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,48 (m, 1H), 3,20-3,05 (m, 1H), 2,33 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 2,23 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,98-1,72 (m, 4H), 1,72-1,50 (m, 7H), 1,46-1,26 (m, 5H), 1,26-1,0 (m, 11H), 0,93 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,80 (m, 1H).

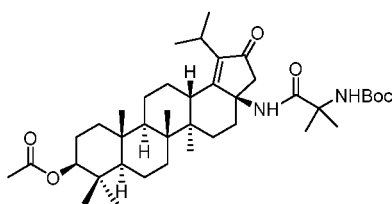
Etapa 9: Síntesis de ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoico:



40 Método 1: A una solución agitada de ácido 2-amino-2-metilpropanoico (30 g, 290,92 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (300 ml) a 0 °C se añadió una solución 2 N de NaOH (300 ml), seguido de (Boc)₂O (95,13 g, 436,38 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La fase orgánica se evaporó a presión reducida, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml), se enfrió a 0 °C, el pH se ajustó a 5 con HCl 1 N y después se extrajo con DCM (3x300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de agua (300 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se agitó con n-hexano (300 ml) a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. El sólido obtenido se filtró y se secó al vacío para obtener el producto deseado (38,0 g, rendimiento: 64,4 %) en forma de un sólido de color blanco.

Método 2: A una solución agitada de cloruro de 2-carboxipropan-2-amino (15,0 g, 145,63 mmol) en 1,4-dioxano (75 ml), se añadió una solución 2 N de NaOH (75 ml), (Boc)₂O (47,62 g, 218,44 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 12 horas a temperatura ambiente. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se lavó con EtOAc (200 ml) para retirar las impurezas, la parte acuosa se acidificó con HCl 1 N (pH-2-3) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2x200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc al 30 %: n-hexano como eluyente para proporcionar el producto deseado (15,0 g, rendimiento: 50,74 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 12,18 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,29 (s, 6H); EN Masa: 226,06 [M+Na]⁺.

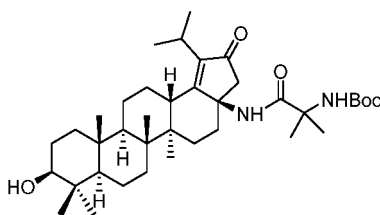
Etapa 10: Síntesis de acetato de (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((terc-butoxicarbonil) amino)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo:



Método 1: A una solución agitada de ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoico (etapa 9, 4,539 g, 22,36 mmol, 1,2 equiv.) en 1,2-DCE (200 ml) se añadió HATU (10,62 g, 27,95 mmol, 1,5 equiv.), seguido de DIPEA (19,3 ml, 111,79 mmol, 6,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, después se añadió acetato de (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-amino-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo (etapa 8, 9,0 g, 18,63 mmol, 1,0 equiv.) y se agitó a la misma temperatura durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se diluyó con agua (90 ml) y se extrajo con DCM (3x135 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de HCl 0,5 N (90 ml), agua (90 ml) y salmuera (45 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0-2 % de metanol en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado (11,0 g, rendimiento: 88,7 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,91 (s a, 1H), 4,49 (dd, J = 10,5, 5,7 Hz, 1H), 3,20-3,08 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,68 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 2,39-2,32 (m, 1H), 2,27 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,98-1,86 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,81-1,52 (m, 6H), 1,49 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,39-1,34 (m, 3H), 1,29-1,19 (m, 7H), 1,18-1,13 (m, 1H), 1,17 (s, 3H), 1,10-1,01 (m, 2H), 0,92 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,856 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,80 (m, 1H); IEN-EM: m/z 691,5 (M+Na)⁺.

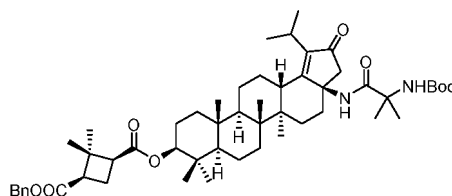
Método 2: A una solución agitada de ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoico (etapa 9, 7,56 g, 37,21 mmol, 1,2 equiv.) en DMF (150 ml) se añadió EDCI (9,24 g 48,3 mmol 1,5 equiv.), seguido de DMAP (11,8 g 96,77 mmol 3equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, después se añadió acetato de (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-amino-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo (etapa 8, 15,0 g, 31,0 mmol, 1,0 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (450 ml) y se obtuvo un sólido de color blanco. El sólido se filtró, se disolvió en DCM, se lavó con agua y una solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó a presión reducida para dar el producto deseado (17,5 g, rendimiento: 80 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

Etapa 11: Síntesis de (1-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-2,3,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a -octadecahidro-3aH-ciclopenta[a]crisen-3a-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il) carbamato de terc-butilo:



A una solución agitada de acetato de ((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((*tert*-butoxi carbonil)amino)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a, 4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo (etapa 10, 11,0 g, 16,45 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (110 ml), THF (55 ml) y agua (28 ml) a 0 °C se añadió NaOH (6,582 g, 164,57 mmol, 10,0 equiv.). La mezcla se retiró del baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La fase orgánica se evaporó a presión reducida, la mezcla de reacción se diluyó con agua (165 ml) y se extrajo con DCM (3x165 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (110 ml) y una solución de salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0-3 % de metanol en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado (10,0 g, rendimiento: 96,92 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,0 (s a, 1H), 4,85 (s a, 1H), 3,28-3,08 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 2,68 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 2,38-2,31 (m, 1H), 2,27 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 1,97-1,73 (m, 4H), 1,70-1,65 (m, 3H), 1,64-1,53 (m, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,40-1,25 (m, 5H), 1,25 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,10-1,02 (m, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,77 (s, 3H), 0,75-0,68 (m, 1H); IEN-EM: m/z 649,5 (M+Na)⁺.

*Etapa 12: Síntesis de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((*tert*-butoxi carbonil)amino)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a, 4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 1-bencilo:*



Método 1: A una solución agitada de (1-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-2,3,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-3aH-ciclopenta[a]crisen-3a-il)amino)-2-metil-1-oxo propan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (etapa 11, 10,0 g, 15,95 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (100 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió Et₃N (11,12 ml, 79,75 mmol, 5,0 equiv.), DMAP (0,969 g, 7,975 mmol, 0,5 equiv.), ácido (1S,3R)-3-((benciloxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (preparado como se describe en el documento WO 2011/007230 A2, 6,27 g, 23,92 mmol, 1,5 equiv.) y cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (4,98 ml, 31,89 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla se retiró del baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (3x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 0,5 N (100 ml), agua (100 ml) y una solución de salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente del 0-10 % de MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado (10,0 g, rendimiento: 71,9 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,38-7,32 (m, 5H), 6,96 (s a, 1H), 5,15, 5,09 (ABc, J_{AB} = 12,3 Hz, 2H), 4,84 (s a, 1H), 4,45 (dd, J = 11,1,4,5 Hz, 1H), 3,20-3,08 (m, 1H), 2,88-2,58 (m, 5H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,27 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 2,09-2,02 (m, 1H), 2,0-1,82 (m, 3H), 1,81-1,70 (m, 3H), 1,65-1,54 (m, 4H), 1,49 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,40-1,30 (m, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,30-1,17 (m, 8H), 1,14 (s, 3H), 1,11-1,0 (m, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,79 (m, 1H).

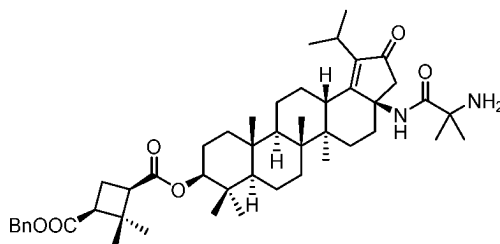
Método 2: A una solución agitada de ácido (1S,3R)-3-((benciloxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (preparado como se describe en el documento WO 2011/007230 A2, 0,54 g, 3,89 mmol, 1,5 equiv.) en DMF (20 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió EDCI (0,99 g, 5,18 mmol, 2 equiv.), HOBT (0,52 g, 3,89 mmol, 1,5 equiv.), DMAP (0,15 g, 1,29 mmol, 0,5 equiv.), se añadió trietilamina (1,08 ml 7,78 mmol, 3 equiv.) y se agitó durante aproximadamente 30 minutos. Después, se añadió (1-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-2,3,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-3aH-ciclopenta[a]crisen-3a-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (etapa 11,2,0 g, 2,59 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 14 horas. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo, después se filtró a través de un embudo Buchner. El sólido se separó, después el compuesto sólido se disolvió en DCM, se lavó con bicarbonato sódico, agua y una solución de salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de sílice usando gel de sílice 100-200, después el producto se eluyó en MeOH al 2 % en DCM (1,5 g, rendimiento: 65,21 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

Etapa 13: Síntesis de (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 1-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-amino-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b, 8,8,11a-pentametil-2-

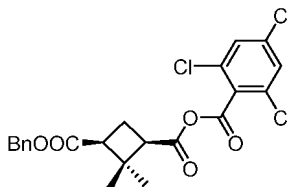
oxo-3,3a, 4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10, 11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)3-bencilo:

A una solución agitada de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-
 5 ((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-
 5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]
 crisen-9-il) 1-bencilo (etapa 12, 10,0 g, 11,47 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (80 ml) se añadió ácido trifluoroacético
 (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 14 horas. La TLC indicó
 10 que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó
 a presión reducida, se enfrió a 0 °C, el pH se ajustó a 8,0 con una solución saturada de bicarbonato sódico y se
 extrajo con DCM (3x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se
 evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un
 gradiente de 0-5 % de metanol en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se
 concentraron a presión reducida para dar el producto deseado (8,0 g, rendimiento: 90,4 %) en forma de un sólido de
 15 color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,99 (s, 1H), 7,38-7,32 (m, 5H), 5,15, 5,09 (ABc, J_{AB} =
 12,3 Hz, 2H), 4,45 (dd, J = 11,1, 4,5 Hz, 1H), 3,20-3,09 (m, 1H), 2,89-2,61 (m, 5H), 2,43-2,35 (m, 1H), 2,30 (d, J =
 18,6 Hz, 1H), 2,10-1,92 (m, 3H), 1,90-1,65 (m, 4H), 1,53-1,40 (m, 4H), 1,40-1,30 (m, 12H), 1,27-1,15 (m, 8H), 1,12
 (s, 3H), 1,09-1,01 (m, 1H), 0,96 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,79 (m, 1H); IEN-EM:
 m/z 771,6 (M+H)⁺.

20 Intermedio 2: Preparación de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 1-
 ((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-amino-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-
 oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)3-bencilo:

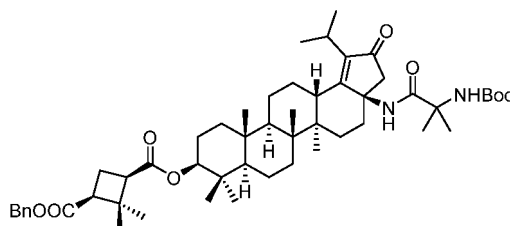


25 *Etapa 1: Síntesis de anhídrido (1R,3S)-3-((benciloxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico 2,4,6-
 triclolorbenzoico:*



30 A una solución agitada de ácido (1R,3S)-3-((benciloxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (preparado como
 se describe en el documento WO 2014/105926 A1, 1,0 g, 3,812 mmol, 1,0 equiv.) en THF (10 ml) a 0 °C en una
 atmósfera de nitrógeno se añadió trietilamina (1,59 ml, 11,436 mmol, 3,0 equiv.), seguido de cloruro de 2,4,6-
 35 triclolorbenzoilo (0,71 ml, 4,574 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura
 ambiente durante aproximadamente 4 horas. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se
 observó el producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para obtener el producto
 deseado (1,8 g) en forma de un aceite, que se usó como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional.

40 *Etapa 2: Síntesis de (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-
 3a-(2-((*tert*-butoxi carbonil)amino)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b, 8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,
 4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 1-bencilo:*



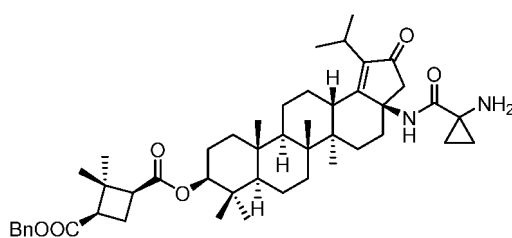
45 A una solución agitada de (1-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-

pentametil-2-oxo-2,3,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-3aH-ciclopenta[a]crisen-3a-il)amino)-2-metil-1-oxo propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (Intermedio 1-etapa 11, 1,5 g, 2,392 mmol, 1,0 equiv.) en tolueno (15 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió DMAP (0,730 g, 5,981 mmol, 2,5 equiv.) y anhídrido (1R,3S)-3-((benciloxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico 2,4,6-tricloro benzoico (etapa 1, 1,685 g, 3,588 mmol, 1,5 equiv.) disuelto en tolueno (15 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos y después se calentó a reflujo durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3x30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml) y una solución de salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0-3 % de metanol en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto deseado (1,0 g, rendimiento: 48,07 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,35 (m, 5H), 5,15, 5,10 (ABc, J_{AB} = 12,3 Hz, 2H), 4,46 (dd, J = 11,1, 4,5 Hz, 1H), 3,20-3,08 (m, 1H), 3,0-2,58 (m, 5H), 2,40-2,23 (m, 2H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,98-1,82 (m, 2H), 1,80-1,67 (m, 2H), 1,65-1,53 (m, 7H), 1,50 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,40-1,30 (m, 4H), 1,33 (s, 3H), 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,08-1,0 (m, 1H), 0,97-0,90 (m, 9H), 0,87-0,78 (m, 7H); IEN-EM: m/z 893,54 (M+Na)⁺.

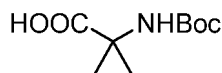
Etapa 3: Síntesis de (1R,3S)-2,2-dimetil ciclobutano-1,3-dicarboxilato de 1-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-amino-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b, 8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a, 4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a] crisen-9-il) 3-bencilo:

A una solución agitada de (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a] crisen-9-il) 1-bencilo (etapa 2, 1,0 g, 1,148 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (8 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se diluyó con agua (10 ml), se enfrió a 0 °C, el pH se ajustó a 8,0 con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con DCM (3x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0-5 % de metanol en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado (0,8 g, rendimiento: 90,3 %) en forma de un sólido de color blanco.

Intermedio 3: Preparación de (1S,3R) -2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 1-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-aminociclopropano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 3-bencilo:



Etapa 1: Síntesis de ácido 1-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclopropano-1-carboxílico:

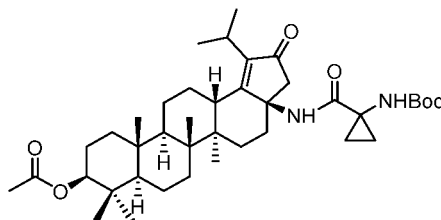


A una solución agitada de ácido 1-aminociclopropano-1-carboxílico (30 g, 149,25 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (300 ml) a 0 °C se añadió una solución 2 N de NaOH (300 ml), seguido de (Boc)₂O (48,80 g, 223,88 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La fase orgánica se evaporó a presión reducida, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml), se enfrió a 0 °C, el pH se ajustó a 5 con HCl 1 N y después se extrajo con DCM (3x300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de agua (300 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se agitó con n-hexano (300 ml) a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, el sólido obtenido se filtró y se secó al vacío para obtener el producto deseado (32,0 g, rendimiento: 53,60 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,26 (s a, 1H), 7,40 (s, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,25 (d, J = 12 Hz, 2H),

0,95-0,91 (d, $J = 12$ Hz, 2H); IEN-EM: m/z 226,43 (M+Na)⁺.

Etapa 2: Síntesis de acetato de (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclopropano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-

5 *3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo:*



10 A una solución agitada de ácido 1-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclopropano-1-carboxílico (etapa 1, 12,48 g, 62,08 mmol, 1,5 equiv.) en DMF (150 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió EDCI (15,90 g, 82,81 mmol, 2 equiv.), HOBt (8,38 g, 62,11 mmol, 1,5 equiv.), DMAP (2,52 g, 20,70 mmol, 0,5 equiv.) y se añadió trietilamina (17,28 ml, 124,22 mmol, 3 equiv.) y se agitó durante aproximadamente 30 minutos. Después, se añadió acetato de (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-amino-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-

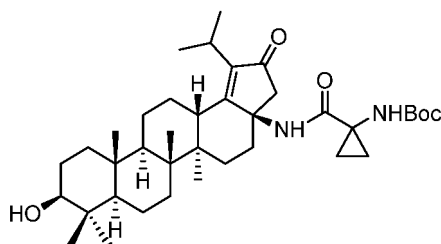
15 *3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a] crisen-9-ilo* (Intermedio 1-etapa 8, 20,0 g, 41,40 mmol, 1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 14 horas. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo, después se filtró a través de un embudo Buchner, después el sólido se separó, después dicho compuesto sólido se disolvió en DCM y se lavó con bicarbonato sódico, agua y una solución de salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de sílice (gel de sílice 100-200) usando MeOH al 1,5 % en DCM como eluyente para obtener el producto deseado (20,0 g, rendimiento: 72,72 %) en forma de un sólido de color amarillento pálido. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,37-7,20 (m, 1H), 7,02-6,81 (m, 1H), 4,41-4,36 (m, 1H), 4,06-3,99 (m, 1H), 3,74-3,47 (m, 1H), 3,23-3,10 (m, 1H), 2,97-2,89 (m, 1H), 2,80-2,73 (m, 1H), 2,38-2,27 (m, 2H), 2,20-2,14 (m, 2H), 1,90 (m, 3H), 1,86-1,49 (m, 8H), 1,39-1,34 (m, 9H), 1,28-1,17 (m, 3H), 1,15-1,09 (m, 9H), 0,99-0,94 (m, 3H), 0,89-0,87 (m, 6H), 0,83-0,80 (s, 9H); IEN-EM: m/z 689,43 (M+Na)⁺.

20

25

Etapa 3: Síntesis de (1-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-2,3,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-3aH-ciclopenta[a]crisen-3a-il)carbamoil)ciclopropil)carbamato de terc-butilo:

30



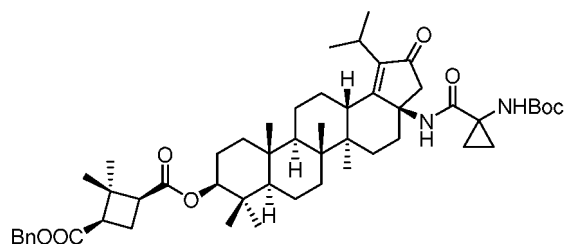
35 A una solución agitada de acetato de (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-((terc-butoxi carbonil)amino)ciclopropano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-

40 *3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a] crisen-9-ilo* (etapa 2, 20 g, 30,03 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (200 ml), THF (100 ml) y agua (50 ml) a 0 °C se añadió NaOH (12,01 g, 300,30 mmol, 10,0 equiv.). La mezcla se retiró del baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La fase orgánica se evaporó a presión reducida, la mezcla de reacción se diluyó con agua (180 ml) y se extrajo con DCM (3x180 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml) y una solución de salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0-3 % de metanol en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado (16,0 g, rendimiento: 85,5 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,32 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 4,32-4,31 (m, 1H), 3,72-3,67 (m, 1H), 3,12-2,75 (m, 3H), 2,38-2,09 (m, 4H), 1,85 (m, 4H), 1,65-1,23 (m, 19H), 1,13-1,08 (m, 10H), 0,95-0,83 (m, 13H), 0,66 (s, 3H); IEN-EM: m/z 647,43 (M+Na)⁺.

45

Etapa 4: Síntesis de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-((terc-butoxi carbonil)amino)ciclopropano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 1-bencilo:

50



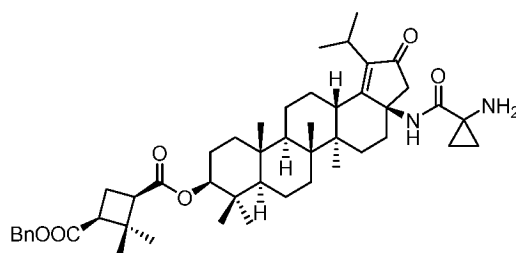
5 A una solución agitada de ácido (1S,3R)-3-((benciloxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (preparado como se describe en el documento WO 2011/007230 A2, 10,07 g, 38,46 mmol, 1,5 equiv.) en DMF (120 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió EDCI (9,84 g, 51,28 mmol, 2 equiv.), HOBT (5,19 g, 38,46 mmol, 1,5 equiv.), DMAP (1,56 g, 12,82 mmol, 0,5 equiv.) y se añadió trietilamina (10,70 ml, 76,92 mmol, 3 equiv.) y se agitó durante aproximadamente 30 minutos. Después, se añadió (1-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-2,3,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-3aH-

10 ciclopenta[a]crisen-3a-il)carbamoil)ciclopropil)carbamato de *terc*-butilo (etapa 3, 16,0 g, 25,64 mmol, 1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 14 horas. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo, después se filtró a través de un embudo Buchner, después el sólido se separó, después dicho compuesto sólido se disolvió en DCM, se lavó con bicarbonato sódico, agua y una solución de salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de sílice (gel de sílice 100-200) usando un gradiente del 2 % de MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado (18,0 g, rendimiento: 80,89 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,36-7,34 (m, 5H), 7,32-7,20 (m, 2H), 5,14, 5,08 (ABc, J_{AB} = 12,3 Hz, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,74-3,69 (m, 2H), 3,12-2,84 (m, 5H), 2,38-2,14 (m, 4H), 1,96-1,90 (m, 3H), 1,73-1,1,58 (m, 8H), 1,39-1,36 (m, 14H), 1,13-1,09 (m, 14H), 0,89-0,81 (m, 16H); IEN-EM: m/z 891,32 (M+Na)⁺.

25 Etapa 5: Síntesis de (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 1-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-aminociclopropano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 3-bencilo:

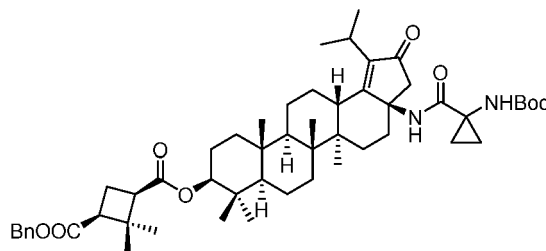
30 A una solución agitada de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclopropano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 1-bencilo (etapa 4, 18 g, 20,73 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (160 ml) se añadió ácido trifluoroacético (36 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas. La mezcla de reacción se vertió lentamente en una solución de bicarbonato sódico frío, el pH se ajustó a 8,0, después se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se extrajo con DCM (3x200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (200 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para dar el producto deseado (13,0 g, rendimiento: 81,76 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,36-7,34 (m, 5H), 7,32-7,20 (m, 2H), 5,14, 5,08 (ABc, J_{AB} = 12,3 Hz, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,74-3,69 (m, 2H), 3,12-2,84 (m, 5H), 2,38-2,14 (m, 4H), 1,96-1,90 (m, 3H), 1,73-1,58 (m, 7H), 1,39-1,36 (m, 7H), 1,13-1,09 (m, 14H), 0,89-0,81 (m, 16H); IEN-EM: m/z 791,52 (M+Na)⁺.

45 Intermedio 4: Preparación de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 1-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-aminociclopropano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 3-bencilo:



50 Etapa 1: Síntesis de (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-((*terc*-butoxi carbonil)amino)ciclopropano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,

4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 1-bencilo:

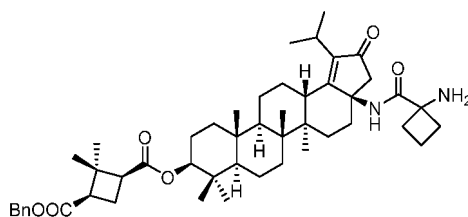


5 A una solución agitada de ácido (1R,3S)-3-((benciloxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (preparado como se describe en el documento WO 2014/105926 A1, 10,11 g, 38,46 mmol, 1,5 equiv.) en DMF (120 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió EDCI (14,76 g, 76,92 mmol, 2 equiv.), HOBt (7,78 g, 57,66 mmol, 1,5 equiv.), DMAP (2,3 g, 19,22 mmol, 0,5 equiv.) y se añadió trietilamina (15,53 ml, 115,32 mmol, 3 equiv.) y se agitó durante aproximadamente 30 minutos. Después, se añadió (1-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-
10 isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-2,3,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-3aH-ciclopenta[a]crisen-3a-il)carbamoil)ciclopropil)carbamato de *terc*-butilo (Intermedio 3-intermedio 3, 16,0 g, 25,64 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 14 horas. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo, después se filtró a través de un embudo Buchner, después el sólido se separó, después dicho compuesto sólido se disolvió en DCM y se lavó con bicarbonato sódico, agua y una solución de salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de sílice (gel de sílice 100-200) usando un gradiente del 2 % de MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado (18,0 g, rendimiento: 80,89 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,32 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 4,32-4,31 (m, 1H), 3,72-3,67 (m, 1H), 3,12-2,75 (m, 3H), 2,38-2,09 (m, 4H), 1,85 (m, 4H), 1,65-1,23 (m, 19H), 1,13-1,08 (m, 10H), 0,95-0,83 (m, 13H), 0,66 (s, 3H); IEN-EM: m/z 647,43 (M+Na)⁺.

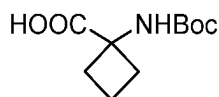
25 Etapa 2: Síntesis de (1R,3S)-2,2-di metilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 1-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-aminociclopropano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 3-bencilo:

30 A una solución agitada de (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclopropano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-penta metil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclo penta[a]crisen-9-il) 1-bencilo (etapa 1, 18 g, 20,73 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (160 ml) se añadió ácido trifluoroacético (36 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se vertió lentamente en una solución de bicarbonato sódico frío, el pH se ajustó a 8,0, después se filtró a través de un lecho de celite, el filtrado se extrajo con DCM (3x200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (200 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para dar el producto deseado (13,0 g, rendimiento: 81,76 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,36-7,34 (m, 5H), 7,32-7,20 (m, 2H), 5,14, 5,08 (ABc, J_{AB} = 12,3 Hz, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,74-3,69 (m, 2H), 3,12-2,84 (m, 5H), 2,38-2,14 (m, 4H), 1,96-1,90 (m, 3H), 1,73-1,58 (m, 7H), 1,39-1,36 (m, 7H), 1,13-1,09 (m, 14H), 0,89-0,81 (m, 16H); IEN-EM: m/z 791,52 (M+Na)⁺.

45 Intermedio 5: Preparación de (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 1-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-aminociclo butano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 3-bencilo:

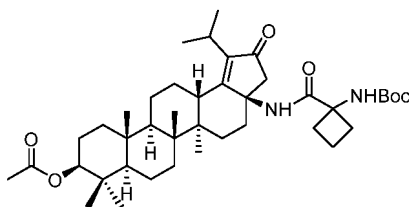


50 Etapa 1: Síntesis de ácido 1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclobutano-1-carboxílico:



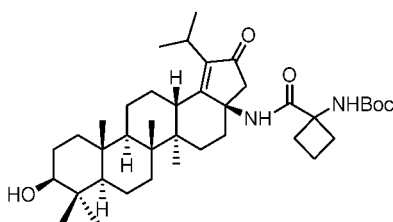
A una solución agitada de ácido 1-aminociclobutano-1-carboxílico (30 g, 139,53 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (300 ml) a 0 °C se añadió una solución 2 N de NaOH (300 ml), seguido de (Boc)₂O (45,62 g, 209,30 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La fase orgánica se evaporó a presión reducida, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml), se enfrió a 0 °C, el pH se ajustó a 5 con HCl 1 N y después se extrajo con DCM (3x300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de agua (300 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se agitó con n-hexano (300 ml) a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, el sólido obtenido se filtró y se secó al vacío para dar el producto deseado (35,0 g, rendimiento: 62,41 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,19 (s a, 1H), 7,70-7,16 (m, 1H), 2,45-2,36 (m, 2H), 2,12-2,03 (m, 2H), 1,86-1,78 (m, 2H), 1,36 (s a, 9H); IEN-EM: m/z 238,13 (M+Na)⁺.

Etapa 2: Síntesis de acetato de (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclobutano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo:



A una solución agitada de ácido 1-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclobutano-1-carboxílico (etapa 1, 13,35 g, 62,11 mmol, 1,5 equiv.) en DMF (160 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió EDCI (15,90 g, 82,81 mmol, 2 equiv.), HOBT (8,38 g, 62,11 mmol, 1,5 equiv.), DMAP (2,52 g, 20,70 mmol, 0,5 equiv.) y se añadió trietilamina (17,28 ml 124,22 mmol, 3 equiv.) y se agitó durante aproximadamente 30 minutos. Después, se añadió acetato de (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-amino-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo (Intermedio 1-etapa 8, 20,0 g, 41,40 mmol, 1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 14 horas. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo, después se filtró a través de un embudo Buchner, después el sólido se separó, después dicho compuesto sólido se disolvió en DCM y se lavó con bicarbonato sódico, agua y una solución de salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de sílice (gel de sílice 100-200) usando un gradiente del 2 % de MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado (22,0 g, rendimiento: 78,15 %) en forma de un sólido de color amarillento pálido. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,37-7,20 (m, 1H), 7,02-6,81 (m, 1H), 4,40-4,35 (m, 1H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,73-3,49 (m, 1H), 3,25-3,14 (m, 1H), 2,97-2,90 (m, 1H), 2,82-2,74 (m, 1H), 2,45-2,36 (m, 2H), 2,31-2,26 (m, 2H), 2,16-2,10 (m, 2H), 1,92 (m, 3H), 1,86-1,43 (m, 8H), 1,38-1,33 (m, 9H), 1,27-1,18 (m, 3H), 1,15-1,11 (m, 9H), 0,99-0,95 (m, 3H), 0,90-0,86 (m, 6H), 0,84-0,81 (s, 9H); IEN-EM: m/z 703,43 (M+Na)⁺.

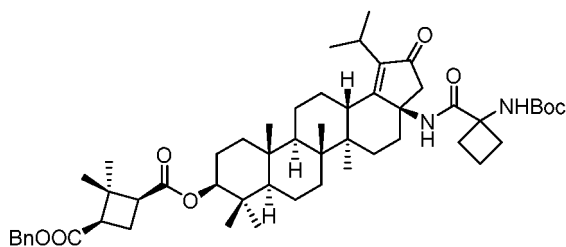
Etapa 3: Síntesis de (1-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-2,3,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-3aH-ciclopenta[a]crisen-3a-ilo)carbamoil) ciclobutil)carbamato de terc-butilo:



A una solución agitada de acetato de (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclobutano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo (etapa 2, 22 g,

32,35 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (180 ml), THF (90 ml) y agua (50 ml) a 0 °C se añadió NaOH (12,94 g, 323,52 mmol, 10,0 equiv.). La mezcla se retiró del baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La fase orgánica se evaporó a presión reducida, la mezcla de reacción se diluyó con agua (180 ml) y se extrajo con DCM (3x180 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml) y una solución de salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0-3 % de metanol en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado (18 g, rendimiento: 87,20 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,35 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 3,75-3,68 (m, 1H), 3,14-2,77 (m, 3H), 2,52-2,43 (m, 2H), 2,40-2,11 (m, 4H), 1,89 (m, 4H), 1,69-1,33 (m, 19H), 1,15-1,11 (m, 10H), 0,99-0,85 (m, 13H), 0,68 (s, 3H); IEN-EM: m/z 661,42 (M+Na)⁺.

Etapa 4: Síntesis de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-((terc-butoxi carbonil)amino)ciclobutano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 1-bencilo:



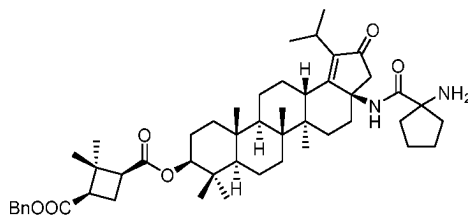
A una solución agitada de ácido (1S,3R)-3-((benciloxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (preparado como se describe en el documento WO 2011/007230 A2, 11,08 g, 42,31 mmol, 1,5 equiv.) en DMF (120 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió EDCI (16,25 g, 84,63 mmol, 2 equiv.), HOBT (5,71 g, 42,31 mmol, 1,5 equiv.), DMAP (1,72 g, 14,10 mmol, 0,5 equiv.) y se añadió trietilamina (11,77 ml, 84,63 mmol, 3 equiv.) y se agitó durante aproximadamente 30 minutos. Después, se añadió (1-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-2,3,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-3aH-ciclopenta[a]crisen-3a-il)carbamoil)ciclobutil)carbamoilato de *terc*-butilo (etapa 3, 18 g, 28,21 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 14 horas. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo, después se filtró a través de un embudo Buchner, después el sólido se separó, después dicho compuesto sólido se disolvió en DCM y se lavó con bicarbonato sódico, agua y una solución de salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de sílice (gel de sílice 100-200) usando un gradiente del 2 % de MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado (18 g, rendimiento: 72,58 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,37-7,35 (m, 5H), 7,31-7,22 (m, 2H), 5,15, 5,09 (ABc, J_{AB} = 12,3 Hz, 2H), 4,34-4,30 (m, 1H), 3,77-3,70 (m, 2H), 3,14-2,87 (m, 5H), 2,47-2,38 (m, 2H), 2,32-2,16 (m, 4H), 1,99-1,95 (m, 3H), 1,75-1,60 (m, 8H), 1,38-1,30 (m, 14H), 1,20-1,11 (m, 14H), 0,90-0,83 (m, 16H); IEN-EM: m/z 905,43 (M+Na)⁺.

Etapa 5: Síntesis de (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 1-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-aminociclobutano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 3-bencilo:

A una solución agitada de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-((terc-butoxicarbonil)amino) ciclobutano -1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 1-bencilo (etapa 4, 18 g, 22,95 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (160 ml) se añadió ácido trifluoroacético (36 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se vertió lentamente en una solución de bicarbonato sódico frío, el pH se ajustó a 8,0, después se filtró a través de un lecho de celite, el filtrado se extrajo con DCM (3x200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (200 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para dar el producto deseado (14 g, rendimiento: 87,77 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,34-7,32 (m, 5H), 7,31-7,22 (m, 2H), 5,15, 5,09 (ABC, J_{AB} = 12,3 Hz, 2H), 4,34-4,32 (m, 1H), 3,77-3,70 (m, 2H), 3,14-2,85 (m, 5H), 2,46-2,41 (m, 2H), 2,38-2,14 (m, 4H), 1,97-1,91 (m, 3H), 1,74-1,60 (m, 7H), 1,40-1,38 (m, 7H), 1,14-1,11 (m, 14H), 0,89-0,83 (m, 16H); IEN-EM: m/z 805,32 (M+Na)⁺.

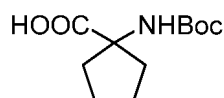
Intermedio 6: Preparación de (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 1-

((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-aminociclo pentano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 3-bencilo:



5

Etapa 1: Síntesis de ácido 1-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclopentano-1-carboxílico:



10

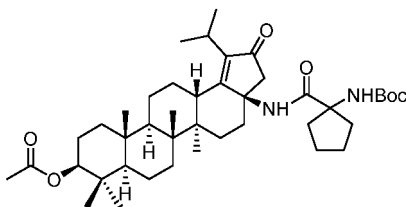
A una solución agitada de ácido 1-aminociclopentano-1-carboxílico (10 g, 77,51 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (100 ml) a 0 °C se añadió una solución 2 N de NaOH (100 ml), seguido de (Boc)₂O (25,34 g, 116,27 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La fase orgánica se evaporó a presión reducida, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml), se enfrió a 0 °C, el pH se ajustó a 5 con HCl 1 N y después se extrajo con DCM (3x300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de agua (300 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se agitó con n-hexano (300 ml) a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, el sólido obtenido se filtró y se secó al vacío para obtener el producto deseado (10,0 g, rendimiento: 56,33 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,11 (s, 1H), 7,10-6,86 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 4H), 1,62-1,58 (m, 4H), 1,36 (s, 9H); IEN-EM: m/z 252,02 (M+Na)⁺.

15

20

Etapa 2: Síntesis de acetato de (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclopentano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo:

25



A una solución agitada de ácido 1-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclopentano-1-carboxílico (etapa 1, 8,5 g, 37,11 mmol, 1,5 equiv.) en DMF (100 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió EDCI (9,54 g, 49,68 mmol, 2 equiv.), HOBT (5,03 g, 37,26 mmol, 1,5 equiv.), DMAP (1,51 g, 12,42 mmol, 0,5 equiv.) y se añadió trietilamina (10,36 ml 74,53 mmol, 3 equiv.) y se agitó durante aproximadamente 30 minutos. Después, se añadió acetato de (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-amino-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo (Intermedio 1-etapa 8, 12 g, 24,84 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 14 horas. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo, después se filtró a través de un embudo Buchner, después el sólido se separó, después dicho compuesto sólido se disolvió en DCM y se lavó con bicarbonato sódico, agua y una solución de salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de sílice (gel de sílice 100-200) usando un gradiente del 2 % de MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado (10 g, rendimiento: 58,00 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,10 (s a, 1H), 6,89 (s a, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 3,74-3,66 (m, 1H), 3,12-3,08 (m, 2H), 2,83-2,79 (m, 1H), 2,35-2,26 (m, 2H), 2,11-1,81 (m, 11H), 1,56-1,47 (m, 9H), 1,35-1,23 (m, 13H), 1,14-1,07 (m, 11H), 0,90-0,80 (m, 10H), 0,76 (s a, 3H); IEN-EM: m/z 717,52 (M+Na)⁺.

30

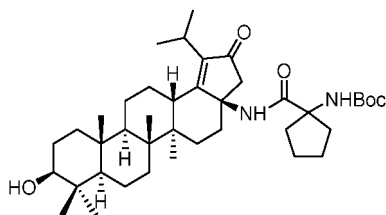
35

40

45

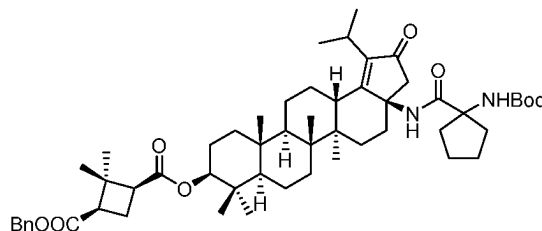
Etapa 3: Síntesis de (1-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-2,3,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-3aH-ciclopenta[a]crisen-3a-il)carbamoil)ciclopentil)carbamato de terc-butilo:

50



5 A una solución agitada de acetato de (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-((*tert*-butoxi
 3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[*a*]crisen-9-ilo (etapa 2, 10 g,
 14,40 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (60 ml), THF (30 ml) y agua (15 ml) a 0 °C se añadió NaOH (5,76 g, 144,0 mmol,
 10,0 equiv.). La mezcla se retiró del baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC
 10 indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La fase orgánica se evaporó
 a presión reducida, la mezcla de reacción se diluyó con agua (180 ml) y se extrajo con DCM (3x180 ml). Los
 extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml) y una solución de salmuera (50 ml), se secó sobre
 sulfato sódico, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel
 15 de sílice usando un gradiente de 0-3 % de metanol en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto se
 combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado (7 g, rendimiento: 75,26 %) en forma
 de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,09 (s a, 1H), 6,89 (s a, 1H), 4,31-4,29 (m, 1H),
 3,17-3,15 (m, 1H), 3,11-2,98 (m, 2H), 2,82-2,79 (m, 1H), 2,35-2,27 (m, 2H), 2,11-1,81 (m, 9H), 1,57-1,47 (m, 9H),
 1,35-1,23 (m, 12H), 1,19-1,06 (m, 11H), 0,94-0,82 (m, 11H), 0,66 (s a, 3H); IEN-EM: m/z 675,72 (M+Na)⁺.

20 *Etapa 4: Síntesis de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-*
3a-(1-((tert-butoxi carbonil)amino) ciclopentano -1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,
*4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[*a*]crisen-9-ilo) 1-bencilo:*



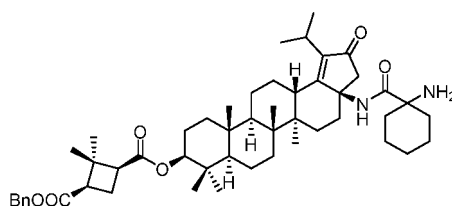
25 A una solución agitada de ácido (1S,3R)-3-((benciloxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (preparado como
 se describe en el documento WO 2011/007230 A2, 4,2 g, 16,03 mmol, 1,5 equiv.) en DMF (60 ml) a 0 °C en una
 atmósfera de nitrógeno se añadió EDCI (4,12 g, 21,47 mmol, 2 equiv.), HOBT (2,17 g, 16,10 mmol, 1,5 equiv.),
 DMAP (0,65 g, 5,36 mmol, 0,5 equiv.) y se añadió trietilamina (4,48 ml 32,20 mmol, 3 equiv.) y se agitó durante
 30 aproximadamente 30 minutos. Después, se añadió (1-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-
 isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-2,3,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-3aH-
 ciclopenta[*a*]crisen-3a-ilo)carbamoil)ciclopentil)carbamato de *tert*-butilo (etapa 3, 7 g, 10,73 mmol, 1 equiv.). La
 mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 14 horas. La TLC indicó que el
 material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se inactivó con
 35 agua enfriada con hielo, después se filtró a través de un embudo Buchner, después el sólido se separó, después
 dicho compuesto sólido se disolvió en DCM y se lavó con bicarbonato sódico, agua y una solución de salmuera,
 después se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar un compuesto en bruto. El
 compuesto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de sílice (gel de sílice 100-200) usando un
 gradiente del 2 % de MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a
 presión reducida para dar el producto deseado (6 g, rendimiento: 62,41 %) en forma de un sólido de color
 40 blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,37-7,32 (m, 5H), 7,10 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,14, 5,08 (ABc, J_{AB}
 = 12,3 Hz, 2H), 4,38-4,32 (m, 1H), 3,61-3,59 (m, 1H), 3,12-3,07 (m, 1H), 2,97-2,80 (m, 3H), 2,38-2,31 (m, 4H), 2,22-
 1,88 (m, 6H), 1,81-1,77 (m, 5H), 1,69-1,57 (m, 8H), 1,35 (m, 10H), 1,26-1,23 (m, 7H), 1,14-1,03 (m, 11H), 0,89-0,78
 (m, 14H); IEN-EM: m/z 919,45 (M+Na)⁺.

45 *Etapa 5: Síntesis de (1S,3R)-2,2-di metilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 1-*
((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-aminociclopentano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-
*pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[*a*]crisen-9-ilo) 3-*
bencilo:

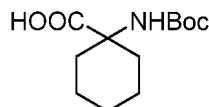
50 A una solución agitada de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-
 ((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclopentano-1-carboxamido)-1-
 isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-

ciclopenta[a]crisen-9-il) 1-bencilo (etapa 4, 6,0 g, 6,69 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (60 ml) se añadió ácido trifluoroacético (12 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se vertió lentamente en una solución de bicarbonato sódico frío, el pH se ajustó a 8,0, después se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se extrajo con DCM (3x200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (200 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para dar el producto deseado (4,0 g, rendimiento: 75,47 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,36-7,35 (m, 5H), 7,10 (s, 1H), 5,14, 5,08 (ABc, J_{AB} = 12,3 Hz, 2H), 4,38-4,32 (m, 1H), 3,61-3,59 (m, 1H), 3,12-3,07 (m, 1H), 2,97-2,80 (m, 3H), 2,38-2,31 (m, 4H), 2,22-1,88 (m, 6H), 1,81-1,77 (m, 5H), 1,69-1,35 (m, 11H), 1,26-1,23 (m, 7H), 1,14-1,03 (m, 11H), 0,89-0,78 (m, 14H); IEN-EM: m/z 819,32 (M+Na)⁺.

Intermedio 7: Preparación de (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 1-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-aminociclohexano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 3-bencilo:

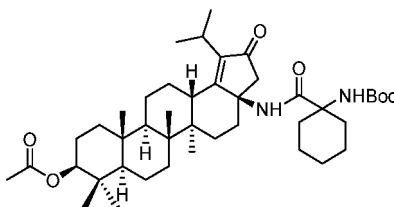


Etapa 1: Síntesis de ácido 1-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexano-1-carboxílico:



A una solución agitada de ácido 1-aminociclohexano-1-carboxílico (10 g, 69,93 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (300 ml) a 0 °C se añadió una solución 2 N de NaOH (100 ml), seguido de (Boc)₂O (22,86 g, 104,89 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La fase orgánica se evaporó a presión reducida, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml), se enfrió a 0 °C, el pH se ajustó a 5 con HCl 1 N y después se extrajo con DCM (3x300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de agua (300 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se agitó con n-hexano (300 ml) a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, el sólido obtenido se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado (11,0 g, rendimiento: 64,74 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,08 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,62-1,56 (m, 2H), 1,45-1,43 (m, 4H), 1,36 (s, 9H), 1,25-1,19 (m, 2H); IEN-EM: m/z 266,32 (M+Na)⁺.

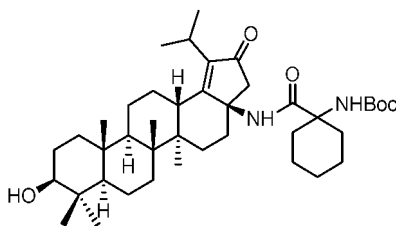
Etapa 2: Síntesis de acetato de (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo:



A una solución agitada de ácido 1-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexano-1-carboxílico (etapa 1, 9,05 g, 37,26 mmol, 1,5 equiv.) en DMF (120 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió HBTU (18,83 g, 49,68 mmol, 2 equiv.), DMAP (1,51 g, 12,42 mmol, 0,5 equiv.) y se añadió diisopropiletilamina (12,81 ml, 74,53 mmol, 3 equiv.) y se agitó durante aproximadamente 10 minutos. Después, se añadió acetato de (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-amino-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo (Intermedio 1-etapa 8, 12 g, 24,84 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 14 horas. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con DCM (3x200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (300 ml), bicarbonato sódico y una solución de

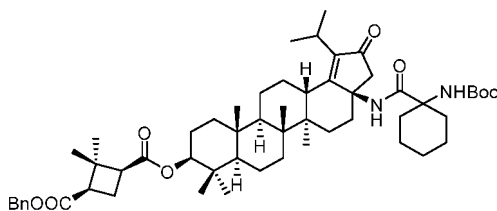
salmuera, después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de sílice (gel de sílice 100-200) usando MeOH al 2 % en DCM como eluyente. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado (12 g, rendimiento: 68,22 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,04 (s a, 1H), 6,53 (s a, 1H), 4,41-4,37 (m, 1H), 3,69-3,58 (m, 1H), 3,12-3,07 (m, 1H), 2,89-2,82 (m, 1H), 2,73-2,68 (m, 2H), 2,37-2,27 (m, 3H), 2,11-2,05 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 3H), 1,88-1,80 (m, 3H), 1,74-1,71 (m, 6H), 1,60-1,55 (m, 3H), 1,47 (s, 8H), 1,42-1,41 (m, 7H), 1,35-1,23 (m, 3H), 1,39-1,11 (m, 10H), 1,09-1,07 (m, 7H), 1,04-0,80 (m, 5H); IEN-EM: m/z 731,44 (M+Na)⁺.

10 **Etapa 3: Síntesis de (1-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b, 8,8,11a-pentametil-2-oxo-2,3,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-3aH-ciclopenta[a]crisen-3a-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de terc-butilo:**



15 A una solución agitada de acetato de (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-((*tert*-butoxi carbonil)amino)ciclohexano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo (etapa 2, 12 g, 16,94 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (120 ml), THF (60 ml) y agua (30 ml) a 0 °C se añadió NaOH (6,77 g, 169,4 mmol, 10,0 equiv.). La mezcla se retiró del baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La fase orgánica se evaporó a presión reducida, la mezcla de reacción se diluyó con agua (180 ml) y se extrajo con DCM (3x180 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml) y una solución de salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0-3 % de metanol en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado (9 g, rendimiento: 79,78 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,04 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,31-4,30 (m, 1H), 3,11-2,99 (m, 3H), 2,86-2,82 (m, 1H), 2,32-2,28 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,89-1,85 (m, 4H), 1,65-1,56 (m, 5H), 1,45 (s a, 9H), 1,35-1,28 (s a, 12H), 1,13-0,99 (m, 14H), 0,94-0,82 (m, 9H), 0,66 (s, 3H); IEN-EM: m/z 689,50 (M+Na)⁺.

30 **Etapa 4: Síntesis de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-((*tert*-butoxi carbonil)amino)ciclohexano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 1-bencilo:**



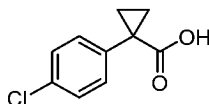
35 A una solución agitada de ácido (1S,3R)-3-((benciloxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (preparado como se describe en el documento WO 2011/007230 A2, 5,31 g, 20,27 mmol, 1,5 equiv.) en DMF (100 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió EDCI (5,18 g, 27,02 mmol, 2 equiv.), HOBT (2,73 g, 20,27 mmol, 1,5 equiv.), DMAP (0,82 g, 6,75 mmol, 0,5 equiv.) y se añadió trietilamina (5,63 ml, 40,54 mmol, 3 equiv.) y se agitó durante aproximadamente 30 minutos. Después, se añadió (1-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-2,3,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-3aH-ciclopenta[a]crisen-3a-il)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (etapa 3, 9,0 g, 13,51 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 14 horas. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo, después se filtró a través de un embudo Buchner, después el sólido se separó, después dicho compuesto sólido se disolvió en DCM y se lavó con bicarbonato sódico, agua y una solución de salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de sílice (gel de sílice 100-200) usando MeOH al 2 % en DCM como eluyente. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado (8 g, rendimiento: 65,09 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,13 (s, 1H), 7,36-7,35 (m, 5H), 7,34 (s, 1H), 5,14, 5,08 (ABc, J_{AB}

= 12,3 Hz, 2H), 4,38-4,32 (m, 1H), 3,13-3,09 (m, 1H), 3,00-2,67 (m, 4H), 2,38-2,25 (m, 5H), 1,96-1,90 (m, 5H), 1,69-1,40 (m, 21H), 1,36 (s a, 9H), 1,15-1,03 (m, 14H), 0,92-0,81 (m, 13H); IEN-EM: m/z 933,63 (M+Na)⁺.

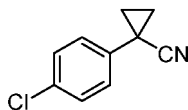
5 *Etapas 5: Síntesis de (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 1-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-aminociclohexano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 3-bencilo:*

A una solución agitada de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-
10 ((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-penta
metil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclo
penta[a]crisen-9-il) 1-bencilo (etapa 4, 8,0 g, 8,79 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (80 ml) se añadió ácido trifluoroacético
(16 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas. La TLC indicó
que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se vertió
15 lentamente en una solución de bicarbonato sódico frío, el pH se ajustó a 8,0, después se filtró a través de un lecho
de celite, el filtrado se extrajo con DCM (3x200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (200 ml), se secó
sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para dar el producto deseado (6,0 g, rendimiento: 84,26 %) en
forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,13 (s, 1H), 7,36-7,35 (m, 5H), 5,14,
5,08 (ABc, J_{AB} = 12,3 Hz, 2H), 4,38-4,32 (m, 1H), 3,13-3,09 (m, 1H), 3,00-2,67 (m, 4H), 2,38-2,25 (m, 5H), 1,96-1,90
20 (m, 5H), 1,69-1,23 (m, 23H), 1,15-1,03 (m, 14H), 0,92-0,81 (m, 13H); IEN-EM: m/z 833,55 (M+Na)⁺.

Intermedio 8: Preparación de ácido 1-(4-clorofenil)ciclopropano-1-carboxílico:

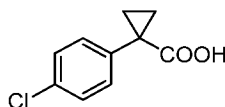


25 *Etapas 1: Síntesis de 1-(4-clorofenil)ciclopropano-1-carbonitrilo:*



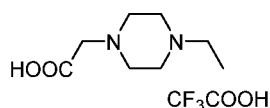
Una suspensión de hidruro sódico al 55 % (25,27 g, 1052,9 mmol, 5,3 equiv.) y THF (200 ml) en una atmósfera de
30 nitrógeno se calentó a 40 °C y se añadió gota a gota una solución de 2-(4-clorofenil) acetonitrilo (30,0 g,
198,67 mmol, 1,0 equiv.) en THF (50 ml) durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla se agitó a 40 °C durante
aproximadamente 30 minutos y se añadió gota a gota una solución de 1,2-dibromoetano (74,3 g, 397,35 mmol, 2,0
equiv.) en THF (50 ml) durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante
35 aproximadamente 1 hora. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto
deseado. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con agua enfriada con hielo (250 ml) y se extrajo con
acetato de etilo (3x400 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de salmuera (400 ml), se
secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener el producto deseado (30,0 g) en
forma de un semisólido, que se usó como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz,
40 CDCl₃): δ ppm 7,33 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 1,78-1,71 (m, 2H), 1,42-1,35 (m, 2H).

Etapas 2: Síntesis de ácido 1-(4-clorofenil)ciclopropano-1-carboxílico:

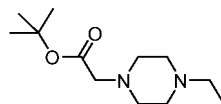


45 Una solución agitada de 1-(4-clorofenil)ciclopropano-1-carbonitrilo (etapa 1,30,0 g, 169,49 mmol, 1,0 equiv.),
hidróxido sódico (20,3 g, 508,47 mmol, 3,0 equiv.), dietilenglicol (120 ml) y agua (35,4 ml) se calentó a reflujo durante
aproximadamente 18 horas. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto
deseado. La mezcla de reacción se vertió en agua (1800 ml) y se acidificó a pH 4,0 con HCl concentrado (54 ml).
50 Los cristales generados se recogieron por filtración y se secaron al vacío para obtener el producto deseado (30,0 g,
rendimiento: 90,3 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,40 (s a,
1H), 7,34 (m, 4H), 1,48-1,42 (m, 2H), 1,16-1,10 (m, 2H).

Intermedio 9: Preparación de sal 2,2,2-trifluoroacetato del ácido 2-(4-etilpiperazin-1-il)acético:



Etapa 1: Síntesis de 2-(4-etilpiperazin-1-il)acetato de *terc*-butilo:



5

A una solución agitada de 1-etilpiperazina (5,0 g, 43,78 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (100 ml) a 0 °C se añadió Et₃N (30,4 ml, 218,93 mmol, 5,0 equiv.), seguido de 2-cloroacetato de *terc*-butilo (9,41 ml, 65,68 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con DCM (3x150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml) y una solución de salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para obtener el producto deseado (9,0 g, rendimiento: 90,09 %) en forma de un sólido, que se usó como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional. IEN-EM: m/z 229,09 (M+H)⁺.

15

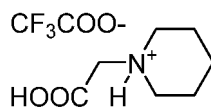
Etapa 2: Síntesis de sal 2,2,2-trifluoroacetato del ácido 2-(4-etilpiperazin-1-il)acético:

A una solución agitada de 2-(4-etilpiperazin-1-il) acetato de *terc*-butilo (etapa 1, 9,0 g, 39,414 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (72 ml) a 0 °C se añadió TFA (18 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para obtener el producto deseado (11,2 g) en forma de un sólido, que se usó como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional. IEN-EM: m/z 173,18 (M-TFA+H)⁺.

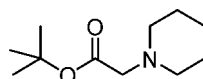
20

25

Intermedio 10: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(carboximetil)piperidin-1-ilo:



Etapa 1: Síntesis de 2-(piperidin-1-il)acetato de *terc*-butilo:



30

A una solución agitada de piperidina (5,0 g, 58,71 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (75 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (29,7 g, 293,55 mmol, 5,0 equiv.) seguido de 2-cloroacetato de *terc*-butilo (12,62 ml, 88,07 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con DCM (3x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml) y una solución de salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto deseado (10,0 g, rendimiento: 85,47 %) en forma de un sólido, que se usó como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional.

35

40

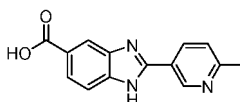
Etapa 2: Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(carboximetil)piperidin-1-ilo:

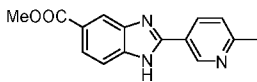
A una solución agitada de 2-(piperidin-1-il)acetato de *terc*-butilo (etapa 1, 10,0 g, 50,17 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (80 ml) a 0 °C se añadió ácido trifluoroacético (20 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para obtener el producto deseado (12,9 g) en forma de un sólido, que se usó como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional. IEN-EM: m/z 144,03 (M-TFA+H)⁺.

45

50

Intermedio 11: Preparación de ácido 2-(6-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico:

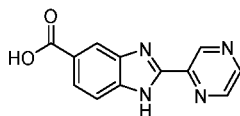


Etapas 1: Síntesis de 2-(6-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo:

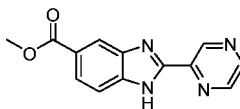
5 A una solución agitada de ácido 6-metilnicotínico (1,23 g, 9,026 mmol, 1,5 equiv.) en DMF (10 ml) se añadió HBTU (3,47 g, 9,026 mmol, 1,5 equiv.), DIPEA (4,12 ml, 24,070 mmol, 4,0 equiv.), seguido de 3,4-diaminobenzoato de metilo (1,0 g, 6,017 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 horas. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se mezcló con ácido acético (5 ml) y se calentó a 60 °C durante una noche. Se retiró ácido acético a presión reducida y el residuo se trató con 10 ml de una solución 5 N de hidróxido sódico. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua y se secó al vacío para obtener el producto deseado (0,804 g, rendimiento: 50 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13,4 (s a, 1H), 9,24 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 8,21 (s a, 1H), 7,87 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,56 (s, 3H); IEN-EM: m/z 267,93 (M+H)⁺.

Etapas 2: Síntesis de ácido 2-(6-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico:

20 A una solución agitada de 2-(6-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (etapa 1, 0,8 g, 2,993 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (8 ml) y THF (8 ml) se añadió una solución acuosa 2,5 N de KOH (8,98 ml, 22,447 mmol, 7,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La fase orgánica se evaporó a presión reducida y se diluyó con agua (15 ml), se enfrió a 0 °C, el pH se ajustó a 6,0 con HCl 1 N y se extrajo con MeOH al 20 %: DCM (4x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2x50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para obtener el producto deseado (0,5 g, rendimiento: 65,9 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13,38 (s a, 1H), 12,78 (s a, 1H), 9,24 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 8,25 (s a, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,78-7,60 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H); IEN-EM: m/z 253,85 (M+H)⁺.

Intermedio 12: Preparación de ácido 2-(pirazin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico:

35 *Etapas 1: Síntesis de 2-(pirazin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo:*



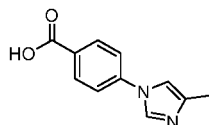
40 A una solución agitada de ácido pirazin-2-carboxílico (1,120 g, 9,026 mmol, 1,5 equiv.) en DMF (10 ml) se añadió HBTU (3,42 g, 9,026 mmol, 1,5 equiv.), seguido de DIPEA (4,12 ml, 24,07 mmol, 4,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, después se añadió 3,4-diaminobenzoato de metilo (1,0 g, 6,017 mmol, 1,0 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos. Los precipitados formados se recogieron por filtración, se lavaron con agua (50 ml) y se secaron al vacío para obtener el sólido. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente del 0-7 % de metanol en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto deseado (0,400 g, rendimiento: 26,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,78-8,69 (m, 2H), 8,25 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,7, 1,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H); IEN-EM: m/z 254,99 (M+H)⁺.

Etapas 2: Síntesis de ácido 2-(pirazin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico:

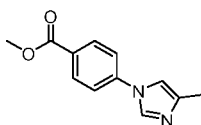
55 A una solución agitada de 2-(pirazin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (etapa 1, 0,400 g, 1,573 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (4 ml) y THF (4 ml) se añadió una solución acuosa 2,5 N de KOH (4,71 ml, 11,79 mmol, 7,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La fase orgánica se evaporó a presión reducida, se

diluyó con agua (5 ml), se enfrió a 0 °C, el pH se ajustó a 6,0 con HCl 1 N y se extrajo con metanol al 20 % en diclorometano (4x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2x50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para obtener el producto deseado (0,373 g, rendimiento: 98 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13,68 (s, 1H), 12,72 (s, 1H), 9,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,88-8,80 (m, 2H), 8,33-8,20 (m, 1H), 7,79-7,60 (m, 2H).

Intermedio 13: Preparación de ácido 4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzoico:



Etapa 1: Síntesis de 4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzoato de metilo:

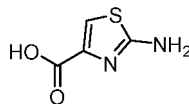


A una solución agitada de 4-bromobenzoato de metilo (8,0 g, 37,20 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (150 ml) se añadió CS₂CO₃ (24,24 g, 74,4 mmol, 2,0 equiv.) y 4-metil-1H-imidazol (4,58 g, 55,8 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se burbujeó a través de nitrógeno durante aproximadamente 20 minutos, después se añadió CuI (3,542 g, 18,6 mmol, 0,5 equiv.) y la mezcla se burbujeó de nuevo a través de nitrógeno durante aproximadamente 40 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante aproximadamente 72 horas. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un eluyente de EtOAc al 40 % en hexano. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto deseado (2,413 g, rendimiento: 30 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,14 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); IEN-EM: m/z 217,09 (M+H)⁺.

Etapa 2: Síntesis de ácido 4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzoico:

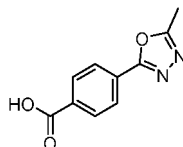
A una solución agitada de 4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzoato de metilo (etapa 1, 2,0 g, 9,248 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (20 ml) se añadió NaOH 1 N (75 ml, 73,99 mmol, 8,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, el pH se ajustó a 7,0 con HCl 1 N y se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto deseado (1,5 g, rendimiento: 80,2 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,50 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H); IEN-EM: m/z 203,12 (M+H)⁺.

Intermedio 14: Preparación de ácido 2-aminotiazol-4-carboxílico:

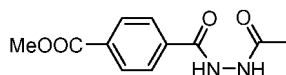


A una solución agitada de 2-aminotiazol-4-carboxilato de etilo (1,5 g, 8,71 mmol, 1,0 equiv.) en etanol (15 ml) a 0 °C se añadió una solución 1 N de NaOH (69,68 ml, 69,68 mmol, 8,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto deseado (3,0 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

Intermedio 15: Preparación de ácido 4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzoico:

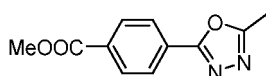


Etapa 1: Síntesis de 4-(2-acetilhidrazina-1-carbonil)benzoato de metilo:



5 A una solución agitada de ácido 4-(metoxicarbonil)benzoico (5,0 g, 27,74 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (50 ml) se
añadió HBTU (15,7 g, 41,62 mmol, 1,5 equiv.), seguido de trietilamina (15,4 ml, 110,98 mmol, 4,0 equiv.). La mezcla
de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, después se añadió hidrazida
acética (3,0 g, 41,62 mmol, 1,5 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el
material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con agua
10 (500 ml) y se extrajo con EtOAc (2x200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se
filtraron y se evaporaron a presión reducida para obtener el compuesto deseado (5,0 g, rendimiento: 76 %) en forma
de un líquido incoloro. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,5 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,98
(d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,73 (s, 3H);

15 *Etapa 2: Síntesis de 4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzoato de metilo:*

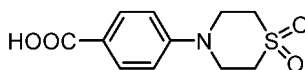


20 A una solución agitada de 4-(2-acetilhidrazina-1-carbonil)benzoato de metilo (etapa 1, 5,0 g, 21,186 mmol, 1,0
equiv.) en DCM (50 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (14,77 ml, 105,82 mmol, 5,0 equiv.), seguido de cloruro de para-
toluenosulfonilo (6,0 g, 31,779 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente
durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado.
La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con agua (2x100 ml). Los extractos orgánicos
combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El compuesto en bruto
25 (3,0 g) se usó como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,17 (d, J
= 8,7 Hz, 2H), 8,09 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,64 (s, 3H).

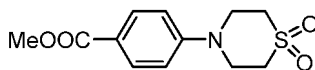
Etapa 3: Síntesis de ácido 4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzoico:

30 A una solución agitada de 4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzoato de metilo (etapa 2, 3,0 g, 13,761 mmol, 1,0 equiv.)
en MeOH (30 ml) se añadió una solución acuosa 1 N de NaOH (110 ml, 110,097 mmol, 8,0 equiv.). La mezcla de
reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había
consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1 N y se evaporó a
presión reducida. A este compuesto se añadió acetonitrilo (100 ml) y se concentró a presión reducida para obtener el
35 producto deseado en bruto (3,0 g) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm
13,34 (s a, 1H), 8,12-8,10 (m, 4H), 2,61 (s, 3H); IEN-EM: m/z 226,87 (M+Na)⁺.

Intermedio 16: Preparación de ácido 4-(1,1-dioxidotiomorfolino)benzoico:



40 *Etapa 1: Síntesis de 4-(1,1-dioxidotiomorfolino)benzoato de metilo:*

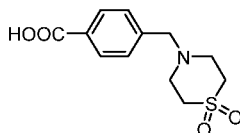


45 A una solución agitada de 4-bromobenzoato de metilo (1,5 g, 6,975 mmol, 1,0 equiv.) en tolueno (30 ml) se añadió
1,1-dióxido de tiomorfolina (1,13 g, 8,37 mmol, 1,2 equiv.) y Cs₂CO₃ (6,817 g, 20,92 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de
reacción se purgó con nitrógeno durante aproximadamente 10 minutos. A continuación, se añadieron acetato de
paladio (0,015 g, 0,069 mmol, 0,01 equiv.) y BINAP (0,065 g, 0,104 mmol, 0,015 equiv.) y la mezcla de reacción se
desgasificó durante aproximadamente 30 minutos y se calentó a 100 °C durante una noche. La TLC indicó que el
50 material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a
temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (140 ml). La capa
orgánica se separó y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se
evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de
etilo al 90 % en hexano como eluyente para obtener el producto deseado (1,2 g, rendimiento: 63,8 %) en forma de
55 un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 9,0 Hz,
2H), 3,92 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,14 (t, J = 4,5 Hz, 4H); IEN-EM: m/z 292,0 (M+Na)⁺.

Etapa 2: Síntesis de ácido 4-(1,1-dioxidotiomorfolino)benzoico:

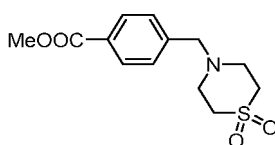
5 A una solución agitada de 4-(1,1-dioxidotiomorfolino)benzoato de metilo (etapa 1, 1,6 g, 5,947 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (20 ml) se añadió una solución acuosa 1 N de NaOH (47,5 ml, 47,5 mmol, 8,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1 N (47,5 ml) y se evaporó a presión reducida. El sólido en bruto se codestiló con CH₃CN (10 ml) para obtener el producto deseado (2,0 g) en forma de un sólido de color blanco.

Intermedio 17: Preparación de ácido 4-((1,1-dioxidotiomorfolino)metil)benzoico:



10

Etapa 1: Síntesis de 4-((1,1-dioxidotiomorfolino)metil)benzoato de metilo:



15

15 A una solución agitada de 4-(bromometil)benzoato de metilo (4,0 g, 17,46 mmol, 1,0 equiv.) en CH₃CN (100 ml) se añadió Cs₂CO₃ (17,0 g, 52,38 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora, después se añadió 1,1-dióxido de tiomorfolina (2,36 g, 17,46 mmol, 1,0 equiv.) y se calentó a reflujo durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se lavó con agua (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener el producto deseado (4,0 g) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,16-3,09 (m, 4H), 2,92-2,85 (m, 4H); IEN-EM: m/z 306,03 (M+Na)⁺.

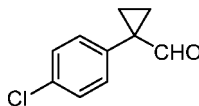
20

Etapa 2: Síntesis de ácido 4-((1,1-dioxidotiomorfolino)metil)benzoico:

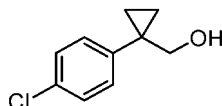
25 A una solución agitada de 4-((1,1-dioxidotiomorfolino)metil)benzoato de metilo (etapa 1, 1,0 g, 3,53 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (10 ml) y THF (10 ml) se añadió una solución acuosa 1 N de NaOH (28,2 ml, 28,2 mmol, 8,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1 N (28 ml) y se evaporó a presión reducida para obtener el producto deseado (1,5 g en bruto) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,86 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,12-3,08 (m, 4H), 2,88-2,84 (m, 4H); IEN-EM: m/z 268,06 (M-H)⁻.

30

Intermedio 18: Preparación de 1-(4-clorofenil)ciclopropano-1-carbaldehído:



Etapa 1: Síntesis de 1-(4-clorofenil)ciclopropil)metanol:



40 A una solución agitada de ácido 1-(4-clorofenil)ciclopropano-1-carboxílico (Intermedio 8, 10 g, 51,02 mmol, 1,0 equiv.) en THF (150 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió sulfuro de boranodimetilo (51 ml, 102,04 mmol, 2,0 equiv., 2,0 M en THF). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml), después se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3x200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml) y una solución de salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para obtener el producto deseado (8,0 g) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,36-7,27 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 0,86 (m, 4H).

45

50

Etapa 2: Síntesis de 1-(4-clorofenil)ciclopropano-1-carbaldehído:

5 A una solución agitada de 1-(4-clorofenil)ciclopropil)metanol (etapa 1, 6,0 g, 32,84 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (60 ml) se añadió clorocromato de piridinio (21,23 g, 98,54 mmol, 3,0 equiv.) y gel de sílice (21,23 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, el filtrado se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con DCM (3x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico (2x30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para obtener el producto deseado (6,0 g) en forma de un aceite, que se usó como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio 19: Preparación de 5-isocianato-2-metilpiridina:

A una solución agitada de ácido 6-metilnicotínico (1,0 g, 7,299 mmol, 1,0 equiv.) en tolueno (15 ml) se añadió trietilamina (0,88 g, 8,759 mmol, 1,2 equiv.) y DPPA (2,4 g, 8,759 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 2 % en diclorometano como eluyente para obtener el producto deseado (0,75 g, rendimiento: 77 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,09 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H).

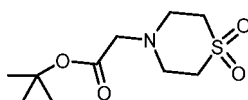
Intermedio 20: Preparación de 2-isocianato-6-metilpiridina:

30 A una solución agitada de ácido 6-metilpicolínico (1,5 g, 10,937 mmol, 1,0 equiv.) en tolueno (20 ml) se añadió trietilamina (1,328 g, 13,12 mmol, 1,2 equiv.) y azida difenilfosfónica (3,61 g, 13,12 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para obtener el producto deseado (0,6 g) en forma de un aceite, que se usó como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio 21: Preparación de 2-(dimetilamino)-1-hidroxietano-1-sulfonato sódico:

Una solución agitada de 2,2-dietoxi-N,N-dimetiletan-1-amina (15 g, 93,16 mmol, 1,0 equiv.), ácido clorhídrico conc. (15,5 ml) y agua (7,5 ml) se calentó a 40 °C durante aproximadamente 3 horas. Después, se añadió gota a gota una solución de piro-sulfito sódico (15,93 g, 83,84 mmol, 0,9 equiv.) disuelto en agua (27 ml) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 1 hora. Después, se añadieron 90 ml de etanol a la mezcla de reacción y se agitó durante aproximadamente 2 horas a 0 °C. La suspensión se filtró y se lavó con etanol (20 ml), después se secó al vacío a 40 °C durante aproximadamente 30 minutos para proporcionar el producto deseado (15 g, rendimiento: 84 %) en forma de un sólido de color blanco.

Intermedio 22: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de 1,1-dióxido de 4-(carboximetil)tiomorfolino-4-ilo:Etapa 1: Síntesis de 2-(1,1-dioxidotiomorfolino)acetato de terc-butilo:



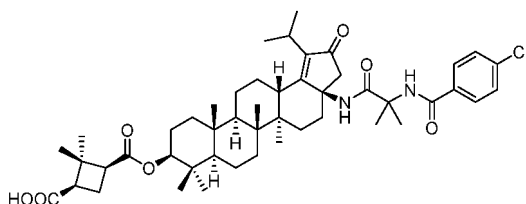
A una solución agitada de 1,1-dióxido de tiomorfolina (3,0 g, 17,48 mmol) en DCM (30 ml) a 0 °C, se añadieron TEA (17 ml, 122,37 mmol) y 2-cloroacetato de *terc*-butilo (3,8 ml, 26,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de que se completara la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua, una solución saturada de NH₄Cl, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó a presión reducida y se purificó mediante una columna de gel de sílice (elusión MeOH al 1 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título (3,0 g, rendimiento: 68,96 %) en forma de un aceite espeso. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 3,35 (s, 2H), 3,06 (m, 8H), 1,41 (s, 9H).

*Etap*a 2: Síntesis de 1,1-dióxido de 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(carboximetil)tiomorfolin-4-*io*:

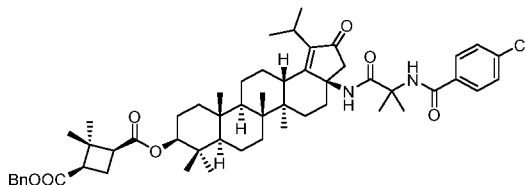
A una solución agitada de 2-(1,1-dioxidotiomorfolino)acetato de *terc*-butilo (etapa 1, 1,0 g, 4,01 mmol) en DCM (10 ml), se añadió TFA (3 ml) y se agitó durante aproximadamente 2 horas. Después de que se completara la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto deseado en forma de una sal de TFA (1,2 g, rendimiento: 100 %). La siguiente reacción se realizó sin purificación adicional.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(4-clorobenzamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3, 3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



*Etap*a 1: Síntesis de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3 ((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(4-clorobenzamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo 3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 3-bencilo:



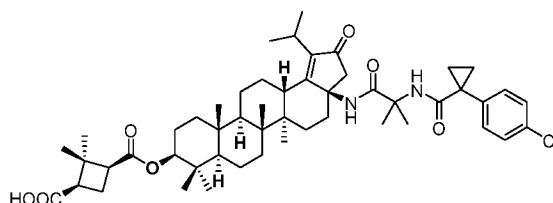
A una solución agitada de ácido 4-clorobenzoico (0,304 g, 1,945 mmol, 1,5 equiv.) en DMF (10 ml) se añadió HBTU (0,737 g, 1,945 mmol, 1,5 equiv.), seguido de DIPEA (1,55 ml, 9,07 mmol, 7,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, después se añadió (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 1-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-amino-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 3-bencilo (Intermedio 1, 1,0 g, 1,296 mmol, 1,0 equiv.) y se agitó a la misma temperatura durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y una solución de salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0-5 % de metanol en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto deseado (0,700 g, rendimiento: 59,3 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,37-7,31 (m, 5H), 7,09 (s a, 1H), 6,82 (s a, 1H), 5,14, 5,08 (ABc, J_{AB} = 12,3 Hz, 2H), 4,43 (dd, J = 11,4, 4,8 Hz, 1H), 3,21-3,10 (m, 1H), 2,85-2,72 (m, 3H), 2,70-2,57 (m, 2H), 2,37-2,23 (m, 2H), 2,08-1,72 (m, 6H), 1,68 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,62-1,37 (m, 6H), 1,34 (s, 3H), 1,32-1,28 (m, 2H), 1,28-1,16 (m, 8H), 1,16-1,06 (m, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,83 (s, 3H), 0,82-0,78 (m, 1H); IEN-EM: m/z 931,5 (M+Na)⁺.

Etapa 2: Síntesis de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(4-cloro benzamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

5 A una solución agitada de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-
 ((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(4-clorobenzamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-
 pentametil-2-oxo 3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 1-
 10 bencilo (etapa 1, 0,700 g, 0,769 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (15 ml) y THF (15 ml) se añadió una solución acuosa
 2,5 N de KOH (2,15 ml, 5,383 mmol, 7,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una
 noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La fase
 orgánica se evaporó a presión reducida, la mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml), se enfrió a 0 °C, el pH se
 ajustó a 5,0 con HCl 1 N y se extrajo con DCM (3x75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua
 (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por
 15 cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0-5 % de metanol en diclorometano. Las
 fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar un sólido. A este
 sólido, se añadió acetonitrilo (10 ml) y se calentó a reflujo durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla se enfrió
 a 0 °C, el sólido se filtró y se lavó con n-hexano (10 ml) y se secó al vacío para obtener el producto deseado (0,4 g,
 rendimiento: 63,43 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,72 (d, J = 8,4 Hz,
 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,46 (dd, J = 11,1, 4,5 Hz, 1H), 3,22-3,11 (m, 1H), 2,86-2,76
 20 (m, 3H), 2,71-2,53 (m, 2H), 2,38-2,25 (m, 2H), 2,10-2,0 (m, 1H), 1,98-1,73 (m, 5H), 1,69 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,65-
 1,40 (m, 6H), 1,37 (s, 3H), 1,34-1,30 (m, 2H), 1,28-1,18 (m, 8H), 1,16-0,99 (m, 1H), 1,06 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,94 (s,
 3H), 0,88 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,84-0,78 (m, 1H); IEN-EM: m/z 841,5 (M+Na)⁺; HPLC: 97,93 %.

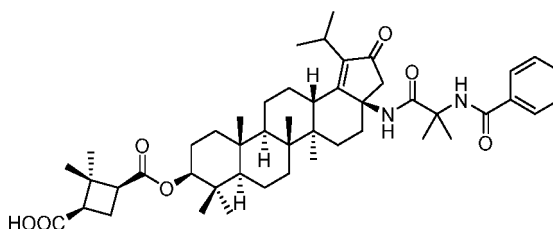
Los ejemplos 2-21 posteriores se prepararon mediante un procedimiento similar (incluyendo reactivos y condiciones
 25 de reacción) al anterior descrito en la síntesis del ejemplo-1 usando sus intermedios adecuados.

Ejemplo 2: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(1-(4-
 30 clorofenil)ciclopropano-1-carboxamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-
 3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-
 dimetilciclobutano-1-carboxílico:



El Intermedio 1 se acopló con ácido 1-(4-clorofenil)ciclopropano-1-carboxílico (Intermedio 8), seguido de hidrólisis, lo
 35 que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,59 (s, 1H),
 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,46 (s a, 1H), 4,48 (dd, J = 11,1,4,5 Hz, 1H), 3,20-3,08 (m, 1H),
 2,87-2,75 (m, 3H), 2,67-2,53 (m, 2H), 2,35-2,17 (m, 2H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,97-1,91 (m, 2H), 1,88-1,70 (m, 4H),
 1,67-1,48 (m, 6H), 1,44-1,41 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,35-1,33 (m, 2H), 1,27-1,19 (m, 10H),
 1,17 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,07-1,04 (m, 1H), 0,93 (s, 6H), 0,88 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,84-0,80 (m, 1H); IEN-EM: m/z
 40 881,3 (M+Na)⁺; HPLC: 97,2 %.

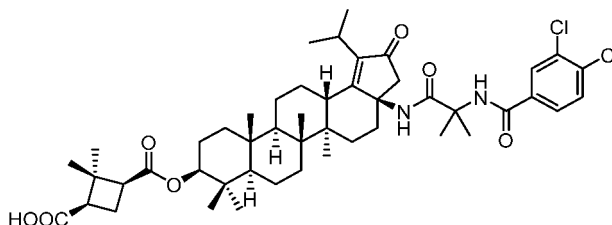
Ejemplo 3: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-benzamido-2-
 45 metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-
 octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



El Intermedio 1 se acopló con ácido benzoico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un
 50 sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,77 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,50-7,40 (m, 3H), 6,64 (s a, 1H),
 4,46 (dd, J = 11,1, 4,5 Hz, 1H), 3,22-3,11 (m, 1H), 2,88-2,53 (m, 5H), 2,39-2,24 (m, 2H), 2,10-2,0 (m, 1H), 2,0-1,85
 (m, 3H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,65-1,42 (m, 7H), 1,37 (s, 3H), 1,36-1,30 (m, 2H), 1,27-1,21
 (m, 7H), 1,20-1,15 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,86 (s, 6H), 0,84 (s, 3H), 0,82-0,78 (m, 1H); IEN-

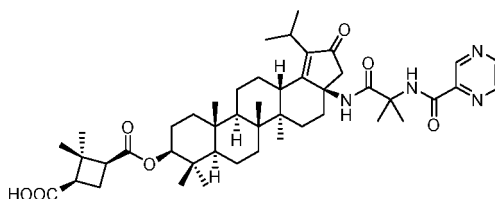
EM: m/z 807,53 (M+Na)⁺; HPLC: 95,3 %.

Ejemplo 4: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(3,4-diclorobenzamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



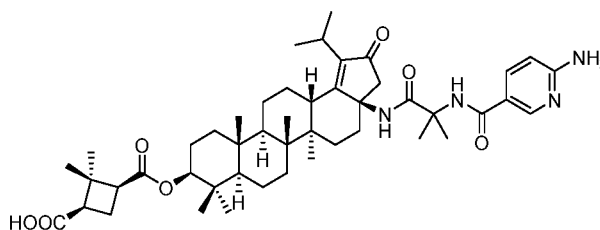
10 El Intermedio 1 se acopló con ácido 3,4-diclorobenzoico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,89 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (s a, 1H), 6,85 (s a, 1H), 4,46 (dd, J = 11,1,4,5 Hz, 1H), 3,22-3,10 (m, 1H), 2,85-2,75 (m, 3H), 2,70-2,51 (m, 2H), 2,35-2,26 (m, 2H), 2,10-2,0 (m, 1H), 1,99-1,74 (m, 5H), 1,69 (s, 6H), 1,67-1,40 (m, 7H), 1,36 (s, 3H), 1,32 (m, 1H), 1,30-1,18 (m, 8H), 1,12-1,03 (m, 7H), 0,94 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,79 (m, 1H); IEN-EM: m/z 875,38 (M+Na)⁺; HPLC: 98,06 %.

Ejemplo 5: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(pirazin-2-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



25 El Intermedio 1 se acopló con ácido pirazin-2-carboxílico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,39 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,45 (dd, J = 11,1,4,5 Hz, 1H), 3,21-3,10 (m, 1H), 2,87-2,53 (m, 5H), 2,38-2,25 (m, 2H), 2,11-1,80 (m, 5H), 1,80-1,62 (m, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,60-1,42 (m, 5H), 1,41-1,28 (m, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,28-1,12 (m, 8H), 1,07 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,90-0,75 (m, 10H); IEN-EM: m/z 809,39 (M+Na)⁺; HPLC: 97,0 %.

Ejemplo 6: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(6-aminonicotinamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



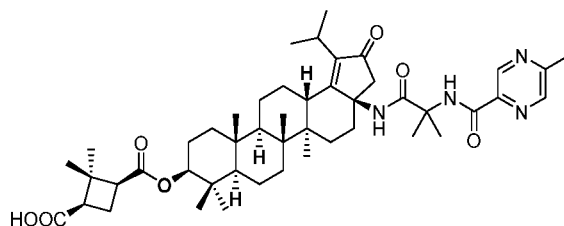
35 El Intermedio 1 se acopló con ácido 6-aminonicotínico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,15 (s a, 1H), 8,48 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,79 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,47 (s a, 2H), 6,40 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,38-4,32 (m, 1H), 3,13-3,03 (m, 1H), 2,85-2,73 (m, 3H), 2,43-2,26 (m, 4H), 2,07-2,03 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 3H), 1,78-1,64 (m, 2H), 1,62-1,43 (m, 4H), 1,39 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,35-1,17 (m, 4H), 1,26 (s, 3H), 1,15-1,10 (m, 6H), 1,07-0,94 (m, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,82 (s, 3H), 0,81 (s, 3H), 0,80 (s, 3H), 0,84-0,77 (m, 1H); IEN-EM: m/z 823,49 (M+Na)⁺; HPLC: 97,38 %.

45 Ejemplo 7: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(5-metilpirazin-2-carboxamido)propanamido)-2-oxo-

3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]

crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-

dimetilciclobutano-1-carboxílico:



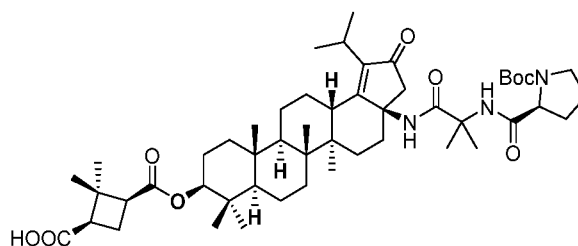
5

El Intermedio 1 se acopló con ácido 5-metilpirazin-2-carboxílico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,25 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,402 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,46 (dd, J = 8,4, 3,3 Hz, 1H), 3,20-3,11 (m, 1H), 2,85-2,77 (m, 3H), 2,70-2,55 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,36-2,25 (m, 2H), 2,08-1,82 (m, 4H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,65-1,57 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 4H), 1,37 (s, 3H), 1,36-1,25 (m, 3H), 1,25-1,17 (m, 7H), 1,17-1,02 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,90-0,82 (m, 9H), 0,81-0,78 (m, 1H); IEN-EM: m/z 823,49 (M+Na)⁺; HPLC: 96,29 %.

10

Ejemplo 8: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

15



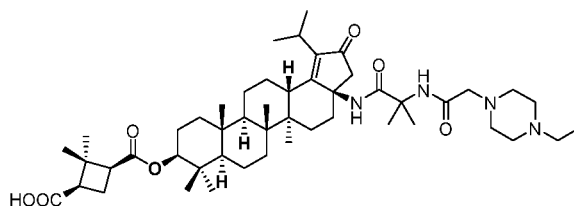
El Intermedio 1 se acopló con (*tert*-butoxicarbonil)-L-prolina, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,13 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,39-4,33 (m, 1H), 4,05-3,99 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,13-3,06 (m, 1H), 2,84-2,64 (m, 3H), 2,42-2,15 (m, 4H), 2,10-1,83 (m, 5H), 1,80-1,63 (m, 5H), 1,62-1,48 (m, 4H), 1,45-1,23 (m, 22H), 1,22-1,02 (m, 13H), 0,93-0,80 (m, 15H); IEN-EM: m/z 900,53 (M+Na)⁺; HPLC: 98,3 %.

20

Ejemplo 9: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(2-(4-etilpiperazin-1-il)acetamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

25

30

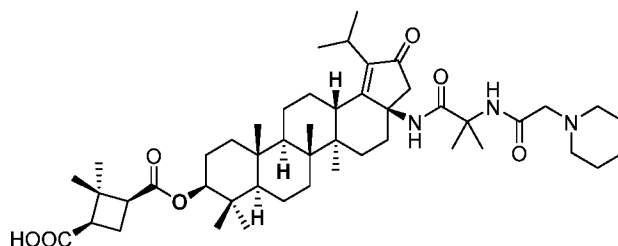


El Intermedio 1 se acopló con sal 2,2,2-trifluoroacetato del ácido 2-(4-etilpiperazin-1-il)acético (Intermedio 9), seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃+CD₃OD): δ ppm 7,17 (s, 1H), 4,50-4,42 (m, 1H), 3,26-3,22 (m, 2H), 3,20-3,08 (m, 10H), 3,0-2,90 (m, 2H), 2,86-2,75 (m, 2H), 2,66-2,53 (m, 2H), 2,36-2,20 (m, 2H), 2,10-1,86 (m, 3H), 1,85-1,66 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,50-1,34 (m, 16H), 1,28-1,18 (m, 11H), 1,13 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,0-0,80 (m, 10H); IEN-EM: m/z 835,6 (M+H)⁺; HPLC: 95,03 %.

35

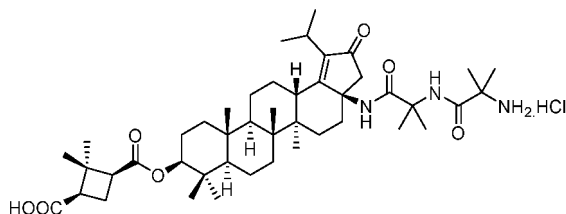
Ejemplo 10: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(2-(piperidin-1-il)acetamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

40

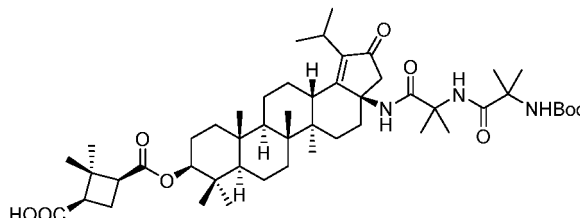


5 El Intermedio 1 se acopló con 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(carboximetil)piperidin-1-ío (Intermedio 10), seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, piridin-d₅): δ ppm 8,33 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 4,73 (dd, J = 11,1, 4,5 Hz, 1H), 3,25-2,98 (m, 7H), 2,73-2,56 (m, 2H), 2,40-2,35 (m, 4H), 2,25-2,08 (m, 2H), 1,93-1,75 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,75-1,62 (m, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,53-1,36 (m, 17H), 1,35-1,22 (m, 9H), 1,21-1,05 (m, 2H), 1,05-0,88 (m, 13H), 0,84-0,76 (m, 1H); IEN-EM: m/z 806,5 (M+H)⁺; HPLC: 91,5 %.

10 Ejemplo 11: Preparación de clorhidrato del ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(2-amino-2-metilpropanamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



15 Etapa 1: Síntesis de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



25 El Intermedio 1 se acopló con ácido 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoico (Intermedio 1-etapa 9), seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,18 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,47 (dd, J = 11,1, 4,5 Hz, 1H), 3,22-3,12 (m, 1H), 2,96-2,74 (m, 3H), 2,67-2,48 (m, 3H), 2,20 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 2,11-1,90 (m, 4H), 1,83-1,51 (m, 9H), 1,50-1,28 (m, 23H), 1,28-1,20 (m, 8H), 1,15 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,99-0,83 (m, 16H).

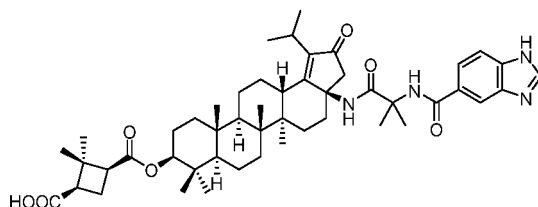
30 Etapa 2: Síntesis de clorhidrato del ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(2-amino-2-metilpropanamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

35 A una solución agitada de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(2-((*tert*-butoxi carbonil)amino)-2-metilpropanamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (etapa 1, 0,600 g, 0,692 mmol, 1,0 equiv.) en un matraz de fondo redondo a 0 °C se añadió HCl 3 N en 1,4-dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, el residuo se lavó con n-hexano (10 ml) y se secó al vacío para obtener el sólido. A este compuesto, se añadió MTBE (10 ml) y se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a 0 °C, se filtró, el sólido se lavó con MTBE y se secó al vacío para obtener el producto deseado (0,360 g, rendimiento: 64,75 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ ppm 7,19 (s, 1H), 4,48-

4,41 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,95-2,80 (m, 3H), 2,63 (d, $J = 18,6$ Hz, 1H), 2,57-2,42 (m, 1H), 2,40-2,28 (m, 1H), 2,23-2,14 (m, 1H), 2,10-1,77 (m, 4H), 1,76-1,60 (m, 4H), 1,60-1,50 (m, 15H), 1,50-1,38 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,32-1,28 (m, 3H), 1,27-1,18 (m, 9H), 1,18-1,05 (m, 1H), 1,05-0,97 (m, 9H), 0,95-0,87 (m, 7H); IEN-EM: m/z 788,51 (M-HCl+Na)⁺; HPLC: 93,5 %, contenido iónico de Cl⁻ según cromatografía de iones: 5,2 %

5 Ejemplo 12: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-penta metil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclo penta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico.

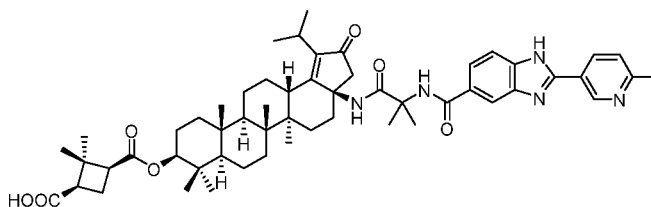
10



15 El Intermedio 1 se acopló con ácido 1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ ppm 8,29 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,22 (s a, 1H), 7,84 (dd, $J = 8,4, 1,2$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,50 (s a, 1H), 4,47-4,38 (m, 1H), 3,28-3,18 (m, 1H), 3,0-2,92 (m, 1H), 2,88-2,77 (m, 2H), 2,67 (d, $J = 18,6$ Hz, 1H), 2,53-2,42 (m, 1H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,21 (d, $J = 18,6$ Hz, 1H), 2,02-1,88 (m, 4H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 2H), 1,58 (s a, 6H), 1,56-1,40 (m, 4H), 1,38-1,27 (m, 8H), 1,27-1,10 (m, 7H), 1,01 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,90-0,78 (m, 7H); IEN-EM: m/z 823,62 (M-H); HPLC: 96,3 %.

20 Ejemplo 13: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-iso propil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(2-(6-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d] imidazol-5-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclo penta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano -1-carboxílico:

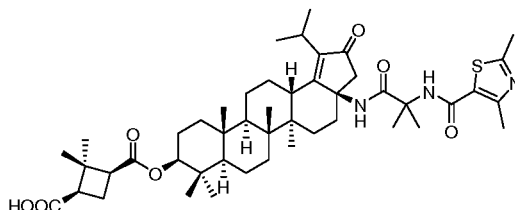
25



30 El Intermedio 1 se acopló con ácido 2-(6-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (Intermedio 11), seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13,2 (s a, 1H), 12,1 (s a, 1H), 9,23 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,40 (dd, $J = 8,1, 2,1$ Hz, 1H), 8,14 (s a, 1H), 7,78 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,75-7,55 (m, 1H), 7,47 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,34 (s a, 1H), 4,38-4,30 (m, 1H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,88-2,70 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,35-2,22 (m, 3H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 4H), 1,80-1,60 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,42-1,20 (m, 5H), 1,32 (s, 3H), 1,20-1,10 (m, 8H), 1,08-0,93 (m, 2H), 0,90 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,79 (s, 3H), 0,77 (s, 3H), 0,76 (s, 3H); IEN-EM: m/z 939,03 (M+Na)⁺; HPLC: 97,12 %.

35 Ejemplo 14: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-carboxamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-penta metil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclo penta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico.

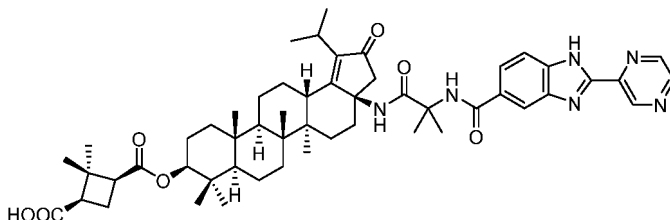
40



45 El Intermedio 1 se acopló con ácido 2,4-dimetiltiazol-5-carboxílico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,01 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,46 (dd, $J = 11,4, 4,8$ Hz, 1H), 3,19-3,10 (m, 1H), 2,88-2,75 (m, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,63-2,56 (m, 2H), 2,40-2,26 (m, 2H), 2,12-1,82 (m, 5H), 1,82-1,50 (m, 8H), 1,65 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,49-1,30 (m, 2H), 1,37 (s, 3H),

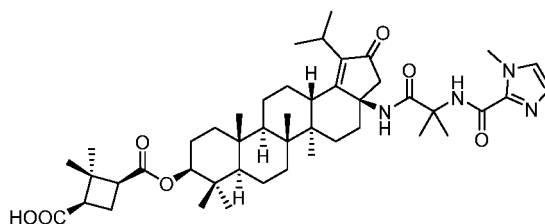
1,28-1,18 (m, 7H), 1,07 (m, 7H), 0,94 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,99-0,78 (m, 1H); IEN-EM: m/z 842,51 (M+Na)⁺; HPLC: 95,6 %.

5 Ejemplo 15: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-iso propil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(2-(pirazin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7, 7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octa decahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



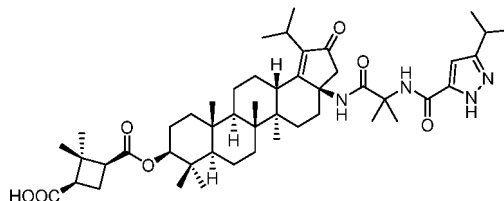
10 El Intermedio 1 se acopló con ácido 2-(pirazin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (Intermedio 12), seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13,65 (s, 0,5H), 13,55 (s, 0,5H), 12,1 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,85-8,79 (m, 2H), 8,42 (s, 0,5H), 8,22-8,17 (m, 1H), 8,09 (s, 0,5H), 7,86-7,76 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,38-4,30 (m, 1H), 3,14-3,06 (m, 1H), 2,87-2,72 (m, 3H), 2,35-2,22 (m, 3H), 2,14-2,05 (m, 2H), 1,95-1,72 (m, 4H), 1,70-1,55 (m, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,44-1,30 (m, 5H), 1,28-1,20 (m, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,16-1,10 (m, 6H), 1,05-0,95 (m, 1H), 0,90 (s, 3H), 0,86 (m, 6H), 0,82-0,75 (m, 10H); IEN-EM: m/z 903,5 (M+H)⁺; HPLC: 96,6 %.

20 Ejemplo 16: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-iso propil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



25 El Intermedio 1 se acopló con ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,61 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,0 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 11,1, 4,5 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,20-3,08 (m, 1H), 2,88-2,52 (m, 5H), 2,43-2,22 (m, 2H), 2,10-2,0 (m, 1H), 1,98-1,82 (m, 4H), 1,82-1,40 (m, 14H), 1,37 (s, 3H), 1,36-1,18 (m, 9H), 1,07 (s, 3H), 1,05-1,0 (m, 1H), 0,95 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,89-0,83 (m, 9H), 0,78 (m, 1H); IEN-EM: m/z 789,7 (M+H)⁺; HPLC: 93,5 %.

30 Ejemplo 17: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-iso propil-3a-(2-(3-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamido)-2-metilpropanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H -ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



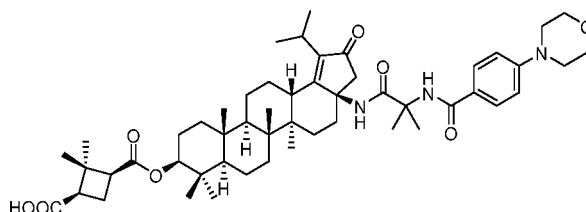
40 El Intermedio 1 se acopló con ácido 3-isopropil-1H-pirazol-5-carboxílico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,79 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,46 (dd, J = 11,1, 4,5 Hz, 1H), 3,18-3,10 (m, 1H), 3,10-2,90 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 3H), 2,75-2,52 (m, 2H), 2,40-2,20 (m, 2H), 2,10-2,0 (m, 1H), 2,0-1,85 (m, 4H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,58-1,40 (m, 6H), 1,37 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,27-1,20 (m, 9H), 1,17-1,10 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,88-0,77 (m, 10H); IEN-EM: m/z 817,7 (M+H)⁺; HPLC: 96,5 %.

45 Ejemplo 18: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-iso propil-5a,5b,8,8,11a-

pentametil-3a-(2-metil-2-(4-morfolinobenzamido)propanamido)-2-
3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]
dimetilciclobutano-1-carboxílico:

-oxo-
crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-

5



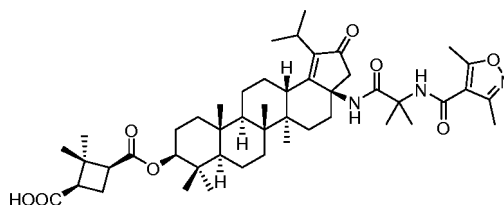
10

El Intermedio 1 se acopló con ácido 4-morfolinobenzoico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,89 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 4,46 (dd, *J* = 11,1, 4,5 Hz, 1H), 3,90-3,83 (m, 4H), 3,30-3,23 (m, 4H), 3,20-3,09 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 3H), 2,70-2,52 (m, 2H), 2,38-2,23 (m, 2H), 2,10-2,0 (m, 1H), 2,0-1,82 (m, 3H), 1,82-1,70 (m, 2H), 1,67 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,61-1,54 (m, 2H), 1,54-1,40 (m, 3H), 1,39-1,29 (m, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,28-1,17 (m, 9H), 1,06 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,89-0,82 (m, 9H), 0,78 (m, 1H); IEN-EM: m/z 892,76 (M+Na)⁺; HPLC: 98,1 %.

15

Ejemplo 19: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-penta
3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclo penta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-
dimetilciclobutano-1-carboxílico.

20



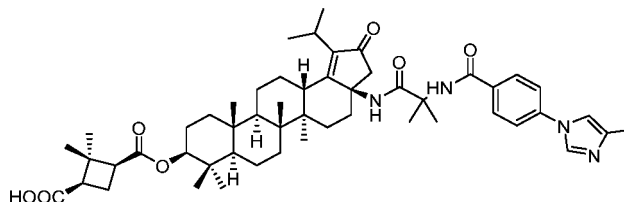
25

El Intermedio 1 se acopló con ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-carboxílico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,75 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,46 (dd, *J* = 11,1, 4,5 Hz, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,89-2,51 (m, 5H), 2,60 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,40-2,27 (m, 2H), 2,10-2,0 (m, 1H), 1,98-1,80 (m, 3H), 1,78-1,72 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,63-1,51 (m, 3H), 1,50-1,39 (m, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,35-1,31 (m, 2H), 1,29-1,18 (m, 8H), 1,12 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,01 (m, 1H), 0,95 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,80 (m, 1H); IEN-EM: m/z 804,52 (M+H)⁺; HPLC: 97,6 %.

30

Ejemplo 20: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-iso propil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzamido)propanamido)-2-oxo-
3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadeca hidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-
dimetilciclobutano-1-carboxílico:

35

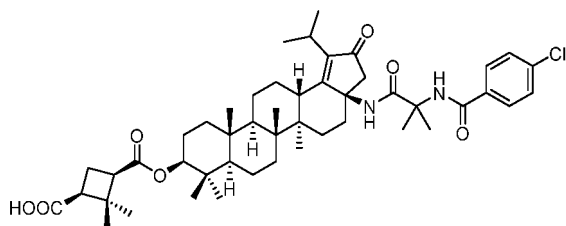


40

El Intermedio 1 se acopló con ácido 4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzoico (Intermedio 13), seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,08-6,97 (m, 2H), 4,46 (dd, *J* = 11,1, 4,5 Hz, 1H), 3,22-3,11 (m, 1H), 2,90-2,53 (m, 5H), 2,35-2,27 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,10-1,84 (m, 4H), 1,78-1,68 (m, 7H), 1,67-1,18 (m, 17H), 1,37 (s, 3H), 1,12-1,05 (m, 7H), 0,95 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,79 (m, 1H); IEN-EM: m/z 865,72 (M+H)⁺; HPLC: 96,8 %.

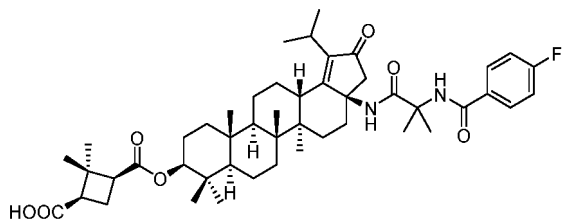
45

Ejemplo 21: Preparación de ácido (1S,3R)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(4-clorobenzamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

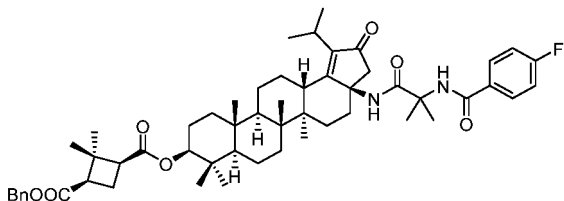


El Intermedio 2 se acopló con ácido 4-clorobenzoico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,72 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,47 (dd, $J = 11,4, 4,5$ Hz, 1H), 3,23-3,10 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 3H), 2,72-2,50 (m, 2H), 2,40-2,25 (m, 2H), 2,13-2,04 (m, 1H), 2,04-1,82 (m, 4H), 1,80-1,66 (m, 7H), 1,64-1,45 (m, 6H), 1,44-1,41 (m, 1H), 1,40-1,31 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,30-1,20 (m, 7H), 1,20-1,09 (m, 1H), 1,04 (s, 6H), 0,95 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,857 (s, 3H), 0,851 (s, 3H), 0,79 (m, 1H); IEN-EM: m/z 841,52 ($\text{M}+\text{Na}^+$); HPLC: 94,19 %.

10 Ejemplo 22: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(4-fluorobenzamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a, 4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



15 *Etapla 1: Síntesis de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(4fluorobenzamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 1-bencilo:*



20 A una solución agitada de ácido 4-fluorobenzoico (0,54 g, 3,89 mmol, 1,5 equiv.) en DMF (20 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno se añadió EDCI (0,99 g, 5,18 mmol, 2 equiv.), HOBT (0,52 g, 3,89 mmol, 1,5 equiv.), DMAP (0,15 g, 1,29 mmol, 0,5equiv.) y se añadió trietilamina (1,08 ml, 7,78 mmol, 3 equiv.) y se agitó durante aproximadamente 30 minutos. Después, se añadió (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 1-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-amino-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b, 8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 3-bencilo (Intermedio 1,2,0 g, 2,59 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 14 horas. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo, se filtró a través de un embudo Buchner. El sólido se separó, se disolvió en DCM, se lavó con bicarbonato sódico, agua y una solución de salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar un compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de sílice (gel de sílice 100-200) usando MeOH al 2 % en DCM como eluyente para dar el producto deseado (1,5 g, rendimiento: 65,21 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,16 (s, 1H), 7,94-7,98 (m, 2H), 7,35 (m, 5H), 7,27-7,34 (m, 3H), 5,15, 5,10 (ABC, $J_{AB} = 12,3$ Hz, 2H), 4,32-4,36 (t, 1H), 3,07-3,10 (t, 1H), 2,75-2,88 (m, 4H), 2,39-2,43 (m, 1H), 2,27-2,30 (m, 2H), 2,04-2,09 (m, 1H), 1,84-1,90 (m, 3H), 1,48-1,75 (m, 6H), 1,41-1,42 (m, 6H), 1,23-1,32 (m, 9H), 1,11-1,13 (m, 5H), 0,90-1,05 (m, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,83 (s, 3H), 0,79-0,80 (m, 9H); IEN-EM: m/z 915,54 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

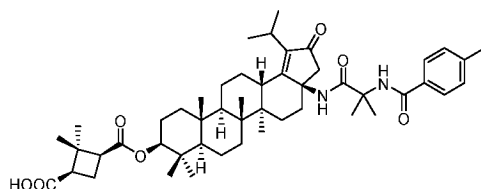
40 *Etapla 2: Síntesis de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(4-fluorobenzamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:*

45 A una solución agitada de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(4-fluorobenzamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-

pentametil-2-oxo-3,3a, 4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 1-bencilo (etapa 1, 1,5 g, 0,541 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (15 ml) y THF (15 ml) se añadió una solución acuosa 2,5 N de KOH (3,35 ml, 8,39 mmol, 5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La fase orgánica se evaporó a presión reducida, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml), se enfrió a 0 °C, el pH se ajustó a 5,0 con HCl 1 N y se extrajo con DCM (2x75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0-5 % de metanol en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener el sólido. El compuesto sólido se disolvió en MTBE (10 ml) y se añadió hexano (30 ml), después se formó un precipitado y se filtró a través de un embudo Buchner. El sólido se lavó con MTBE: Hexano (1:3, 10 ml) y se secó al vacío para obtener el producto deseado (200 mg, rendimiento: 15,38 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,14 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,94-7,98 (m, 2H), 7,27-7,34 (m, 3H), 4,32-4,36 (t, 1H), 3,07-3,10 (t, 1H), 2,75-2,88 (m, 4H), 2,39-2,43 (m, 1H), 2,27-2,30 (m, 2H), 2,04-2,09 (m, 1H), 1,84-1,90 (m, 3H), 1,48-1,75 (m, 6H), 1,41-1,42 (m, 6H), 1,23-1,32 (m, 9H), 1,11-1,13 (m, 5H), 0,90-1,05 (m, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,83 (s, 3H), 0,79-0,80 (m, 9H); IEN-EM: m/z 803,47 (M+H)⁺; HPLC: 92,89 %.

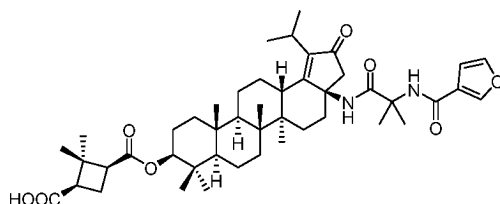
Los ejemplos 23-50 posteriores se prepararon mediante un procedimiento similar (incluyendo reactivos y condiciones de reacción) al anterior descrito en la síntesis del ejemplo-22 usando sus intermedios adecuados.

Ejemplo 23: Preparación de ácido (1 R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-iso propil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(4-metilbenzamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4, 5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



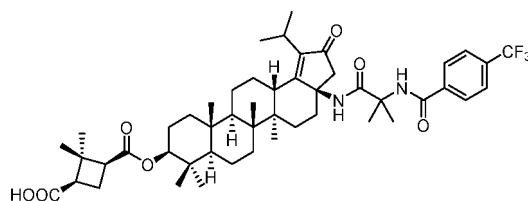
El Intermedio 1 se acopló con ácido 4-metilbenzoico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,13 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,32-4,36 (m, 1H), 3,07-3,10 (m, 1H), 2,73-2,81 (m, 3H), 2,39-2,44 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,25-2,30 (m, 2H), 2,04-2,08 (m, 1H), 1,86-1,95 (m, 3H), 1,51-1,75 (m, 6H), 1,425 (d, J = 8,0 Hz, 6H), 1,23-1,29 (m, 8H), 1,11-1,13 (m, 7H), 0,95-1,02 (m, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,865 (d, J = 8,0 Hz, 6H), 0,80-0,81 (m, 9H); IEN-EM: m/z 799,42 (M+H)⁺; HPLC: 91,77 %.

Ejemplo 24: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(furan-3-carboxamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a] crisen-9-il) oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



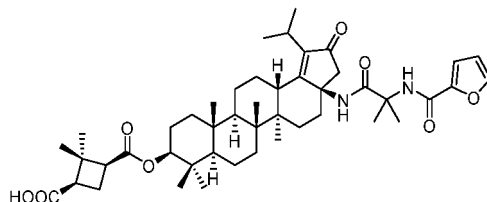
El Intermedio 1 se acopló con ácido furan-3-carboxílico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,15 (s, 1H), 8,215 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,715 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,835 (d, J = 3 Hz, 1H), 4,33-4,38 (m, 1H), 3,07-3,11 (m, 1H), 2,73-2,83 (m, 3H), 2,28-2,43 (m, 3H), 2,03-2,10 (m, 1H), 1,86-1,90 (m, 3H), 1,40-1,76 (m, 6H), 1,34-1,38 (m, 6H), 1,23-1,30 (m, 8H), 1,11-1,19 (m, 9H), 1,01 (m, 2H), 0,95 (s, 3H), 0,87-0,91 (s, 3H), 0,81-0,85 (m, 11H); IEN-EM: m/z 797,42 (M+Na)⁺; HPLC: 92,55 %.

Ejemplo 25: Preparación de ácido (1 R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-iso propil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(4-(trifluorometil)benzamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclo penta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



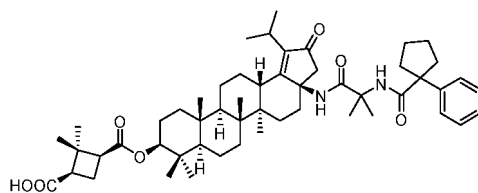
El Intermedio 1 se acopló con ácido 4-(trifluorometil)benzoico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ ppm 12,13 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 4,31-4,36 (t, 1H), 3,07-3,11 (t, 1H), 2,72-2,82 (m, 3H), 2,27-2,31 (m, 3H), 2,05-2,11 (m, 2H), 1,76-1,89 (m, 5H), 1,56-1,63 (m, 4H), 1,43-1,44 (m, 9H), 1,26-1,30 (m, 8H), 1,11-1,13 (m, 6H), 0,98-1,03 (m, 3H), 0,85-0,90 (m, 6H), 0,76-0,80 (m, 9H); IEN-EM: m/z 853,43 (M+H)⁺. HPLC: 97,60 %.

Ejemplo 26: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(furan-2-carboxamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



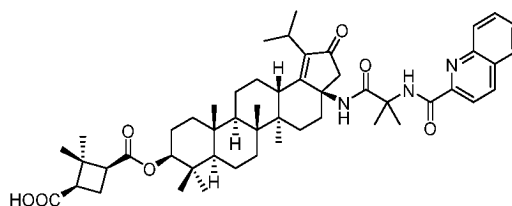
El Intermedio 1 se acopló con ácido furan-2-carboxílico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,13 (s, 1H), 7,83-7,91 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,08-7,10 (m, 1H), 6,61-6,63 (m, 1H), 4,33-4,38 (m, 1H), 3,07-3,11 (m, 1H), 2,73-2,83 (m, 3H), 2,28-2,43 (m, 3H), 2,03-2,10 (m, 1H), 1,86-1,90 (m, 3H), 1,40-1,76 (m, 6H), 1,34-1,38 (m, 6H), 1,23-1,30 (m, 8H), 1,11-1,19 (m, 9H), 1,01 (m, 2H), 0,95 (s, 3H), 0,87-0,91 (s, 3H), 0,81-0,85 (m, 11H); IEN-EM: m/z 797,42 (M+Na)⁺; HPLC: 92,65 %.

Ejemplo 27: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-iso propil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(1-fenilciclopentano-1-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclo penta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



El Intermedio 1 se acopló con ácido 1-fenilciclopentano-1-carboxílico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,03 (s a, 1H), 7,20-7,36 (m, 6H), 6,48 (s, 1H), 4,33-4,38 (m, 1H), 3,07-3,09 (m, 1H), 2,70-2,82 (m, 3H), 2,28-2,31 (m, 2H), 1,50-2,03 (m, 16H), 1,27-1,36 (m, 15H), 1,03-1,10 (m, 14H), 0,81-0,96 (m, 16H); IEN-EM: m/z 853,56 (M+H)⁺; HPLC: 98,50 %.

Ejemplo 28: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-iso propil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(quinolin-2-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

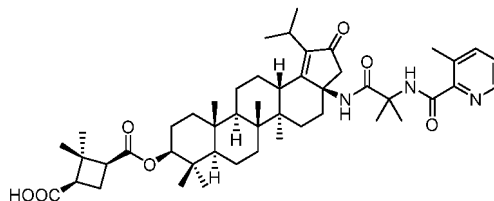


El Intermedio 1 se acopló con ácido quinolin-2-carboxílico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en

forma de un sólido de color blanco.

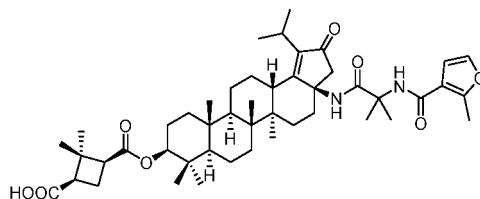
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,13 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,119-8,092 (m, 2H), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 4,37-4,32 (t, 1H), 3,12-3,07 (m, 2H), 2,85-2,73 (m, 3H), 2,40-2,12 (m, 5H), 1,92-1,79 (m, 5H), 1,60 (m, 9H), 1,31-1,26 (m, 6H), 1,17-1,10 (m, 8H), 0,91-0,88 (m, 11H), 0,81-0,79 (m, 10H); IEN-EM: m/z 858,55 (M+Na)⁺. HPLC: 97,06 %.

Ejemplo 29: Preparación de ácido (1R,3S)-3-((((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-iso propil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(3-metilpicolinamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



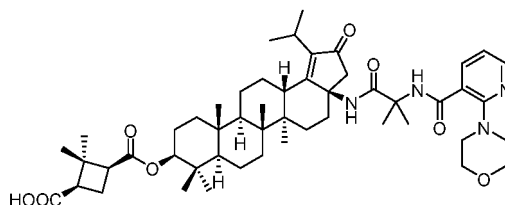
El Intermedio 1 se acopló con ácido 3-metilpicolínico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,18 (s a, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,47-8,45 (m, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 4,37-4,32 (m, 1H), 3,12-3,07 (m, 2H), 2,84-2,73 (m, 4H), 2,53 (s a, 3H), 2,42 (s a, 1H), 2,34-2,23 (m, 2H), 2,15 (s a, 1H), 2,09 (s a, 1H), 1,92-1,83 (m, 3H), 1,52-1,49 (m, 8H), 1,36 (m, 4H), 1,26-1,23 (m, 3H), 1,14-1,10 (m, 9H), 1,03-1,00 (m, 2H), 0,90-0,89 (m, 9H), 0,81-0,79 (m, 10H); IEN-EM: m/z 799,73 (M+H)⁺; HPLC: 99,31 %.

Ejemplo 30: Preparación de ácido (1R,3S)-3-((((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-iso propil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(2-metilfuran-3-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclo penta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



El Intermedio 1 se acopló con ácido 2-metilfuran-3-carboxílico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,14 (s a, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,519 (d, J_{AB} = 1,5 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,915 (d, J_{AB} = 1,5 Hz, 1H), 4,38-4,33 (m, 1H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,88-2,67 (m, 5H), 2,48-2,46 (m, 4H), 2,40-2,15 (m, 4H), 2,09-2,03 (m, 1H), 1,92-1,58 (m, 10H), 1,40-1,36 (m, 6H), 1,28-1,17 (m, 5H), 1,16-1,10 (m, 8H), 1,06-0,97 (m, 3H), 0,95-0,80 (m, 15H); IEN-EM: m/z 788,73 (M+H)⁺; HPLC: 99,08 %.

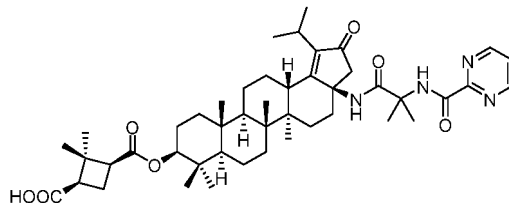
Ejemplo 31: Preparación de ácido (1R,3S)-3-((((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-iso propil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(2-morfolinicotinamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclo penta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



El Intermedio 1 se acopló con ácido 2-morfolinicotínico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,09-12,06 (s a, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,31-8,29 (m, 1H), 7,96-7,93 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,69 (s a, 4H), 3,13-3,07 (m, 6H), 2,79-2,72 (m, 4H), 2,40-2,12 (m, 6H), 1,96-1,78 (m, 5H), 1,61-1,55 (m, 11H), 1,39-1,26 (m, 10H), 1,15-1,04 (m, 12H), 0,91-0,81 (m, 9H); IEN-EM: m/z 871,78 (M+H)⁺; HPLC: 93,74 %.

Ejemplo 32: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-iso propil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(pirimidin-2-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

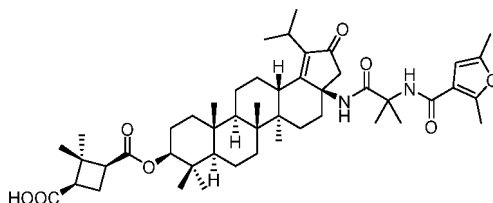
5



El Intermedio 1 se acopló con ácido pirimidin-2-carboxílico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,12 (s a, 1H) 8,98-8,97 (m, 3H), 7,72-7,67 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,13-3,07 (m, 1H), 2,82-2,73 (m, 4H), 2,44-2,12 (m, 4H), 1,92-1,85 (m, 3H), 1,83-1,63 (m, 3H), 1,48 (m, 3H), 1,35-1,26 (m, 9H), 1,15-1,10 (m, 8H), 1,03-0,99 (m, 2H), 0,902-0,88 (m, 10H), 0,81-0,80 (m, 12H); IEN-EM: m/z 787,62 (M+H)⁺; HPLC: 92,90 %.

Ejemplo 33: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(2,5-dimetilfuran-3-carboxamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico.

20

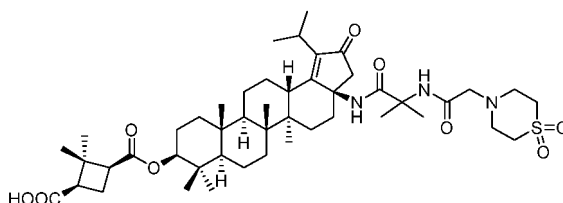


El Intermedio 1 se acopló con ácido 2,5-dimetilfuran-3-carboxílico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,17 (s a, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,38-4,32 (m, 1H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,87-2,73 (m, 3H), 2,44-2,38 (m, 4H), 2,31-2,22 (m, 5H), 2,09-2,03 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 3H), 1,75-1,58 (m, 5H), 1,38-1,37 (m, 9H), 1,30-1,26 (m, 5H), 1,13-1,10 (m, 9H), 1,02 (m, 2H), 0,95-0,81 (m, 18H); IEN-EM: m/z 803,59 (M+H)⁺; HPLC: 95,83 %.

25

Ejemplo 34: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)acetamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

30

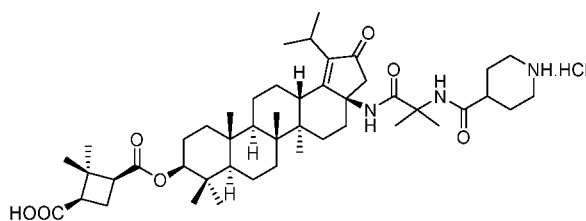


El Intermedio 1 se acopló con 2,2,2-trifluoroacetato de 1,1-dióxido de 4-(carboximetil)tiomorfolin-4-ilo (Intermedio 22), seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,19 (s a, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,73 (s a, 1H), 4,38-4,33 (m, 1H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,86-2,73 (m, 3H), 2,39-2,27 (m, 3H), 2,17-1,99 (m, 2H), 1,92-1,87 (m, 3H), 1,69-1,56 (m, 8H), 1,39-1,27 (m, 21H), 1,14-1,09 (m, 12H), 0,91-0,81 (m, 16H); HPLC: 94,66 %.

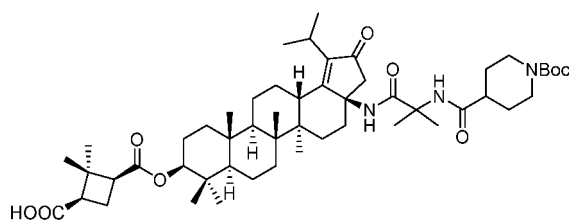
35

Ejemplo 35: Preparación de clorhidrato del ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-iso propil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(piperidin-4-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

40



5 *Etapa 1: Síntesis de ácido (1R,3S)-3-((((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-carboxamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:*

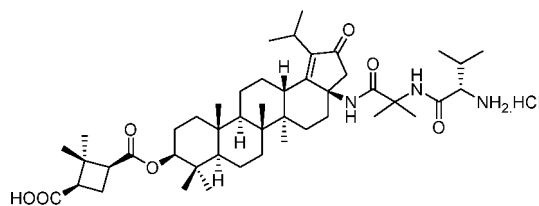


10 El Intermedio 1 se acopló con ácido 1-(*tert*-butoxicarbonyl) piperidin-4-carboxílico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,16 (s a, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,47-4,42 (m, 1H), 4,11 (s a, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,02-2,57 (m, 8H), 2,28-2,22 (m, 3H), 2,05-1,83 (m, 3H), 1,67-1,62 (m, 4H), 1,56-1,54 (m, 7H), 1,45-1,40 (m, 13H), 1,36-1,34 (s, 6H), 1,28-1,20 (m, 9H), 1,13 (s, 3H), 0,96-0,91 (m, 11H), 0,85 (m, 7H); IEN-EM: m/z 892,53 (M+H)⁺.

15 *Etapa 2: Síntesis de clorhidrato del ácido (1R,3S)-3-((((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(piperidin-4-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:*

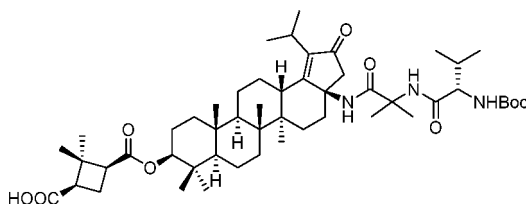
20 A una solución agitada de ácido (1R,3S)-3-((((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(1-(*tert*-butoxicarbonyl)piperidin-4-carboxamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (etapa 1, 0,52 g, 0,58 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (15 ml) se enfrió después a 0 °C y se añadió 1,4-dioxano.HCl (10 ml), después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 14 horas. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La fase orgánica se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto sólido, ese compuesto sólido se agitó en MTBE durante aproximadamente 1 hora y se filtró a través de un embudo Buchner, después el sólido se lavó con n-pentano, después el compuesto sólido se filtró a través del embudo Buchner para obtener el producto deseado (210 mg, rendimiento: 43,75 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,16 (s a, 1H), 8,91-8,88 (m, 1H), 8,43-8,37 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,38-4,33 (m, 1H), 3,26-3,22 (m, 2H), 3,07 (s, 2H), 2,85-2,83 (m, 3H), 2,39-2,31 (m, 2H), 2,06-1,58 (m, 14H), 1,48-1,32 (m, 14H), 1,27-1,10 (m, 16H), 1,07-0,81 (m, 15H); IEN-EM: m/z 792,57 (M+H)⁺; HPLC: 91,08 %, El contenido de cloruro es 4,2 %.

35 *Ejemplo 36: Preparación de clorhidrato del ácido (1R,3S)-3-((((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((S)-2-amino-3-metilbutanamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:*



40 *Etapa 1: Síntesis de ácido (1R,3S)-3-((((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((S)-2-((tert-butoxicarbonyl)amino)-3-metilbutanamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:*

45

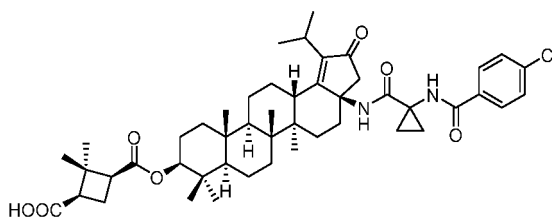


El Intermedio 1 se acopló con (*tert*-butoxicarbonil)-L-valina, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,09 (s a, 1H), 7,98-6,91 (m, 3H), 4,38-4,33 (m, 1H), 3,67-3,54 (m, 1H), 3,11-3,07 (m, 2H), 2,83-2,79 (m, 2H), 2,39-2,09 (m, 2H), 2,01-1,86 (m, 6H), 1,75-1,49 (m, 7H), 1,38-1,26 (m, 24H), 1,13-1,107 (m, 12H), 0,91-0,82 (m, 20H); IEN-EM: m/z 880,48 (M+H)⁺.

Etapla 2: Síntesis de clorhidrato del ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((S)-2-amino-3-metilbutanamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

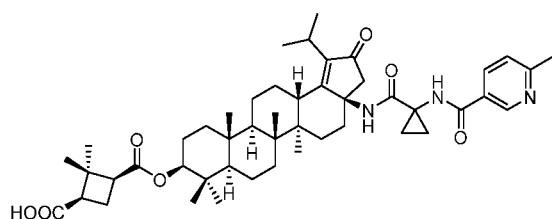
A una solución agitada de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (etapa 1, 0,52 g, 0,58 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (15 ml), después se enfrió a 0 °C y se añadió 1,4-dioxano.HCl (10 ml), después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 14 horas. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La fase orgánica se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto sólido, ese compuesto sólido se agitó en MTBE durante aproximadamente 1 hora y se filtró a través de un embudo Buchner, después el sólido se lavó con n-pentano, después el compuesto sólido se filtró a través del embudo Buchner para obtener el producto deseado (55 mg, rendimiento: 14,86 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,08 (s a, 1H), 8,56-8,40 (m, 3H), 7,32-7,26 (m, 1H), 4,38-4,36 (m, 1H), 3,62 (s a, 1H), 3,17-3,07 (m, 2H), 2,82-2,73 (m, 3H), 2,39-2,03 (m, 5H), 1,92-1,86 (m, 3H), 1,77-1,65 (m, 7H), 1,46-1,34 (m, 12H), 1,26 (s, 4H), 1,13-1,06 (m, 12H), 0,90-0,81 (m, 19H); IEN-EM: m/z 802,68 (M+Na)⁺; HPLC: 95,54 %, Contenido de cloruro 4,65 %.

Ejemplo 37: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-(4-clorobenzamido)ciclopropano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



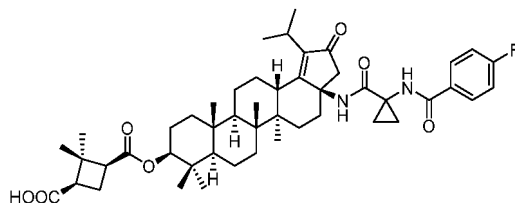
El Intermedio 3 se acopló con ácido 4-clorobenzoico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,14 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,93 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 4,36-4,31 (m, 1H), 3,11-3,07 (m, 2H), 2,83-2,67 (m, 5H), 2,38-2,12 (m, 6H), 1,89-1,83 (m, 3H), 1,71-1,63 (m, 4H), 1,57-1,47 (m, 8H), 1,43-1,39 (m, 11H), 1,29-1,26 (m, 6H), 1,12-0,80 (m, 12H); IEN-EM: m/z 817,45 (M+H)⁺; HPLC: 97,69 %.

Ejemplo 38: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(1-(6-metilnicotinamido)ciclopropano-1-carboxamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



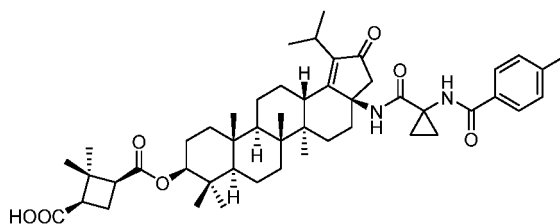
El Intermedio 3 se acopló con ácido 6-metilnicotínico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,16 (s, 1H), 8,95-8,86 (m, 2H), 8,14-8,11 (m, 1H), 7,50-7,36 (m, 2H), 4,37-4,31 (m, 1H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,83-2,76 (m, 2H), 2,45-2,07 (m, 6H), 1,89-1,83 (m, 2H), 1,71-1,47 (m, 9H), 1,44-1,26 (m, 20H), 1,29-1,07 (m, 4H), 1,03-0,80 (m, 16H); IEN-EM: m/z 820,44 (M+H)⁺ HPLC: 96,39 %.

Ejemplo 39: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-(4-fluorobenzamido)ciclopropano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



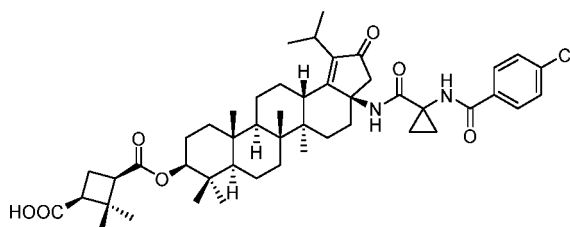
El Intermedio 3 se acopló con ácido 4-fluorobenzoico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,14 (s, 1H), 8,81-8,00 (s, 1H), 7,98-7,96 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 4,36-4,31 (m, 1H), 3,17-3,07 (m, 2H), 2,83-2,76 (m, 2H), 2,45-2,12 (m, 5H), 1,89-1,83 (m, 2H), 1,73-1,57 (m, 9H), 1,47-1,43 (m, 11H), 1,26-1,12 (m, 9H), 1,10-1,03 (m, 5H), 1,00-0,90 (m, 12H); IEN-EM: m/z 823,35 (M+Na)⁺; HPLC: 99,10 %.

Ejemplo 40: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(1-(4-metilbenzamido)ciclopropano-1-carboxamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



El Intermedio 3 se acopló con ácido 4-metilbenzoico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,03 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,80 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,28 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,36-4,31 (m, 1H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,82-2,73 (m, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,39-2,12 (m, 8H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,71-1,40 (m, 9H), 1,26 (m, 8H), 1,12-1,10 (m, 9H), 1,02-1,00 (m, 4H), 0,90-0,87 (m, 5H), 0,84-0,80 (m, 10H); IEN-EM: m/z 819,16 (M+Na)⁺; HPLC: 98,11 %.

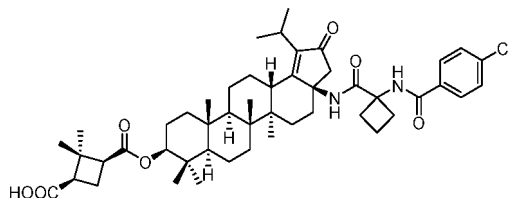
Ejemplo 41: Preparación de ácido (1S,3R)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-(4-clorobenzamido)ciclopropano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



El Intermedio 4 se acopló con ácido 4-clorobenzoico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,14 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,93 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 4,36-4,31 (m, 1H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,87-2,73 (m, 3H), 2,45-2,38 (m, 1H), 2,33-2,22 (m, 2H), 2,18-2,12 (m, 1H), 1,98-1,82 (m, 2H), 1,73-1,40 (m, 8H), 1,29-1,26 (m, 10H), 1,17-1,10 (m, 7H), 1,01-0,93 (m, 4H), 0,89 (s, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,79 (s, 12H); IEN-EM: m/z 817,50 (M+H)⁺; HPLC: 93,55 %.

Ejemplo 42: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-(4-clorobenzamido)ciclobutano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

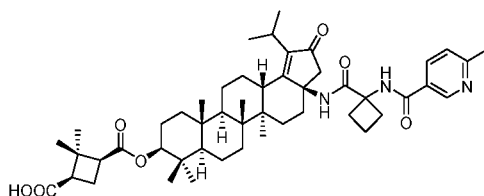
5



El Intermedio 5 se acopló con ácido 4-clorobenzoico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 12,14 (s a, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,955 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,565 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 4,35-4,30 (m, 1H), 3,11-3,04 (m, 1H), 2,82-2,66 (m, 3H), 2,44-2,38 (m, 1H), 2,30-2,19 (m, 6H), 1,92-1,38 (m, 12H), 1,26 (s a, 8H), 1,15-1,10 (m, 7H), 0,98 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,83 (s, 3H), 0,79-0,77 (m, 6H), 0,72 (s, 3H), 0,58 (s, 3H); IEN-EM: m/z 853,62 ($M+\text{Na}$) $^+$; HPLC: 98,95 %.

Ejemplo 43: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(1-(6-metilnicotinamido)ciclobutano-1-carboxamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

15



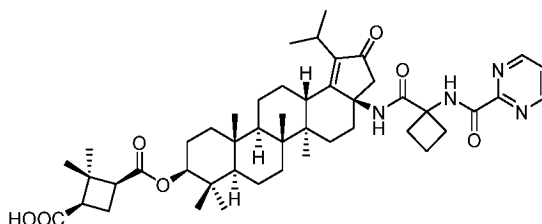
El Intermedio 5 se acopló con ácido 6-metilnicotínico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 12,09 (s a, 1H), 8,98-8,83 (m, 2H), 8,17-8,13 (m, 1H), 7,46-7,36 (m, 2H), 4,35-4,30 (m, 1H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,94-2,68 (m, 4H), 2,59-2,56 (m, 2H), 2,44-2,13 (m, 6H), 1,89-1,76 (m, 13H), 1,26-1,23 (m, 8H), 1,15-1,11 (m, 7H), 0,97 (m, 3H), 0,90-0,71 (m, 15H), 0,58 (s, 3H); IEN-EM: m/z 812,52 ($M+\text{H}$) $^+$; HPLC: 94,64 %.

20

25

Ejemplo 44: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-(1-(pirimidin-2-carboxamido)ciclobutano-1-carboxamido)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

30

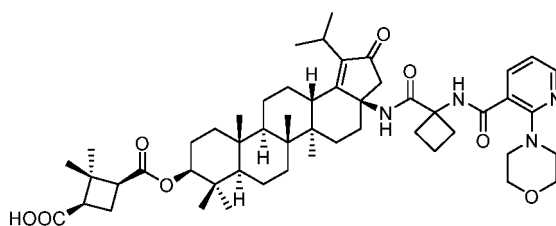


El Intermedio 5 se acopló con ácido pirimidin-2-carboxílico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 12,12 (s a, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,00-8,99 (m, 2H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,35-4,29 (m, 1H), 3,10-3,06 (m, 1H), 2,82-2,75 (m, 2H), 2,72-2,63 (m, 3H), 2,34-2,18 (m, 6H), 1,92-1,36 (m, 12H), 1,26-1,11 (m, 15H), 1,01-0,97 (m, 2H), 0,90 (s a, 3H), 0,82-0,68 (m, 12H), 0,42 (s a, 3H); IEN-EM: m/z 799,79 ($M+\text{H}$) $^+$; HPLC: 98,35 %.

35

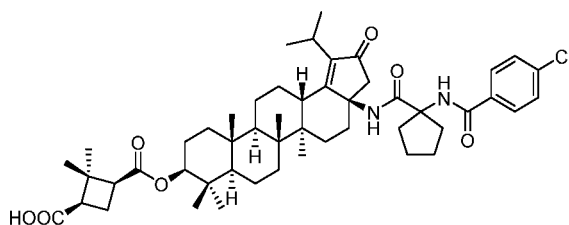
Ejemplo 45: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(1-(2-morfolinonicotinamido)ciclobutano-1-carboxamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

40



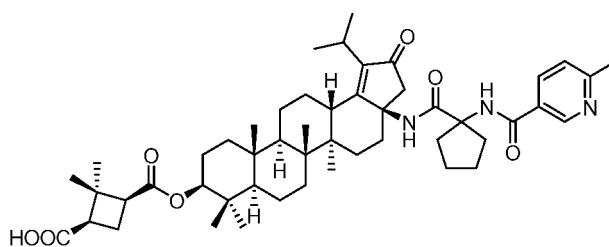
5 El Intermedio 5 se acopló con ácido 2-morfolinonicotínico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,15 (s a, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,27-8,25 (m, 1H), 7,86-7,83 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 4,37-4,32 (m, 1H), 3,67 (s a, 4H), 3,25 (s a, 2H), 3,11-3,07 (m, 2H), 2,79-2,73 (m, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,41-2,14 (m, 6H), 1,91-1,78 (m, 7H), 1,57-1,46 (m, 6H), 1,31-1,26 (m, 6H), 1,14-1,10 (m, 9H), 0,90-0,88 (m, 10H), 0,81-0,80 (m, 10H); IEN-EM: m/z 905,84 (M+Na)⁺; HPLC: 97,06 %.

10 Ejemplo 46: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-(4-clorobenzamido)ciclopentano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



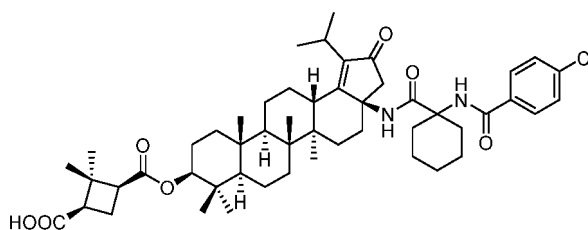
15 El Intermedio 6 se acopló con ácido 4-clorobenzoico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,08 (s a, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,93 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 4,36-4,30 (m, 1H), 3,10-3,07 (m, 1H), 2,79 (m, 3H), 2,38-2,23 (m, 3H), 2,16-2,08 (m, 3H), 1,95-1,82 (m, 4H), 1,76-1,57 (m, 8H), 1,43-1,39 (m, 2H), 1,26 (s a, 8H), 1,03-1,10 (m, 8H), 1,04-0,96 (m, 2H), 0,90 (s a, 3H), 0,83-0,76 (m, 12H), 0,69 (s a, 3H); IEN-EM: m/z 845,21 (M+H)⁺; HPLC: 95,88 %.

20 Ejemplo 47: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(1-(6-metilnicotinamido)ciclopentano-1-carboxamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



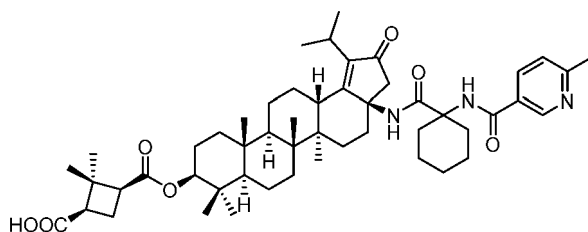
30 El Intermedio 6 se acopló con ácido 6-metilnicotínico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,16 (s a, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,15-8,11 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,37-7,34 (m, 1H), 4,36-4,31 (m, 1H), 3,11-3,06 (m, 1H), 2,79-2,76 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,16-2,07 (m, 4H), 1,95-1,43 (m, 16H), 1,39-1,25 (m, 11H), 1,14-1,12 (m, 7H), 1,04-0,99 (m, 2H), 0,96-0,86 (m, 18H), 0,84 (s a, 3H); IEN-EM: m/z 848,44 (M+Na)⁺; HPLC: 99,78 %.

35 Ejemplo 48: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-(4-clorobenzamido)ciclohexano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



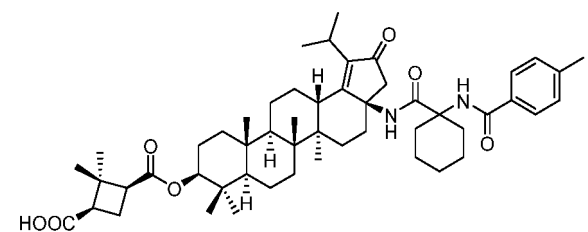
El Intermedio 7 se acopló con ácido 4-clorobenzoico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,17 (s a, 1H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 4,37-4,31 (m, 1H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,82-2,76 (m, 3H), 2,31-2,06 (m, 6H), 1,89-1,71 (m, 8H), 1,63-1,39 (s, 10H), 1,31 (m, 10H), 1,26-1,10 (m, 9H), 1,01-0,90 (m, 2H), 0,85-0,80 (m, 14H); IEN-EM: m/z 859,30 (M+H)⁺; HPLC: 98,57 %.

Ejemplo 49: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(1-(6-metilnicotinamido)ciclohexano-1-carboxamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



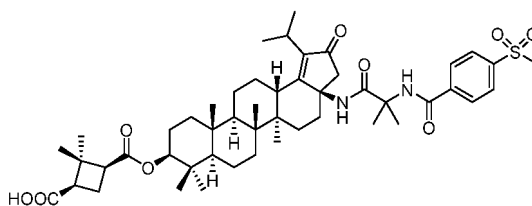
El Intermedio 7 se acopló con ácido 6-metilnicotínico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,16 (s a, 1H), 8,926-8,920 (m, 1H), 8,12-8,09 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 4,37-4,31 (m, 1H), 3,07-2,75 (s a, 3H), 2,41-2,35 (m, 2H), 2,21-2,06 (m, 2H), 1,89-1,75 (m, 5H), 1,52 (s a, 10H), 1,42-1,26 (m, 8H), 1,13-1,10 (m, 10H), 1,06-0,96 (m, 4H), 0,90-0,79 (m, 22H); IEN-EM: m/z 840,52 (M+H)⁺; HPLC: 99,89 %.

Ejemplo 50: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(1-(4-metilbenzamido)ciclohexano-1-carboxamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

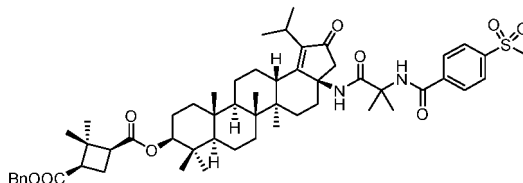


El Intermedio 7 se acopló con ácido 4-metilbenzoico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,18 (s a, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,757 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,291 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 4,37-4,32 (m, 1H), 3,11-3,06 (m, 1H), 2,82-2,76 (m, 1H), 2,43-2,36 (m, 6H), 2,16-2,06 (m, 6H), 1,89-1,64 (m, 7H), 1,51 (s a, 9H), 1,32-1,26 (m, 10H), 1,13-1,11 (m, 8H), 1,06-1,02 (m, 4H), 0,90-0,86 (m, 14H); IEN-EM: m/z 839,46 (M+H)⁺; HPLC: 92,98 %.

Ejemplo 51: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(4-(metilsulfonyl)benzamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



5 *Etapa 1: Síntesis de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(4-(metilsulfonil)benzamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 1-bencilo:*



10 A una solución agitada de ácido 4-(metilsulfonil)benzoico (0,778 g, 3,889 mmol, 3,0 equiv.) en DMF (10 ml) se añadió HBTU (1,475 g, 3,889 mmol, 3,0 equiv.), seguido de trietilamina (1,08 ml, 7,776 mmol, 6,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, después se añadió (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 1-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-amino-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 3-bencilo (Intermedio 1, 1,0 g, 1,296 mmol, 1,0 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (120 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (70 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0-2 % de metanol en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto deseado (0,75 g, rendimiento: 60,97 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,0 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,34 (m, 5H), 7,18 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,15, 5,09 (ABc, J_{AB} = 12,3 Hz, 2H), 4,45 (dd, J = 11,1, 4,5 Hz, 1H), 3,22-3,11 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,84-2,72 (m, 3H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,38-2,26 (m, 2H), 2,09-1,98 (m, 1H), 1,97-1,83 (m, 3H), 1,72 (s a, 6H), 1,71-1,40 (m, 9H), 1,40-1,29 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,27-1,17 (m, 8H), 1,08 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,79 (m, 1H); IEN-EM: m/z 976,15 (M+Na)⁺.

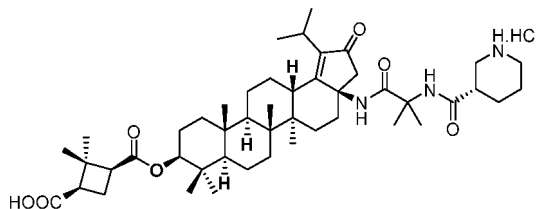
30 *Etapa 2: Síntesis de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(4-(metilsulfonil)benzamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:*

35 A una solución agitada de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(4-(metilsulfonil)benzamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 1-bencilo (etapa 1, 0,750 g, 0,786 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (7,5 ml) y THF (7,5 ml) se añadió una solución acuosa 2,5 N de KOH (2,36 ml, 5,89 mmol, 7,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La fase orgánica se evaporó a presión reducida, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml), se enfrió a 0 °C, el pH se ajustó a 5,0 con HCl 1 N y se extrajo con DCM (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0-5 % de metanol en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener el sólido. A este compuesto, se añadió CH₃CN:EtOAc (4:1, 10 ml) y se calentó a reflujo durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla se enfrió a 0 °C, el sólido se filtró y se secó al vacío para obtener el producto deseado (0,275 g, rendimiento: 40,48 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,46 (dd, J = 11,1, 4,5 Hz, 1H), 3,22-3,11 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,86-2,75 (m, 3H), 2,71-2,52 (m, 2H), 2,40-2,26 (m, 2H), 2,10-2,01 (m, 1H), 2,0-1,78 (m, 3H), 1,72 (s a, 6H), 1,69-1,40 (m, 9H), 1,40-1,32 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,26-1,20 (m, 8H), 1,08 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,79 (m, 1H); IEN-EM: m/z 863,6 (M+H)⁺; HPLC: 97,9 %.

Los ejemplos 52-58 posteriores se prepararon mediante un procedimiento similar (incluyendo reactivos y condiciones de reacción) al anterior descrito en la síntesis del ejemplo-51 usando sus intermedios adecuados.

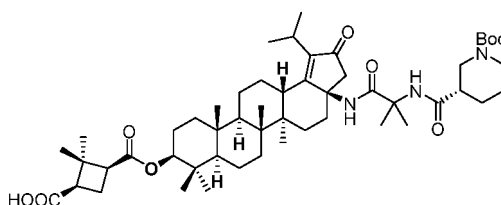
Ejemplo 52: Preparación de clorhidrato del ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-((S)-piperidin-3-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclo pentalcrisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

5



Etapa 1: Síntesis de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b, 8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a] crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

10



15 El Intermedio 1 se acopló con ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,47 (dd, J = 11,1, 4,5 Hz, 1H), 3,83-3,50 (m, 2H), 3,40-3,02 (m, 3H), 3,0-2,73 (m, 4H), 2,68-2,53 (m, 2H), 2,38-2,20 (m, 4H), 2,10-1,65 (m, 15H), 1,58-1,53 (m, 4H), 1,53 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,37 (m, 4H), 1,35-1,32 (m, 2H), 1,25-1,18 (m, 7H), 1,14 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,83 (m, 1H); IEN-EM: m/z 914,71 (M+Na)⁺.

20

Etapa 2: Síntesis de clorhidrato del ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b, 8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-((S)-piperidin-3-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

25

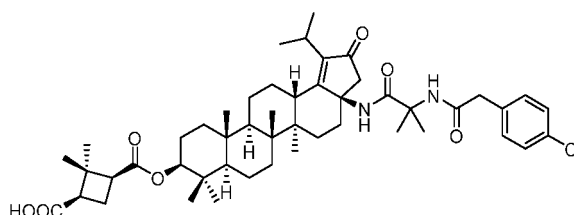
Una solución de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a -pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (etapa 1, 0,500 g, 0,560 mmol, 1,0 equiv.) y HCl 3 N en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se añadió MTBE (10 ml) y se calentó a reflujo durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se filtró, el sólido se lavó con MTBE (10 ml) y se secó al vacío para obtener el producto deseado (0,220 g, rendimiento: 47,4 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ ppm 8,02 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,32-4,23 (m, 1H), 3,07-2,85 (m, 6H), 2,80-2,55 (m, 4H), 2,50-2,21 (m, 3H), 2,21-1,93 (m, 2H), 1,93-1,76 (m, 4H), 1,76-1,58 (m, 5H), 1,58-1,40 (m, 4H), 1,40-1,36 (m, 2H), 1,36-1,21 (m, 11H), 1,17 (s, 3H), 1,15-1,10 (m, 1H), 1,08-1,0 (m, 9H), 0,96-0,89 (m, 1H), 0,87-0,78 (m, 7H), 0,72 (s a, 6H); IEN-EM: m/z 792,58 (M-HCl+H)⁺; HPLC: 90,7 %; contenido de cloruro según cromatografía de iones: 6,8 %.

30

35

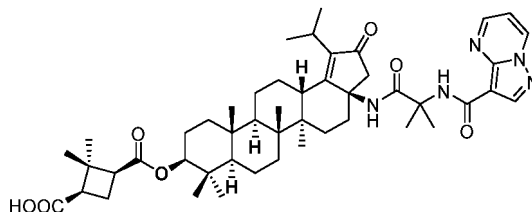
40 Ejemplo 53: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(2-(4-clorofenil)acetamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a] crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

45



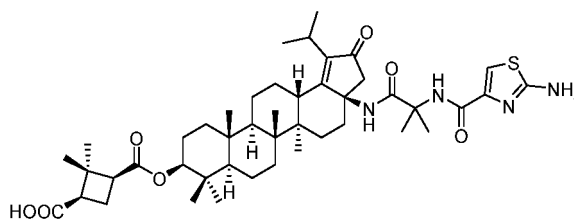
El Intermedio 1 se acopló con ácido 2-(4-clorofenil)acético, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,33 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,11 (s a, 1H), 5,84 (s a, 1H), 4,47 (dd, *J* = 11,1, 4,5 Hz, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,20-3,08 (m, 1H), 2,87-2,70 (m, 3H), 2,67-2,53 (m, 2H), 2,29-2,02 (m, 3H), 1,98-1,65 (m, 6H), 1,55-1,47 (m, 4H), 1,51 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,42-1,35 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,28-1,18 (m, 9H), 1,13-1,03 (m, 1H), 1,10 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,89-0,78 (m, 7H); IEN-EM: m/z 855,6 (M+Na)⁺; HPLC: 89,2 % + 9 % de isómero.

Ejemplo 54: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



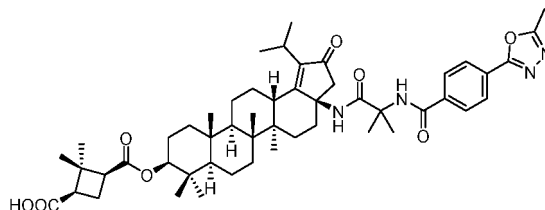
El Intermedio 1 se acopló con ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 11,74 (s a, 1H), 9,02 (dd, *J* = 7,2, 1,5 Hz, 1H), 8,75 (dd, *J* = 4,2, 1,5 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,16 (dd, *J* = 6,9, 4,2 Hz, 1H), 4,40 (dd, *J* = 10,5, 4,5 Hz, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,97-2,83 (m, 1H), 2,81-2,70 (m, 2H), 2,62-2,58 (m, 2H), 2,42-2,12 (m, 2H), 2,07-1,87 (m, 4H), 1,80-1,50 (m, 6H), 1,66 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,47-1,31 (m, 4H), 1,34 (s, 3H), 1,23-1,15 (m, 8H), 1,05-0,97 (m, 1H), 1,02 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,88-0,78 (m, 10H); IEN-EM: m/z 826,7 (M+H)⁺; HPLC: 91 %.

Ejemplo 55: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(2-aminotiazol-4-carboxamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



El Intermedio 1 se acopló con ácido 2-aminotiazol-4-carboxílico (Intermedio 14), seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,18 (s a, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,20 (s a, 2H), 7,13 (s, 1H), 4,40-4,32 (m, 1H), 3,18-3,07 (m, 1H), 2,85-2,72 (m, 3H), 2,40-2,22 (m, 3H), 2,13 (d, *J* = 18,3 Hz, 1H), 2,0-1,82 (m, 3H), 1,80-1,61 (m, 3H), 1,60-1,44 (m, 2H), 1,52 (s a, 6H), 1,43-1,30 (m, 5H), 1,30-1,23 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,18-1,10 (m, 7H), 1,08-0,98 (m, 1H), 1,0 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,88-0,72 (m, 10H); IEN-EM: m/z 829,54 (M+Na)⁺; HPLC: 91,3 %.

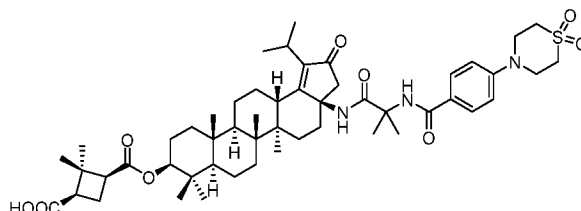
Ejemplo 56: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



El Intermedio 1 se acopló con ácido 4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzoico (Intermedio 15), seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,46 (dd, *J* = 11,1, 4,5 Hz, 1H), 3,22-3,10 (m, 1H),

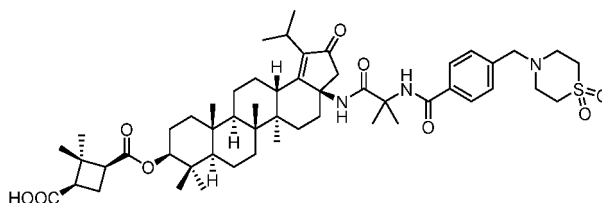
2,88-2,70 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,61-2,52 (m, 1H), 2,38-2,27 (m, 2H), 2,10-1,83 (m, 5H), 1,80-1,67 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,65-1,42 (m, 7H), 1,40-1,31 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,28-1,20 (m, 7H), 1,08-1,04 (m, 7H), 0,95 (s, 3H), 0,90-0,78 (m, 10H); IEN-EM: m/z 889,67 (M+Na)⁺; HPLC: 93,3 %.

- 5 Ejemplo 57: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(4-(1,1-dioxidiotiomorfolino)benzamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclo penta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



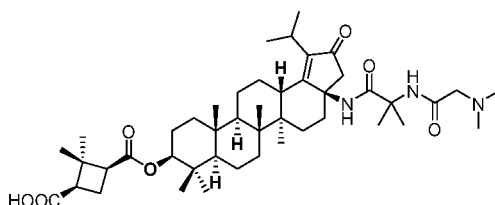
- 10 El Intermedio 1 se acopló con ácido 4-(1,1-dioxidiotiomorfolino)benzoico (Intermedio 16), seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,10 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,40-4,30 (m, 1H), 3,90 (m, 4H), 3,09 (m, 5H), 2,87-2,70 (m, 3H), 2,48-2,18 (m, 4H), 2,06 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 1,98-1,80 (m, 3H), 1,80-1,48 (m, 6H), 1,42 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,38-1,20 (m, 6H), 1,26 (s, 3H), 1,18-1,10 (m, 6H), 0,93-0,75 (m, 20H); IEN-EM: m/z 940,72 (M+Na)⁺; HPLC: 92,4 %.

- 20 Ejemplo 58: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(4-((1,1-dioxidiotiomorfolino)metil)benzamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro -2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

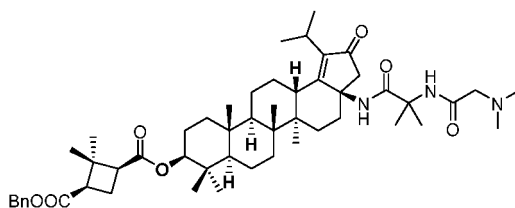


- 25 El Intermedio 1 se acopló con ácido 4-((1,1-dioxidiotiomorfolino)metil)benzoico (Intermedio 17), seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 11,8 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 4,38-4,31 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,11 (m, 5H), 2,92-2,70 (m, 7H), 2,48-2,18 (m, 3H), 2,12-1,98 (m, 2H), 1,96-1,80 (m, 3H), 1,80-1,51 (m, 5H), 1,50-1,38 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,38-1,24 (m, 4H), 1,26 (s, 3H), 1,20-1,06 (m, 8H), 1,05-0,96 (m, 2H), 0,90 (s, 3H), 0,86 (m, 6H), 0,79 (m, 9H); IEN-EM: m/z 954,75 (M+Na)⁺; HPLC: 92,9 %.

- 35 Ejemplo 59: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(2-(dimetilamino)acetamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



- 40 Etapa 1: Síntesis de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(2-(dimetilamino)acetamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 1-bencilo:



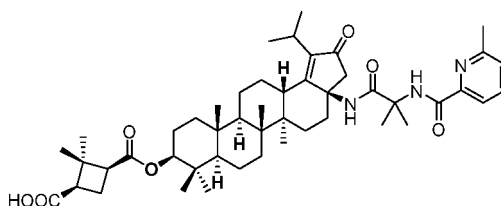
A una solución agitada de clorhidrato de dimetil glicina (0,543 g, 3,893 mmol, 3,0 equiv.) en DMF (10 ml) se añadió HATU (0,980 g, 2,59 mmol, 2,0 equiv.), seguido de DIPEA (1,34 ml, 7,78 mmol, 6,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, después se añadió (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 1-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-amino-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 3-bencilo (Intermedio 1, 1,0 g, 1,297 mmol, 1,0 equiv.) y se agitó a la misma temperatura durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con DCM (3x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente del 0-3 % de MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado (0,5 g, rendimiento: 45,4 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,99 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35 (m, 5H), 5,15, 5,09 (ABc, J_{AB} = 12,3 Hz, 2H), 4,45 (dd, J = 11,4, 4,8 Hz, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,97 (s, 2H), 2,87-2,73 (m, 3H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,30-2,22 (m, 2H), 2,08-1,99 (m, 2H), 1,98-1,83 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,60-1,53 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,49-1,38 (m, 4H), 1,38-1,30 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,27-1,18 (m, 8H), 1,13 (s, 3H), 1,10-0,98 (m, 1H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,78 (m, 1H); IEN-EM: m/z 856,4 (M+H)⁺.

Etapa 2: Síntesis de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(2-(dimetil amino)acetamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

A una solución agitada de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(2-(dimetilamino)acetamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 1-bencilo (etapa 1, 0,5 g, 0,584 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (10 ml) y THF (10 ml) se añadió una solución acuosa 2,5 N de KOH (1,85 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La fase orgánica se evaporó a presión reducida, la mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml), se enfrió a 0 °C, se acidificó con HCl 1 N a pH 5,0 y se extrajo con DCM (3x25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente del 0-10 % de MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar un sólido. A este compuesto, se añadió acetonitrilo (15 ml) y se calentó a reflujo durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla se enfrió a 0 °C, los sólidos formados se recogieron por filtración y se lavaron con n-hexano (10 ml) y se secaron al vacío para obtener el producto deseado (0,266 g, rendimiento: 59,5 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,01 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,47 (dd, J = 11,1,4,5 Hz, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,96 (s, 2H), 2,86-2,75 (m, 3H), 2,68-2,40 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,30-2,22 (m, 2H), 2,12-2,0 (m, 1H), 1,99-1,83 (m, 3H), 1,82-1,67 (m, 2H), 1,65-1,58 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,49-1,40 (m, 3H), 1,40-1,30 (m, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,30-1,15 (m, 8H), 1,13 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,01 (m, 1H), 0,93 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,80 (m, 1H); IEN-EM: m/z 766,49 (M+H)⁺; HPLC: 97,5 %.

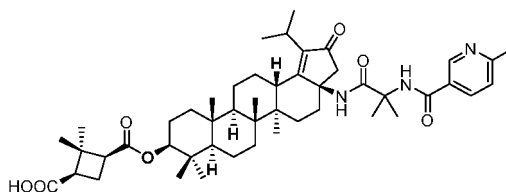
Los ejemplos 60-61 posteriores se prepararon mediante un procedimiento similar (incluyendo reactivos y condiciones de reacción) al anterior descrito en la síntesis del ejemplo-59 usando sus intermedios adecuados.

Ejemplo 60: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(6-metilpicolinamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



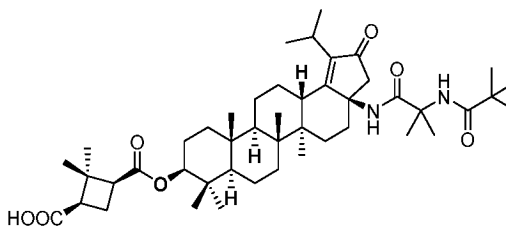
El Intermedio 1 se acopló con ácido 6-metilpicolínico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,13 (s a, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,90-7,80 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,47 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,39-4,31 (m, 1H), 3,18-3,06 (m, 1H), 2,88-2,70 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,48-2,38 (m, 2H), 2,27-2,22 (m, 2H), 2,14 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 2,0-1,62 (m, 6H), 1,55 (s a, 6H), 1,62-1,50 (m, 3H), 1,50-1,38 (m, 2H), 1,38-1,20 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,20-0,99 (m, 9H), 0,98-0,80 (m, 19H); IEN-EM: m/z 800,79 (M+H)⁺; HPLC: 96,27 %.

- 10 Ejemplo 61: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(6-metilnicotinamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

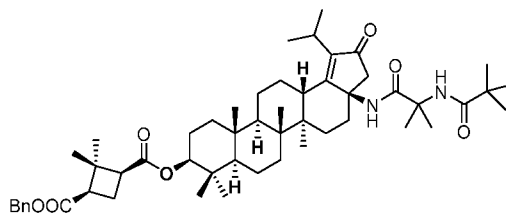


- 15 El Intermedio 1 se acopló con ácido 6-metilnicotínico, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,90 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,1,2,4 Hz, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,98 (s a, 1H), 6,80 (s a, 1H), 4,48 (dd, J = 11,1, 4,5 Hz, 1H), 3,23-3,12 (m, 1H), 2,88-2,70 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,38-2,27 (m, 2H), 2,13-2,02 (m, 1H), 2,01-1,76 (m, 5H), 1,71 (s a, 6H), 1,66-1,43 (m, 8H), 1,39 (s, 3H), 1,37-1,20 (m, 8H), 1,20-1,15 (m, 1H), 1,08 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,80 (m, 1H); IEN-EM: m/z 800,6 (M+H)⁺; HPLC: 95,4 %.

- 25 Ejemplo 62: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-pivalamidopropanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



- 30 *Etapa 1: Síntesis de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-pivalamidopropanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 1-bencilo:*



- 35 A una solución agitada de (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 1-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-amino-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 3-bencilo (Intermedio 1, 0,800 g, 1,037 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (10 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (0,72 ml, 5,187 mmol,

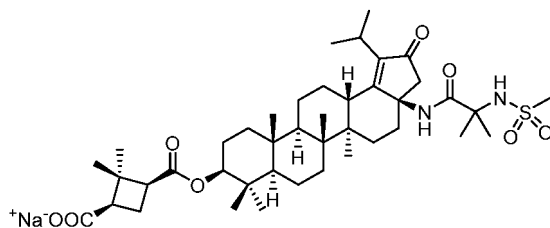
5,0 equiv.), seguido de cloruro de pivaloilo (0,192 ml, 1,556 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3x30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 0,5 N (10 ml), agua (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0-3 % de metanol en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto deseado (0,800 g, rendimiento: 90,19 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,35 (m, 5H), 5,97 (s, 1H), 5,15, 5,09 (ABc, J_{AB} = 12,3 Hz, 2H), 4,45 (dd, J = 11,4, 4,8 Hz, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,87-2,73 (m, 3H), 2,71-2,57 (m, 2H), 2,36-2,22 (m, 2H), 2,09-2,0 (m, 1H), 1,98-1,82 (m, 3H), 1,78-1,60 (m, 5H), 1,55 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,50-1,38 (m, 4H), 1,37-1,30 (m, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,26-1,20 (m, 6H), 1,18 (s, 9H), 1,14 (s, 3H), 1,10-1,0 (m, 1H), 0,96 (s, 3H), 0,95-0,89 (m, 1H), 0,93 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,81-0,77 (m, 1H); IEN-EM: m/z 855,56 (M+H)⁺.

15 *Etapa 2: Síntesis de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b, 8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-pivalamidopropanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8, 9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:*

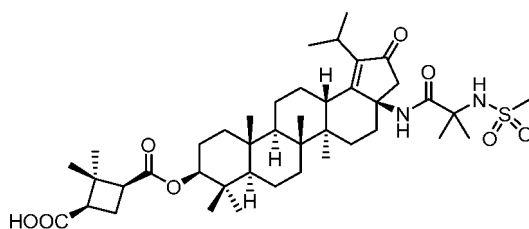
A una solución agitada de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-iso propil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-pivalamidopropanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 1-bencilo (etapa 1, 0,800 g, 0,935 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (8 ml) y THF (8 ml) se añadió una solución acuosa 2,5 N de KOH (2,8 ml, 7,015 mmol, 7,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La fase orgánica se evaporó a presión reducida, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml), se enfrió a 0 °C, el pH se ajustó a 5,0 con HCl 1 N y se extrajo con DCM (3x40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (40 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0-4 % de metanol en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto deseado (0,320 g, rendimiento: 44,71 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,36 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,47 (dd, J = 8,7, 3,3 Hz, 1H), 3,20-3,11 (m, 1H), 2,87-2,76 (m, 3H), 2,65-2,57 (m, 2H), 2,34-2,23 (m, 2H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,97-1,82 (m, 3H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,64-1,47 (m, 6H), 1,56 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,46-1,30 (m, 4H), 1,37 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,18 (s, 9H), 1,15 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,06-1,0 (m, 1H), 0,93 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,84-0,79 (m, 1H); IEN-EM: m/z 765,63 (M+H)⁺; HPLC: 95,2 %.

Los ejemplos 63-66 posteriores se prepararon mediante un procedimiento similar (incluyendo reactivos y condiciones de reacción) al anterior descrito en la síntesis del ejemplo-62 usando sus intermedios adecuados.

40 **Ejemplo 63: Preparación de (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-iso propil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(metilsulfonamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a] crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxilato sódico:**



45 *Etapa 1: Síntesis de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b, 8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(metilsulfonamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:*



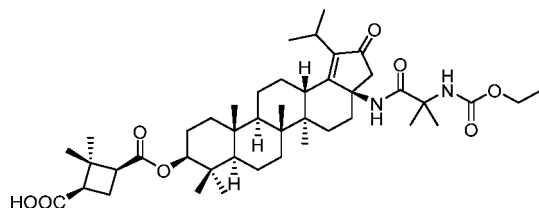
El Intermedio 1 se acopló con cloruro de metanosulfonilo, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en

forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 6,50 (s, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,46 (dd, $J = 11,1,4,5$ Hz, 1H), 3,22-3,10 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,87-2,75 (m, 3H), 2,69-2,53 (m, 2H), 2,35-2,24 (m, 2H), 2,11-2,0 (m, 1H), 1,97-1,82 (m, 3H), 1,79-1,65 (m, 2H), 1,65-1,53 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,52-1,43 (m, 3H), 1,42-1,30 (m, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,29-1,18 (m, 8H), 1,14 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,03-0,97 (m, 1H), 0,94 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,79 (m, 1H); IEN-EM: m/z 759,51 (M+H) $^+$.

Etapa 2: Síntesis de (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(metilsulfonamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxilato sódico:

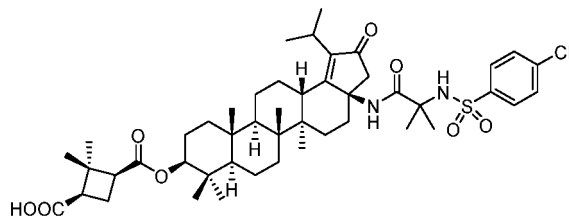
A una solución agitada de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(metilsulfonamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a] crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (etapa 1, 0,320 g, 0,421 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (3,2 ml) y agua (0,15 ml) se añadió hidróxido sódico (0,0168 g, 0,421 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas y después se retiró por destilación un 90 % de metanol a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró, el sólido se lavó con acetato de etilo (5 ml) y después se secó al vacío para obtener el producto deseado (0,185 g, rendimiento: 56,19 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ ppm 4,47-4,40 (m, 1H), 3,28-3,20 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,98-2,92 (m, 1H), 2,72-2,43 (m, 4H), 2,36-2,17 (m, 2H), 2,12-1,85 (m, 5H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,73-1,55 (m, 4H), 1,51 (s, 3H), 1,55-1,38 (m, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,38-1,26 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,24-1,05 (m, 8H), 1,03 (s, 3H), 1,0 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,95-0,85 (m, 10H); IEN-EM: m/z 781,46 (M+H) $^+$; HPLC: 97,84 %; contenido de sodio según cromatografía de iones: 3,7 %.

Ejemplo 64: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((etoxicarbonil)amino)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a] crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



El Intermedio 1 se acopló con carbonocloridato de etilo, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 5,48 (s, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 3,23-3,12 (m, 1H), 2,88-2,76 (m, 2H), 2,67-2,32 (m, 4H), 2,11-1,92 (m, 3H), 1,80-1,50 (m, 11H), 1,50-1,31 (m, 15H), 1,30-1,18 (m, 8H), 1,12-0,98 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,79 (m, 1H); IEN-EM: m/z 775,47 (M+Na) $^+$; HPLC: 93,5 %.

Ejemplo 65: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((4-clorofenil)sulfonamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a] crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



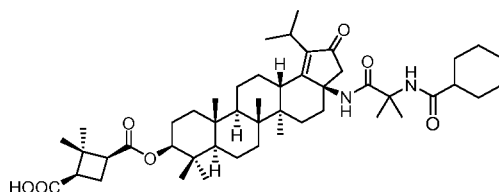
El Intermedio 1 se acopló con cloruro de 4-clorobencenosulfonilo, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,81 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,58 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,47 (dd, $J = 11,1, 4,5$ Hz, 1H), 3,22-3,10 (m, 1H), 2,88-2,75 (m, 3H), 2,67-2,53 (m, 2H), 2,40-2,26 (m, 2H), 2,11-2,0 (m, 1H), 2,0-1,82 (m, 3H), 1,80-1,68 (m, 3H), 1,68-1,48 (m, 6H), 1,47-1,30 (m, 11H), 1,27-1,20 (m, 7H), 1,15 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,05-0,98 (m, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,83-0,80 (m, 1H); IEN-EM: m/z 855,6 (M+H) $^+$; HPLC: 99,6 %.

Ejemplo 66: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(ciclohexanocarboxamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-

3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]

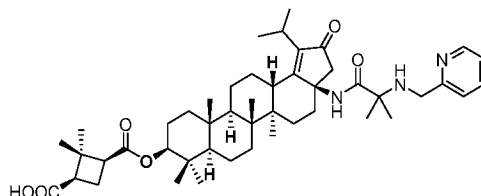
crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-

dimetilciclobutano-1-carboxílico:

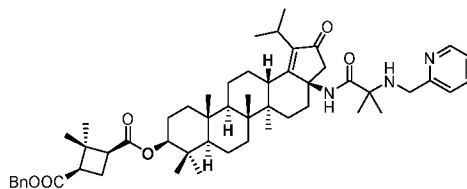


5 El Intermedio 1 se acopló con cloruro de ciclohexano carbonilo, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,51 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,47 (dd, J = 11,1,4,8 Hz, 1H), 3,20-3,09 (m, 1H), 2,87-2,77 (m, 3H), 2,65-2,53 (m, 2H), 2,32-2,20 (m, 2H), 2,12-2,0 (m, 2H), 2,0-1,90 (m, 2H), 1,88-1,75 (m, 5H), 1,75-1,65 (m, 4H), 1,56 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,55-1,50 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 4H), 1,40-1,37 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,36-1,28 (m, 4H), 1,27-1,18 (m, 9H), 1,14 (s, 3H), 1,07 (m, 4H), 0,93 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,80 (m, 1H); IEN-EM: m/z 813,48 (M+Na)⁺; HPLC: 96,4 %

15 Ejemplo 67: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-((piridin-2-ilmetil)amino)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclo penta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



20 *Etapla 1: Síntesis de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b, 8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-((piridin-2-ilmetil)amino)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 1-bencilo:*



25 A una solución agitada de (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 1-
 ((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-amino-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-
 30 oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8, 9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 3-bencilo
 (Intermedio 1, 1,0 g, 1,29 mmol, 1,0 equiv.) en THF (10 ml) se añadió picolinaldehído (0,153 g, 1,42 mmol, 1,1
 35 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, después se
 añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,60 g, 2,83 mmol, 2,2 equiv.) y se agitó a la misma temperatura durante una
 noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla
 de reacción se enfrió a 0 °C, el pH se ajustó a 7,0 con HCl 1 N, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂
 (3x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión
 40 reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando MeOH al 5 % en DCM como
 eluyente para obtener el producto deseado (0,5 g, rendimiento: 44,7 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN
¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,49 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,75 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,43-7,31 (m,
 6H), 7,25 (dd, J = 6,9, 5,1 Hz, 1H), 5,12, 5,05 (ABc, J_{AB} = 12,6 Hz, 2H), 4,38-4,31 (m, 1H), 3,76-3,61 (m, 2H), 3,18-
 3,05 (m, 1H), 2,98-2,72 (m, 3H), 2,43-2,25 (m, 3H), 2,18 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 2,0-1,72 (m, 5H), 1,70-1,42 (m, 5H),
 1,40-1,20 (m, 13H), 1,18-1,0 (m, 9H), 0,90 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,86-0,77 (m, 13H); IEN-EM: m/z 862,7 (M+H)⁺.

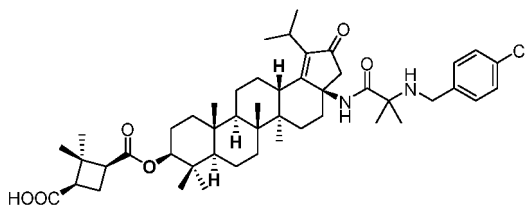
45 *Etapla 2: Síntesis de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b, 8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-((piridin-2-ilmetil)amino)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:*

A una solución agitada de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-
 ((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-((piridin-2-

ilmetil)amino)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclo penta[a]crisen-9-il) 1-bencilo (etapa 1, 0,5 g, 0,58 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (10 ml), THF (10 ml) y agua (1,6 ml) se añadió KOH (0,227 g, 4,06 mmol, 7,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La fase orgánica se evaporó a presión reducida, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml), se enfrió a 0 °C, el pH se ajustó a 7,0 con HCl 1 N y se extrajo con DCM (2x25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando MeOH al 8 % en DCM como eluyente para obtener el producto deseado (350 mg, rendimiento: 78,1 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,49 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,20 (s a, 1H), 7,79-7,71 (m, 1H), 7,41 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H), 4,38-4,31 (m, 1H), 3,75-3,62 (m, 2H), 3,16-3,06 (m, 1H), 2,83-2,72 (m, 3H), 2,42-2,14 (m, 5H), 1,95-1,70 (m, 5H), 1,69-1,31 (m, 8H), 1,29-1,21 (m, 9H), 1,17-1,02 (m, 9H), 0,94-0,88 (m, 9H), 0,86-0,76 (m, 10H); IEN-EM: m/z 772,6 (M+H)⁺; HPLC: 94,9 %.

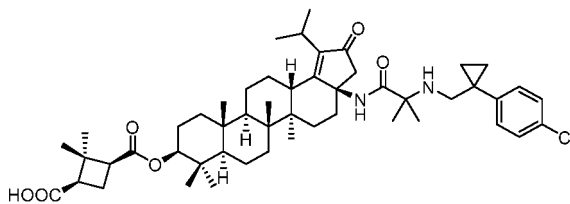
El ejemplo 68 posterior se preparó por un procedimiento similar (incluyendo reactivos y condiciones de reacción) al anterior descrito en la síntesis del ejemplo-67 usando sus intermedios adecuados.

Ejemplo 68: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((4-clorobencil)amino)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

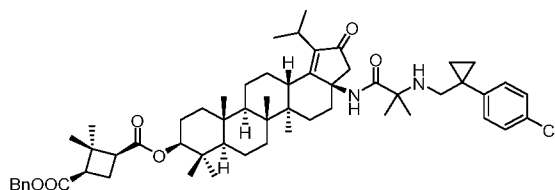


El Intermedio 1 se acopló con 4-clorobenzaldehído, seguido de hidrólisis, lo que dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,62 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,38 (dd, J = 11,1, 4,5 Hz, 1H), 4,17-4,12 (m, 1H), 3,65, 3,58 (ABc, J_{AB} = 13,5 Hz, 2H), 3,12-3,02 (m, 1H), 2,92-2,68 (m, 2H), 2,63-2,45 (m, 3H), 2,41-2,23 (m, 2H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,75-1,59 (m, 4H), 1,58-1,40 (m, 4H), 1,40-1,23 (m, 14H), 1,23-1,10 (m, 7H), 1,09-0,93 (m, 1H), 1,0 (s, 3H), 0,93-0,75 (m, 15H), 0,75-0,68 (m, 1H); IEN-EM: m/z 805,4 (M+H)⁺; HPLC: 92,56 %.

Ejemplo 69: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(((1-(4-clorofenil)ciclopropil)metil)amino)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



Etapa 1: Síntesis de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(((1-(4-cloro fenil)ciclopropil)metil)amino)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-penta metil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclo penta[a]crisen-9-il) 1-bencilo:



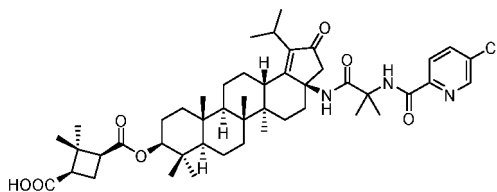
A una solución agitada de (1S,3R)-2,2 -dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 1-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-amino-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 3-bencilo (Intermedio 1, 1,0 g, 1,297 mmol, 1,0 equiv.) en 1,2-DCE (10 ml) a 0 °C se añadió 1-(4-clorofenil)ciclopropano-1-

carbaldehído (Intermedio 18, 0,468 g, 2,595 mmol, 2,0 equiv.), seguido de ácido acético (0,116 g, 1,945 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante aproximadamente 30 minutos, después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,09 g, 5,18 mmol, 4,0 equiv.) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml), se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (3x30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0-5 % de metanol en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto deseado (600 mg, rendimiento: 49,4 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,37-7,23 (m, 9H), 5,15, 5,09 (ABc, J_{AB} = 12,3 Hz, 2H), 4,45 (dd, J = 11,1, 4,5 Hz, 1H), 3,16-3,05 (m, 1H), 2,86-2,73 (m, 2H), 2,70-2,44 (m, 5H), 2,12-1,99 (m, 2H), 1,96-1,82 (m, 2H), 1,80-1,65 (m, 3H), 1,57-1,44 (m, 4H), 1,44-1,37 (m, 2H), 1,37-1,32 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,31-1,16 (m, 14H), 1,16-1,03 (m, 2H), 0,99 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,93-0,84 (m, 12H), 0,83-0,64 (m, 5H); IEN-EM: m/z 935,52 (M+H)⁺.

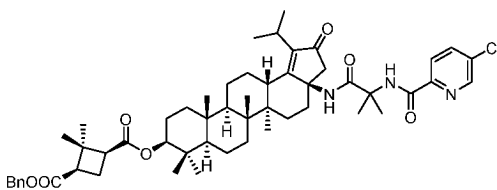
Etapa 2: Síntesis de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(((1-(4-clorofenil)ciclopropil)metil)amino)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

A una solución agitada de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(((1-(4-clorofenil)ciclopropil)metil)amino)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 1-bencilo (etapa 1, 0,6 g, 0,641 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (10 ml) y THF (10 ml) se añadió una solución acuosa 2,5 N de KOH (1,78 ml, 4,49 mmol, 7,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La fase orgánica se evaporó a presión reducida, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml), se enfrió a 0 °C, el pH se ajustó a 5,0 con HCl 1 N y se extrajo con DCM (3x30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0-10 % de metanol en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener el sólido. A este compuesto, se añadió MTBE (5 ml) y hexano (5 ml) y se calentó a reflujo durante aproximadamente 20 minutos. La mezcla se filtró y se secó al vacío para obtener el producto deseado (90 mg, rendimiento: 16,6 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,36-7,20 (m, 4H), 4,47 (dd, J = 11,1,4,5 Hz, 1H), 3,18-3,05 (m, 1H), 2,88-2,76 (m, 2H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,60-2,52 (m, 2H), 2,50-2,44 (m, 2H), 2,13-2,0 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,77-1,63 (m, 3H), 1,63-1,41 (m, 6H), 1,38 (s, 3H), 1,37-1,29 (m, 3H), 1,26-1,10 (m, 14H), 1,08 (s, 3H), 1,05 (m, 1H), 1,0 (s, 3H), 0,93-0,84 (m, 12H), 0,83-0,73 (m, 4H), 0,72-0,65 (m, 1H); IEN-EM: m/z 845,44 (M+H)⁺; HPLC: 91,5 %.

Ejemplo 70: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(5-cloropicolinamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



Etapa 1: Síntesis de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(5-cloropicolinamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 1-bencilo:



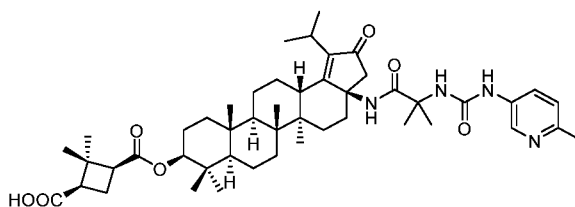
A una solución agitada de ácido 5-cloropicolínico (0,286 g, 1,815 mmol, 2,0 equiv.) en DMF (7 ml) se añadió HATU (1,034 g, 2,721 mmol, 3,0 equiv.), seguido de trietilamina (0,89 ml, 6,35 mmol, 7,0 equiv.). La mezcla de reacción se

agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, después se añadió (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 1-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-amino-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 3-bencilo (Intermedio 1, 0,700 g, 0,907 mmol, 1,0 equiv.) y se calentó a 60 °C durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. Los precipitados formados se recogieron por filtración, se lavaron con agua (100 ml) y se secaron al vacío para obtener el sólido. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente del 0-2 % de metanol en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto deseado (0,800 g, rendimiento: 96,85 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,52 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,35 (m, 5H), 5,15, 5,09 (ABc, J_{AB} = 12,3 Hz, 2H), 4,44 (dd, J = 11,1, 4,5 Hz, 1H), 3,22-3,10 (m, 1H), 2,87-2,57 (m, 5H), 2,40-2,22 (m, 2H), 2,09-2,0 (m, 1H), 1,98-1,80 (m, 3H), 1,78-1,70 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,53-1,40 (m, 4H), 1,37-1,33 (m, 4H), 1,31-1,0 (m, 12H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,87-0,76 (m, 10H).

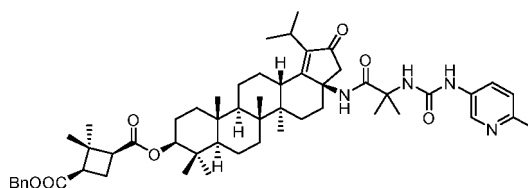
Etapla 2: Síntesis de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(5-cloro picolinamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

A una solución agitada de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(5-cloropicolinamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 1-bencilo (etapa 1, 0,800 g, 0,878 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (8 ml) y THF (8 ml) se añadió una solución acuosa 2,5 N de KOH (2,63 ml, 6,585 mmol, 7,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La fase orgánica se evaporó a presión reducida, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml), se enfrió a 0 °C, el pH se ajustó a 5,0 con HCl 1 N y se extrajo con DCM (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0-5 % de metanol en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener el sólido. A este compuesto, se añadió MTBE (10 ml) y se calentó a reflujo durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla se enfrió a 0 °C, el sólido se filtró y se secó al vacío para obtener el producto deseado (0,048 g, rendimiento: 6,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,52 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,46 (dd, J = 11,4, 4,8 Hz, 1H), 3,20-3,07 (m, 1H), 2,87-2,75 (m, 3H), 2,72-2,53 (m, 2H), 2,37-2,24 (m, 2H), 2,11-2,0 (m, 1H), 1,98-1,80 (m, 5H), 1,70-1,63 (m, 4H), 1,68 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,44-1,36 (m, 5H), 1,37 (s, 3H), 1,25-1,18 (m, 7H), 1,07 (m, 4H), 0,94 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,89-0,82 (m, 10H); IEN-EM: m/z 820,78 (M+H)⁺; HPLC: 90,8 %.

Ejemplo 71: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



Etapla 1: Síntesis de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 1-bencilo:



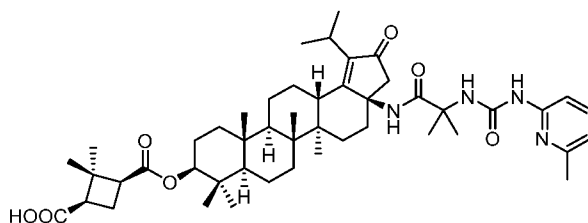
A una solución agitada de (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 1-

((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-amino-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 3-bencilo (Intermedio 1, 0,800 g, 1,037 mmol, 1,0 equiv.) en THF (20 ml) se añadió DIPEA (0,73 ml, 4,148 mmol, 4,0 equiv.) y 5-isocianato-2-metilpiridina (Intermedio 19, 0,139 g, 1,037 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante aproximadamente 16 horas. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (25 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 3 % en diclorometano como eluyente para obtener el producto deseado (560 mg, rendimiento: 59,7 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,30 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,15, 5,09 (ABc, J_{AB} = 12,3 Hz, 2H), 4,43 (dd, J = 10,8, 4,2 Hz, 1H), 3,20-3,08 (m, 1H), 2,98-2,90 (m, 1H), 2,88-2,72 (m, 2H), 2,70-2,58 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,35-2,20 (m, 2H), 2,20-1,83 (m, 8H), 1,63-1,40 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,40-1,10 (m, 12H), 1,34 (s, 3H), 1,10-0,75 (m, 20H); IEN EM: m/z 905,58 (M+H)⁺.

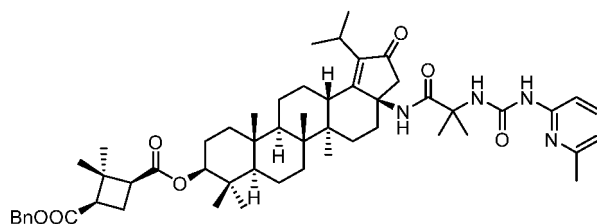
Etapa 2: Síntesis de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

A una solución agitada de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 1-bencilo (etapa 1, 0,700 g, 0,773 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (14 ml) y THF (14 ml) se añadió una solución acuosa 2,5 N de KOH (2,32 ml, 5,80 mmol, 7,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La fase orgánica se evaporó a presión reducida, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml), se enfrió a 0 °C, el pH se ajustó a 5,0 con HCl 1 N y se extrajo con DCM (3x40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (40 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0-6 % de metanol en diclorometano. Las fracciones que contienen el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar un sólido. A este compuesto, se añadió acetonitrilo (15 ml) y se calentó a reflujo durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla se enfrió a 0 °C, se filtró y se secó al vacío para obtener el producto deseado (310 mg, rendimiento: 49,1 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,1 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,88-2,72 (m, 3H), 2,45-2,20 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,10 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 2,0-1,80 (m, 3H), 1,80-1,50 (m, 4H), 1,50-1,40 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,38-1,18 (m, 5H), 1,26 (s, 3H), 1,18-0,98 (m, 8H), 0,91 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,80 (s, 3H), 0,78 (s, 3H), 0,75-0,63 (m, 1H), 0,72 (s, 3H); IEN EM: m/z 815,45 (M+H)⁺; HPLC: 95,0 %.

Ejemplo 72: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(3-(6-metilpiridin-2-il)ureido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopent[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



Etapa 1: Síntesis de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(3-(6-metilpiridin-2-il)ureido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopent[a]crisen-9-il) 1-bencilo:

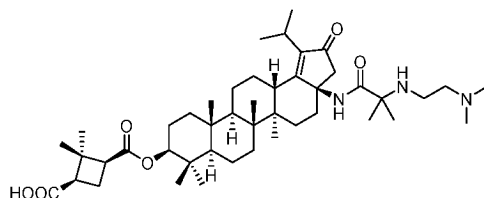


A una solución agitada de (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 1-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-amino-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 3-bencilo (Intermedio 1, 0,6 g, 0,778 mmol, 1,0 equiv.) en THF (6 ml) se añadió trietilamina (0,54 ml, 3,89 mmol, 5,0 equiv.) y 2-isocianato-6-metilpiridina (Intermedio 20, 0,208 g, 1,556 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con DCM (2x25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (25 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente del 0-5 % de MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto deseado (0,400 g, rendimiento: 57,14 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 10,39 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,56-7,48 (m, 1H), 7,35 (m, 5H), 6,79 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,15, 5,09 (ABc, J_{AB} = 12,3 Hz, 2H), 4,44 (dd, J = 11,4, 4,5 Hz, 1H), 3,20-3,08 (m, 1H), 2,90-2,58 (m, 5H), 2,46 (s, 3H), 2,35-2,23 (m, 2H), 2,09-1,98 (m, 1H), 1,97-1,86 (m, 3H), 1,80-1,67 (m, 2H), 1,64 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,55-1,10 (m, 17H), 1,34 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,86-0,80 (m, 10H); IEN-EM: m/z 905,76 (M+H)⁺.

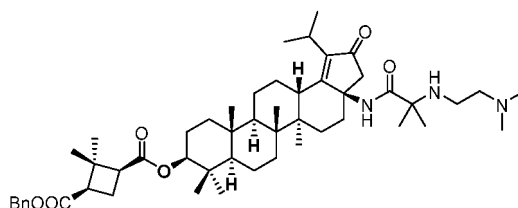
Etapa 2: Síntesis de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(3-(6-metilpiridin-2-il)ureido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

A una solución agitada de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(3-(6-metilpiridin-2-il)ureido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 1-bencilo (etapa 1, 0,4 g, 0,441 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (4 ml) y THF (4 ml) se añadió una solución acuosa 2,5N de KOH (1,23 ml, 3,093 mmol, 7,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La fase orgánica se evaporó a presión reducida, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml), se enfrió a 0 °C, el pH se ajustó a 5,0 con HCl 1 N y se extrajo con DCM (2x30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0-6 % de metanol en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener el sólido. A este compuesto, se añadió acetonitrilo (20 ml) y se calentó a reflujo durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla se enfrió a 0 °C, se filtró, se lavó con acetonitrilo (10 ml) y se secó al vacío para obtener el producto deseado (0,060 g, rendimiento: 16 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 10,5 (s a, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,53 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,54-4,47 (m, 1H), 3,21-3,09 (m, 1H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,87-2,77 (m, 2H), 2,73-2,50 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,40-2,30 (m, 2H), 2,17-2,05 (m, 1H), 2,0-1,80 (m, 3H), 1,72-1,57 (m, 4H), 1,64 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,57-1,48 (m, 3H), 1,45-1,35 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,34-1,10 (m, 10H), 1,12 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,87-0,80 (m, 7H); IEN-EM: m/z 815,70 (M+H)⁺; HPLC: 93,1 %.

Ejemplo 73: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((2-(dimetilamino)etil)amino)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



Etapa 1: Síntesis de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((2-(dimetil amino)etil)amino)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 1-bencilo:

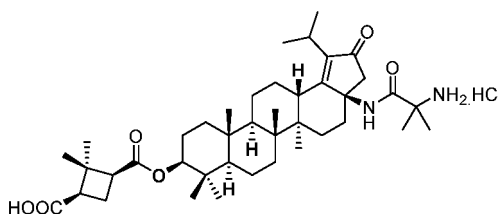


5 A una solución agitada de (1S,3R)-2,2 -dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 1-
 10 ((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-amino-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-
 oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 3-bencilo
 (Intermedio 1, 1,0 g, 1,298 mmol, 1,0 equiv.) y 2-(dimetilamino)-1-hidroxietano-1-sulfonato sódico (Intermedio 21,
 1,241 g, 6,49 mmol, 5,0 equiv.) en metanol (10 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió TEA (1 ml,
 7,139 mmol, 5,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante aproximadamente 30 minutos, después se
 15 añadió cianoborohidruro sódico (0,163 g, 2,596 mmol, 2,0 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante una
 noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla
 de reacción se enfrió a 0 °C, el pH se ajustó a 7,0 con HCl 1 N y se evaporó a presión reducida. La mezcla de
 reacción se diluyó con DCM (75 ml), se lavó con agua (30 ml) y una solución de salmuera (20 ml). Los extractos
 orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se
 20 purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0-10 % de metanol en diclorometano.
 Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para
 obtener el producto deseado (0,3 g, rendimiento: 27,7 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz,
 CDCl₃): δ ppm 7,65 (s a, 1H), 7,38-7,33 (m, 5H), 5,15, 5,09 (ABc, J_{AB} = 12,3 Hz, 2H), 4,45 (dd, J = 11,1, 4,5 Hz, 1H),
 3,23-3,08 (m, 1H), 2,89-2,58 (m, 8H), 2,56-2,41 (m, 7H), 2,36-2,28 (m, 2H), 2,09-1,83 (m, 5H), 1,80-1,44 (m, 7H),
 1,42-1,29 (m, 12H), 1,27-1,18 (m, 8H), 1,12 (s, 3H), 1,1-1,0 (m, 1H), 0,96 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,85 (s,
 3H), 0,84 (s, 3H), 0,79 (m, 1H); IEN-EM: m/z 862,7 (M+H)⁺ (100 %).

25 *Etapa 2: Síntesis de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((2-(dimetilamino)etil)amino)-
 2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b, 8,8,11a-pentametil-2-oxo-3, 3a,
 4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-
 dimetilciclobutano-1-carboxílico:*

30 A una solución agitada de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-
 ((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((2-(dimetilamino)etil)amino)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-
 5a,5b,8,8,11a-penta metil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10, 11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclo
 penta[a]crisen-9-il) 1-bencilo (etapa 1, 0,3 g, 0,356 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (5 ml) y THF (5 ml) se añadió una
 solución acuosa 2,5 N de KOH (1,0 ml, 2,492 mmol, 7,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura
 35 ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto
 deseado. La fase orgánica se evaporó a presión reducida, la mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml), se
 enfrió a 0 °C, el pH se ajustó a 5,0 con HCl 1 N y se extrajo con DCM (3x15 ml). Los extractos orgánicos combinados
 se lavaron con agua (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El
 residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0-10 % de metanol en
 diclorometano. Las fracciones que contienen el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión
 40 reducida para dar un sólido. A este sólido, se añadió acetonitrilo (15 ml) y se calentó a reflujo durante
 aproximadamente 30 minutos. La mezcla se filtró a través de un embudo Buchner y se lavó con acetonitrilo (10 ml) y
 se secó al vacío para obtener el producto deseado (60 mg, rendimiento: 22,3 %) en forma de un sólido de color
 blanco. RMN ¹H (300 MHz, Piridina-d₅): δ ppm 8,43 (s, 1H), 4,82 (dd, J = 11,1,4,2 Hz, 1H), 3,44-3,33 (m, 1H), 3,22-
 3,04 (m, 5H), 2,80-2,68 (m, 2H), 2,66-2,57 (m, 2H), 2,57-2,47 (m, 3H), 2,29 (s, 6H), 2,22-1,90 (m, 5H), 1,90-1,70 (m,
 3H), 1,65 (s, 3H), 1,61-1,50 (m, 18H), 1,48-1,39 (m, 5H), 1,30 (s, 3H), 1,27-1,18 (m, 1H), 1,09 (s, 3H), 1,06 (s, 3H),
 45 1,03 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,94-0,88 (m, 1H); IEN-EM: m/z 752,66 (M+H)⁺; HPLC: 95,77 %.

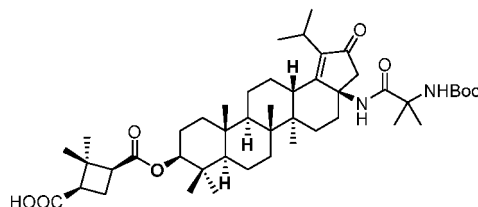
Ejemplo 74: Preparación de clorhidrato del ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-amino-
 2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-
 octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



50 A una solución agitada de (1S,3R)-2,2 -dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 1-
 ((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-amino-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-

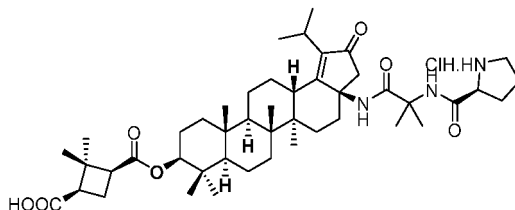
oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 3-bencilo (Intermedio 1, 0,6 g, 0,778 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (10 ml) y THF (10 ml) se añadió una solución acuosa 2,5 N de KOH (2,18 ml, 5,44 mmol, 7,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La fase orgánica se evaporó a presión reducida, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml), se enfrió a 0 °C, el pH se ajustó a 5 con HCl 1 N y se extrajo con DCM (3x15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (15 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0-10 % de metanol en diclorometano, seguido de recristalización sobre acetonitrilo proporcionó el sólido. A este sólido, se añadió HCl 2 N en dioxano (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se evaporó a presión reducida y la recristalización sobre MTBE dio el producto deseado (0,44 g, rendimiento: 80 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,16 (s, 1H), 8,17-8,08 (m, 4H), 4,40-4,32 (m, 1H), 3,16-3,06 (m, 1H), 2,84-2,67 (m, 3H), 2,32-2,22 (m, 4H), 2,02-1,83 (m, 3H), 1,80-1,55 (m, 5H), 1,53 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,47-1,32 (m, 6H), 1,27 (s, 3H), 1,31-1,23 (m, 1H), 1,22-1,10 (m, 9H), 1,06 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,83 (s, 3H), 0,82 (s, 3H); IEN-EM: m/z 681,5 (M-HCl+H⁺); HPLC: 97,9 %; contenido de cloruro según cromatografía de iones: 4,4 %.

Ejemplo 75: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



A una solución agitada de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 1-bencilo (Intermedio 1-etapa 12, 0,700 g, 0,803 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (7 ml) y THF (7 ml) se añadió una solución acuosa 2,5 N de KOH (2,41 ml, 6,026 mmol, 7,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La fase orgánica se evaporó a presión reducida, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml), se enfrió a 0 °C, el pH se ajustó a 5,0 con HCl 1 N y se extrajo con DCM (3x40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (40 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0-4 % de metanol en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto deseado (0,245 g, rendimiento: 39 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,88 (s, 1H), 4,47 (dd, J = 11,1, 4,8 Hz, 1H), 3,20-3,09 (m, 1H), 2,90-2,70 (m, 3H), 2,67-2,50 (m, 2H), 2,40-2,22 (m, 2H), 2,10-2,0 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 3H), 1,80-1,66 (m, 4H), 1,65-1,55 (m, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,40-1,35 (m, 4H), 1,35-1,27 (m, 3H), 1,26-1,18 (m, 7H), 1,14 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,0-0,98 (m, 1H), 0,93 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,83-0,78 (m, 1H); IEN-EM: m/z 803,51 (M+Na)⁺.

Ejemplo 76: Preparación de clorhidrato del ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-((S)-pirrolidin-2-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



Una solución de ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((S)-1-((*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H -ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Ejemplo 8, 0,400 g, 0,455 mmol, 1,0 equiv.) y HCl 3 N en 1,4-dioxano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se había consumido y se

observó el producto deseado. La mezcla se evaporó a presión reducida, el residuo se lavó con n-hexano (10 ml), se añadió MTBE (10 ml) y se calentó a reflujo durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se filtró, el sólido se lavó con MTBE (10 ml) y se secó al vacío para obtener el producto deseado (0,340 g, rendimiento: 91,64 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,16 (s a, 1H), 9,65 (s a, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,46 (s a, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,39-4,33 (m, 1H), 4,24-4,17 (m, 1H), 3,22-3,06 (m, 3H), 2,82-2,73 (m, 3H), 2,45-2,23 (m, 4H), 2,10 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 1,98-1,64 (m, 9H), 1,62-1,47 (m, 4H), 1,46-1,41 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,40-1,32 (m, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,25-1,17 (m, 2H), 1,15-1,10 (m, 6H), 1,09-1,01 (m, 2H), 1,03 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,82 (s, 3H), 0,81 (s, 3H); IEN-EM: m/z 778,46 (M-HCl+H)⁺; HPLC: 99,6 %; contenido de cloruro según cromatografía de iones: 4,46 %.

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Los compuestos descritos en el presente documento pueden analizarse para determinar su actividad antivírica siguiendo procedimientos conocidos por un experto en la materia. Por ejemplo, se pueden emplear los siguientes protocolos para probar los compuestos. Estos protocolos son ilustrativos y no limitan el alcance de la invención.

Ejemplo 77: Evaluación de la actividad antivírica de los compuestos contra la cepa 92HT599 del VIH-1 en células MT2:

Las células MT2 se infectaron con la cepa de VIH-1 92HT599 (10 TCID₅₀/30000 células). Las células infectadas se colocaron en placas a la concentración de ~ 30.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos. El compuesto de ensayo se agregó a la microplaca en formato definido con una concentración final de DMSO (vehículo) no mayor al 1 %. La incubación se realizó en una incubadora de CO₂ durante ~ 96 horas para infección vírica. Al final del período de incubación, se tomó una alícuota de cada pocillo para la estimación de p24. La cuantificación de p24 es un índice para la actividad antivírica del compuesto. El porcentaje de inhibición se calculó con referencia a los valores de control (controles del vehículo). La estimación de p24 se realizó utilizando el kit Advance biosciences según el procedimiento detallado por el proveedor.

Para el ensayo de unión al suero al 0 %, en donde "A" se refiere a un valor de CI₅₀ de menos de 3 nM, "B" se refiere a un valor de CI₅₀ en el intervalo de 3,01-10 nM, y "C" se refiere a valores de CI₅₀ superiores a 10 nM.

Para el ensayo de unión al suero al 40 %, en donde "A" se refiere a un valor de CI₅₀ de menos de 50 nM, "B" se refiere a un valor de CI₅₀ en el intervalo de 50,01-200 nM, y "C" se refiere a valores de CI₅₀ superiores a 200 nM. Los valores de CI₅₀ (nM) se exponen en la Tabla-1.

Tabla -1

N.º de ejemplo	CI ₅₀ de suero al 0 %	CI ₅₀ de suero al 40 %	N.º de ejemplo	CI ₅₀ de suero al 0 %	CI ₅₀ de suero al 40 %
1	A	A	39	A	A
2	B	A	40	A	A
3	A	A	41	A	A
4	A	A	42	A	A
5	A	B	43	A	A
6	A	B	44	A	B
7	A	A	45	B	A
8	A	A	46	A	A
9	A	C	47	A	A
10	A	A	48	A	A
11	A	B	49	A	A
12	A	B	50	A	A
13	A	A	51	A	A
14	A	A	53	A	A
15	A	A	54	A	A
16	A	B	55	B	B
17	A	A	56	A	A
18	A	A	57	A	A
19	A	A	58	A	A
20	A	A	59	A	B
21	B	A	60	A	A
22	A	A	61	A	A
23	A	A	63	A	A

(continuación)

N.º de ejemplo	CI ₅₀ de suero al 0 %	CI ₅₀ de suero al 40 %	N.º de ejemplo	CI ₅₀ de suero al 0 %	CI ₅₀ de suero al 40 %
24	A	B	64	A	A
25	A	A	65	A	A
26	A	B	67	A	A
27	B	B	68	B	A
28	A	A	69	C	B
30	A	A	70	A	A
31	A	A	71	A	B
32	B	C	72	A	A
33	A	A	73	A	A
34	A	A	74	A	A
35	C	C	75	A	A
36	A	B	76	A	B
37	A	A	-	-	-
38	A	A	-	-	-

Ejemplo 78: Evaluación de la actividad antivírica de los compuestos contra cepas de pNL4-3/WT y V7A en células MT4:

- 5 Las células MT4 se transfectaron con el plásmido VIH-1 (pNL4-3-WT y V7A) (las células se incubaron con el número requerido de TCID₅₀ de VIH-1 durante 1,5 horas a 37 °C). Después de la infección, las células infectadas se colocaron en placas a una concentración de 3 x 10⁴ células por pocillo en placa de 96 pocillos. El compuesto de prueba se añadió a la placa de prueba en un formato definido con una concentración final de DMSO no mayor al 1 %.
- 10 La incubación se realizó en una incubadora de CO₂ durante 4 días para la infección vírica. Al final del período de incubación, se tomó una alícuota de cada pocillo para la estimación de p24. La estimación de p24 se realizó utilizando el kit Advance biosciences según el procedimiento detallado por el proveedor.

15 Para el ensayo de pNL4-3 TS, CI₅₀ en donde "A" se refiere a un valor de CI₅₀ de menos de 5 nM, "B" se refiere a un valor de CI₅₀ en el intervalo de 5,01-10 nM, y "C" se refiere a valores de CI₅₀ superiores a 10 nM;

20 Para el ensayo de pNL4-3 V7A, en donde "A" se refiere a un valor de CI₅₀ de menos de 10 nM, "B" se refiere a un valor de CI₅₀ en el intervalo de 10,01-50 nM, y "C" se refiere a valores de CI₅₀ superiores a 50 nM. Los valores de CI₅₀ (nM) se exponen en la Tabla-2.

Tabla -2

N.º de ejemplo	CI ₅₀ de pNL4-3 WT	CI ₅₀ de pNL4-3 V7A	N.º de ejemplo	CI ₅₀ de pNL4-3 WT	CI ₅₀ de pNL4-3 V7A
1	A	A	39	B	B
5	A	A	40	A	A
7	A	A	41	C	B
14	A	B	42	B	A
15	A	C	44	C	C
16	B	C	45	A	B
17	A	A	47	A	A
18	A	A	51	B	C
19	A	A	53	A	A
20	C	C	54	A	B
25	A	A	55	C	C
28	B	B	56	B	B
29	A	B	57	B	B
30	B	C	58	B	C
31	A	C	61	A	B
32	C	C	63	C	C
33	A	A	64	B	C
34	A	B	65	C	C
37	A	A	70	A	A
38	A	A	72	A	C

Ejemplo 79: Evaluación de la citotoxicidad de los compuestos (ensayo MTT):

El día 1 calcular el número de células requeridas para el ensayo y cultivar 3×10^4 células en 200 μ l por pocillo. Pesarse el compuesto y disolverlo en DMSO para obtener una solución madre de 10 mM que se diluye aún más a 3 mM y 1 mM. Los medicamentos de estas soluciones madre se agregaron a la placa para obtener una concentración final de 100 μ M, 30 μ M y 10 μ M. Añadir DMSO a los controles para obtener una concentración final de disolvente que no sea mayor al 1 %. Incubar durante 4 días en una incubadora de CO₂ al 5 % a 37 °C. El día 4, se retiraron 100 μ l de medio de cada pocillo sin alterar las células. Añadir 10 μ l de reactivo MTT e incubar durante 4 horas en incubadora de CO₂ al 5 % a 37 °C para la formación de cristales. Añadir 200 μ l de isopropanol ácido 0,1N para disolver los cristales y leer la placa a 590 nm. Los valores se mencionan a continuación en la Tabla-3 y la Tabla-3A.

5

10

Tabla-3

N.º de ejemplo	Citotoxicidad % de viabilidad			N.º de ejemplo	Citotoxicidad % de viabilidad		
	1 μ M	0,1 μ M	0,01 μ M		1 μ M	0,1 μ M	0,01 μ M
1	4	10	57	35	77	92	84
2	8	9	42	36	8	15	56
3	7	13	32	37	1	4	26
4	9	12	20	38	2	9	20
5	4	35	74	39	0	2	29
6	4	19	60	40	1	2	26
7	0	9	28	42	4	5	27
8	3	5	28	43	3	26	76
9	14	53	100	46	4	12	52
10	0	1	67	47	4	14	75
11	1	3	41	48	4	12	44
12	3	7	42	49	4	12	56
13	4	10	45	50	0	0	21
14	2	8	44	59	8	15	94
15	2	8	44	60	2	27	77
16	2	11	37	61	2	42	88
21	6	7	36	63	0	16	51
22	3	3	21	64	1	2	26
23	4	8	34	65	2	3	27
24	6	21	69	67	3	21	59
25	2	6	31	69	8	8	42
26	0	20	55	71	3	5	41
27	0	2	52	73	9	11	52
28	6	10	21	74	19	14	61
29	2	3	29	75	2	17	63
30	2	3	30	76	6	6	59
34	1	10	26	-	-	-	-

Tabla-3A

N.º de ejemplo	Citotoxicidad % de viabilidad		
	0,01 μ M	0,003 μ M	0,001 μ M
17	26	62	81
18	29	61	78
19	40	65	79
20	40	85	91
31	54	86	81
44	58	80	84
51	37	85	86
52	59	89	83
72	27	84	98

15 Ejemplo 80: Evaluación de compuestos Estudio farmacocinético oral de dosis única:

El ítem de prueba se administró por vía oral a animales (ratas/ratones) a una dosis de 30 mg/kg en un vehículo adecuado (10% de Solutol + PEG al 20 %) a un volumen de dosis de 10 ml/kg. Se tomaron muestras de sangre (~ 50 μ l en cada punto de tiempo) del plexo retroorbital utilizando K3 EDTA como anticoagulante en tubos eppendorf a intervalos de tiempo definidos de 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 24 horas y 48 horas bajo anestesia

20

ES 2 780 649 T3

con éter ligero. Las muestras se centrifugaron a 3500xg para separar el plasma y se almacenaron a -80 °C hasta el análisis. Se procesaron 25 µl de plasma para ratones como se describe en la preparación de la muestra.

5 Las soluciones estándar de las soluciones de 1 mg/ml del compuesto de prueba se prepararon en DMSO y se hicieron diluciones adicionales en metanol. Las muestras de la curva de calibración para el análisis LCMSMS se prepararon añadiendo 25 µl de plasma de ratones con 2,5 µl y la solución estándar de trabajo apropiada para obtener las concentraciones finales 0,078, 0,156, 0,312, 0,625, 1,25, 2,5, 5, 10, 20 y 40 µg/ml. Para el compuesto de ensayo, la extracción de plasma se realizó usando la precipitación con acetonitrilo. Después de la reconstitución con disolvente (acetonitrilo al 50 % en tampón), las muestras se analizaron por LCMSMS para obtener las
10 concentraciones para calcular los parámetros PK. Los valores se establecen en la Tabla-4.

Tabla-4

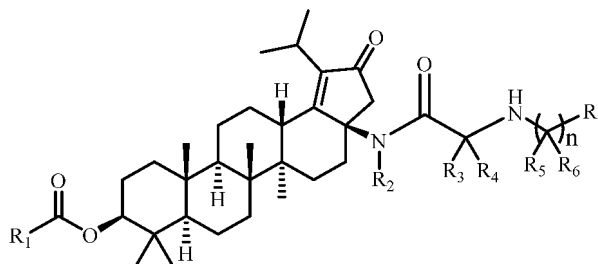
N.º de ejemplo	PK oral de ratones a 30 mg/kg		N.º de ejemplo	PK oral de ratones a 30 mg/kg	
	C _{máx} (µg/ml)	ABC _{0-t} (µg.h/ml)		C _{máx} (µg/ml)	ABC _{0-t} (µg.h/ml)
2	13,153	165,708	37	38,844	874,12
3	29,61	544,857	38	10,069	113,719
4	8,845	184,919	40	20,255	343,317
5	26,008	289,239	42	22,873	480,991
6	11,099	100,412	43	31,344	320,392
7	41,921	517,02	44	19,807	153,713
10	9,794	69,762	45	21,17	214,252
12	8,54	61,312	46	29,49	835,997
13	2,716	18,218	47	23,578	537,72
14	26,752	377,338	48	20,301	477,13
15	12,843	141,167	50	23,295	454,291
17	28,565	332,923	51	32,327	277,12
18	15,925	235,704	53	9,746	57,84
19	13,875	93,04	54	29,226	402,064
20	18,992	236,062	59	13,92	185,948
21	16,034	191,391	60	20,228	216,625
22	23,6	489,844	61	45,721	615,349
23	29,736	589,886	64	27,378	335,569
24	29,618	427,527	65	7,383	145,21
25	23,997	336,08	67	24,254	86,58
28	16,239	344,768	68	20,045	271,842
30	22,971	477,469	70	36,636	880,717
31	18,68	254,609	71	19,304	129,737
33	11,391	231,111	72	15,266	191,83

Referencias:

- 15
1. Antiviral methods and protocols (Eds: D Kinchington y R. F. Schinazi) Humana Press Inc., 2000.
 2. HIV protocols (Eds: N. L. Michael y J. H. Kim) Humana Press Inc, 1999.
- 20
3. DAIDS Virology manual from HIV laboratories, Publication NIH-97-3838, 1997.
 4. HIV-1 p24 antigen capture assay, enzyme immunoassay for detection of Human immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) p24 in tissue culture media - Advanced bio science laboratories, Inc kit procedure

REIVINDICACIONES

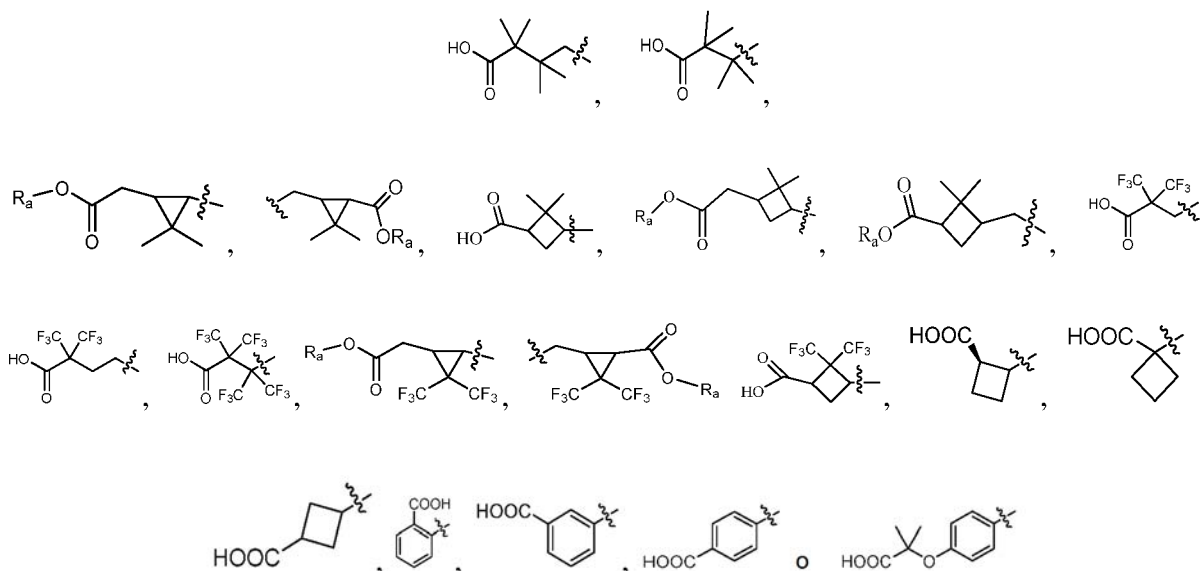
1. Un compuesto de la fórmula (1):



Fórmula (1)

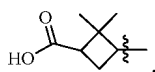
en la que,

R₁ es alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir,

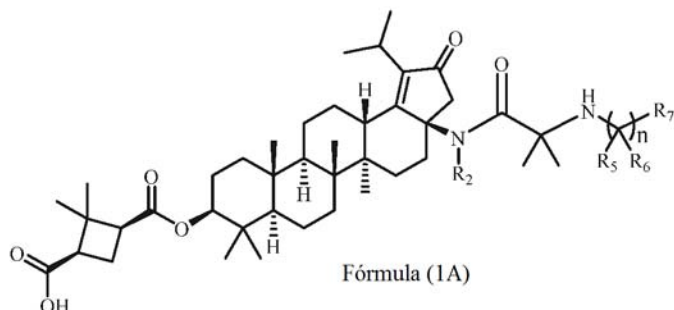


(en la que R_a se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir o cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o sin sustituir);
 R₂ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir;
 R₃ y R₄ se seleccionan independientemente entre alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, amina sustituida o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir, o R₃ y R₄ se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o sin sustituir, epóxido, oxetano o azetidina;
 R₅ y R₆ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir o R₅ y R₆ se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o sin sustituir, o R₅ y R₆ representan juntos oxo;
 R₇ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, alcoxi C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, amino sustituido o sin sustituir, aminoalquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o sin sustituir, arilo C₆-C₁₂ sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, o -S(O)₂R_b; en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre uno o más R_m;
 R_m se selecciona entre halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo, amino, -C(O)OR_c, heterociclilo sustituido o sin sustituir, heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, o -S(O)₂R_b;
 R_b y R_c se seleccionan independientemente entre alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir, o arilo C₆-C₁₂ sustituido o sin sustituir;
 'n' es un número entero seleccionado entre 0, 1 o 2;
 sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, hidratos farmacéuticamente aceptables, tautómeros o combinaciones de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₁ es



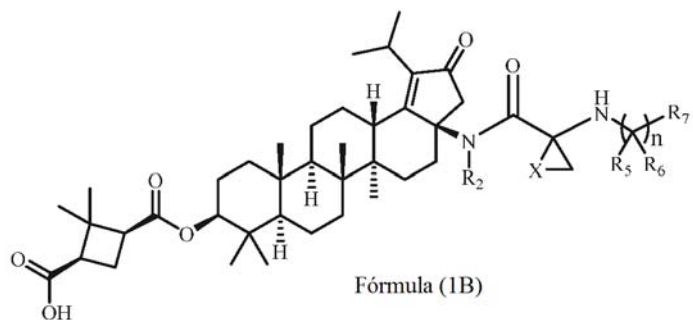
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de la fórmula (1A):



5

en la que,
R₂, R₅, R₆, R₇ y 'n' son iguales a como se han definido en la reivindicación 1.

10 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de la fórmula (1B):



en la que,

15

R₂, R₅, R₆, R₇ y 'n' son iguales a como se ha definido en la reivindicación 1;
X se selecciona entre -O-, -CH₂O-, -CH₂N-, o (-CH₂)_m;
'm' es un número entero seleccionado entre 1, 2, 3 o 4.

20 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 25 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(4-clorobenzamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 30 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(1-(4-clorofenil) ciclopropano-1-carboxamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 35 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-benzamido-2-metil propanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 40 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(3,4-diclorobenzamido) -2-metil propanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(pirazin-2-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(6-aminonicotinamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(5-metilpirazin-2-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-

- octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((S)-1-(*terc*-butoxi carbonil)pirrolidin-2-carboxamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 5 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(2-(4-etilpiperazin-1-il)acetamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(2-(piperidin-1-il)acetamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
 clorhidrato del ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(2-amino-2-metil propanamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico, ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 10 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(2-(6-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 15 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-carboxamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 20 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(2-(6-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 25 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(2,4-dimetiltiazol-5-carboxamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 30 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(2-(pirazin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 35 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-3a-(2-(3-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamido)-2-metilpropanamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 40 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(4-morfolinobenzamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 45 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 50 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 55 ácido (1S,3R)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(4-clorobenzamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 60 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(4-fluorobenzamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 65 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(4-(trifluorometil)benzamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(furan-2-carboxamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(1-fenilciclopentano-1-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,

- ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(quinolin-2-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 5 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(3-metilpicolinamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 10 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(2-metilfuran-3-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 15 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(2-morfolinonicotinamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 20 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(pirimidin-2-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 25 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(2,5-dimetilfuran-3-carboxamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 30 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(1,1-dioxidotio morfolino)acetamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a] crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 35 clorhidrato del ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(piperidin-4-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico, clorhidrato del ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((S)-2-amino-3-metil butanamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico, ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(4-(metilsulfonyl)benzamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 40 clorhidrato del ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-((S)-piperidin-3-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico, ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(2-(4-clorofenil) acetamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 45 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a] crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 50 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(2-aminotiazol-4-carboxamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 55 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a] crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 60 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(4-(1,1-dioxidotio morfolino)metil)benzamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclo penta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 65 ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(2-(dimetilamino) acetamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(6-metilpicolinamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-

(6-metilnicotinamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico, ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-pivalamidopropanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico, (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(metilsulfonamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxilato sódico, ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((etoxicarbonil)amino) -2-metil propanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico, ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((4-clorofenil) sulfonamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico, ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(ciclohexanocarboxamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico, ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-((piridin-2-ilmetil)amino)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico, ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((4-clorobencil)amino)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico, ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(((1-(4-clorofenil) ciclopropil)metil)amino)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a] crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico, ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(5-cloropicolinamido)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico, ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico, ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-(3-(6-metilpiridin-2-il)ureido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico, ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((2-dimetilamino) etil)amino)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico, clorhidrato del ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-amino-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico, ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((*tert*-butoxicarbonil) amino)-2-metilpropanamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico, clorhidrato del ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11a-pentametil-3a-(2-metil-2-((S)-pirrolidin-2-carboxamido)propanamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a] crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, incluyendo hidratos, de compuestos también están contemplados.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:

ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-(4-clorobenzamido) ciclobutano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico, ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(1-(6-metilnicotinamido)ciclobutano-1-carboxamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico, ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-(4-clorobenzamido) ciclohexano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico, ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-(4-clorobenzamido) ciclopentano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-

- 5 octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico, ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(1-(6-metilnicotinamido)ciclohexano-1-carboxamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-
- 10 octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico, ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(1-(4-metilbenzamido)ciclohexano-1-carboxamido)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-
- 15 octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico, ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-(4-clorobenzamido) ciclopropano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-
- 20 octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico, ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-(4-fluorobenzamido) ciclopropano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-
- 25 octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico, ácido (1R,3S)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-(1-(pirimidin-2-carboxamido)ciclobutano-1-carboxamido)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-
- 30 octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico, ácido (1S,3R)-3-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-(4-clorobenzamido) ciclopropano-1-carboxamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-
- octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, incluyendo hidratos, de compuestos también están contemplados.

35 7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable es un vehículo o diluyente.

40 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-8, para su uso en un método para prevenir, mejorar o tratar una enfermedad, trastorno o síndrome mediado por un virus.

45 10. Un compuesto o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la enfermedad, trastorno o síndrome mediado por un virus es infección por VIH, infección por VHB, Infección por VHC, una infección retroviral genéticamente relacionada con el SIDA, trastornos respiratorios (incluido el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA)), enfermedad inflamatoria, o una combinación de las mismas.

50 11. Un compuesto o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicho método es un método para tratar la infección por VIH