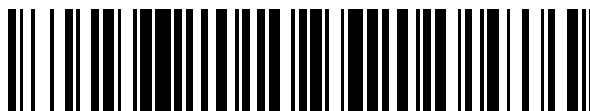


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 512**

51 Int. Cl.:

C07J 63/00 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2012 E 12702946 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.09.2015 EP 2670764**

54 Título: **Aminas C-28 de derivados de ácido betulínico modificado en C-3 como inhibidores de la maduración del virus de inmunodeficiencia humana**

30 Prioridad:

31.01.2011 US 201161437870 P

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

30.11.2015

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 552 512 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Aminas C-28 de derivados de ácido betulínico modificado en C-3 como inhibidores de la maduración del virus de inmunodeficiencia humana

5

Referencia cruzada para solicitudes relacionadas**Campo de la invención**

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

15 Antecedentes de la invención

La infección del VIH-1 (virus de inmunodeficiencia humana-1) sigue siendo un problema médico principal, con un estimado de 45 millones de personas infectadas alrededor del mundo a finales del 2007. El número de casos de VIH y SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) se ha elevado rápidamente. En 2005, se reportaron aproximadamente 5,0 millones de nuevas infecciones, y 3,1 millones de personas murieron de SIDA. Fármacos actualmente disponibles para el tratamiento de VIH incluyen inhibidores de la transcriptasa inversa (RT, por sus siglas en inglés) del nucleósido o combinaciones de píldoras únicas apropiadas: zidovudina (o AZT o Retroví®), didanosina (o Videx®), estavudina (o Zerit®), lamivudina (o 3TC o Epivir®), zalcitabina (o DDC o VIHid®), succinato de abacavir (o Ziagen®), sal de disoproxil fumarato de Tenofovir (o Viread®), emtricitabina (o FTC - Emtriva®), Combivir® (contiene -3TC más AZT), Trizivir® (contiene abacavir, lamivudina, y zidovudina), Epzicom® (contiene abacavir y lamivudina), Truvada® (contiene Viread® y Emtriva®); inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleótidos: nevirapina (o Viramune®), delavirdina (o Rescriptor®) y efavirenz (o Sustiva®), Atripla® (Truvada® + Sustiva®), y etravirina, e inhibidores de la proteasa peptidomimética o formulaciones aprobadas: saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, Kaletra® (lopinavir y Ritonavir), darunavir, atazanavir (Reyataz®) y tipranavir (Aptivus®), e inhibidores de integrasa tales como reltagravir (Isentress®), e inhibidores de entrada tales como enfuvirtide (T-20) (Fuzeon®) y maraviroco (Selzentry®).

Cada uno de estos fármacos puede solamente restringir temporalmente la replicación viral si se usa solo. Sin embargo, cuando se usan en combinación, estos fármacos tienen un efecto profundo en la viremia y progreso de la enfermedad. En efecto, reducciones significantes en tasas de mortalidad entre pacientes con SIDA han sido recientemente documentadas como una consecuencia de la aplicación generalizada de terapia de combinación. Sin embargo, debido a estos resultados impresionantes, 30 a 50 % de pacientes pueden finalmente fallar las terapias de fármaco de combinación. Las limitaciones específicas del fármaco y penetración del tejido restringida, incumplimiento, potencia del fármaco insuficiente, dentro de ciertos tipos de células (por ejemplo, la mayoría de análogos nucleósidos no pueden ser fosforilados en células en reposo) puede dar cuenta de la supresión incompleta de virus sensibles. Además, la alta tasa de replicación y el rápido volumen de VIH-1 combinado con la frecuente incorporación de mutaciones, conduce a la aparición de variantes resistentes a fármaco y fallas de tratamiento cuando concentraciones sub-óptimas de fármaco están presentes. Por lo tanto, nuevos agentes anti-VIH que presentan distintos patrones de resistencia, y favorable farmacocinética así como también perfiles de seguridad son necesarios para proporcionar más opciones de tratamiento. Los inhibidores de fusión mejora del VIH y antagonistas correceptores de entrada del VIH son dos ejemplos de nuevas clases de agentes anti-VIH siendo además estudiados por un número de investigadores.

Los inhibidores de unión al VIH son una subclase adicional de compuestos antivirales que se unen a la glicoproteína de la superficie del VIH gp120, e interfieren con la interacción entre la proteína de la superficie gp120, y el receptor de célula hospedera CD4. De este modo, previenen al VIH de unirse a la célula-T CD4 humana, y bloquear la replicación del VIH en la primera etapa del ciclo de vida del VIH. Las propiedades de los inhibidores de unión del VIH han sido mejoradas en un esfuerzo por obtener compuestos con utilidad y eficacia maximizada como agentes antivirales. En particular, los documentos US 7,354,924 y US 2005/0209246 son ilustrativos de inhibidores de unión del VIH. Otra clase emergente de compuestos para tratamiento de VIH son llamados inhibidores de la maduración del VIH. La maduración es la última de tantas como 10 o más etapas en la replicación del VIH o el ciclo de vida del VIH, en el cual el VIH llega a ser infeccioso como una consecuencia de varios eventos de desdoblamiento mediado por la proteasa del VIH en la proteína gag que finalmente resulta en liberación de la proteína cápsida (CA). Los inhibidores de maduración previenen al cápsido del VIH de ensamblado y maduración apropiadamente, de formar una cubierta externa protectora, o de emerger de células humanas. Sin embargo, se producen virus no infecciosos, previniendo los ciclos subsecuentes de infección por VIH.

Ciertos derivados de ácido betulínico han sido mostrados ahora por presentar potente actividad anti-VIH como inhibidores de la maduración del VIH. Por ejemplo, el documento US 7,365,221 describe derivados de betulina y dihidrobetulina monoacilados, y su uso como agentes anti-VIH. Como se discute en la referencia '221, la esterificación de ácido betulínico (1) con ciertos grupos acilo sustituidos, tales como grupos 3',3'-dimetilglutarilo y

65

3',3'-dimetilsuccinilo producen derivados que tienen actividad mejorada (Kashiwada, Y., *et al.*, J. Med. Chem. 39: 1016-1017 (1996)). Los derivados de ácido dihidrobetulínico y ácido betulínico acilado que son potentes agentes anti-VIH también se describen en la Patente Estadounidense No. 5,679,828. La esterificación del hidroxilo en el carbono 3 de betulina con ácido succínico también produce un compuesto capaz de inhibir la actividad del VIH-1 (Pokrovskii, A. G., *et al.*, Gos. Nauchnyi Tsentr Virusol. Biotekhnol. "Vector" 9:485- 491 (2001)).

Otras referencias al uso del tratamiento de la infección del VIH con compuestos derivados de ácido betulínico incluyen los documentos US 2005/0239748 y US 2008/0207573, así como también WO 2006/053255, WO2009/100532, y WO 2011/007230.

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

También se hace referencia en la presente a las solicitudes por Bristol-Myers Squibb tituladas "DERIVADOS DE ÁCIDO BETULÍNICO DE C-3 MODIFICADO COMO INHIBIDORES DE LA MADURACIÓN DEL VIH" USSN 13/151,706 presentado el 2 de Junio de 2011 (publicada como US-A-2012142707) y "AMIDAS DE C-28 DE DERIVADOS DE ÁCIDO BETULÍNICO DE C-3 MODIFICADOS COMO INHIBIDORES DE MADURACIÓN" USSN 13/151,722, presentada el 2 de Junio de 2011 (publicada como US-A-2012/142653).

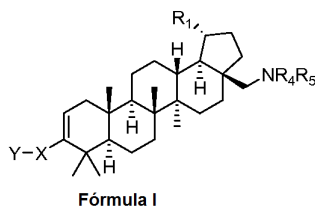
Lo que ahora se necesita en la técnica son nuevos compuestos los cuales son útiles como inhibidores de la maduración del VIH, así como también nuevas composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos.

Sumario de la invención

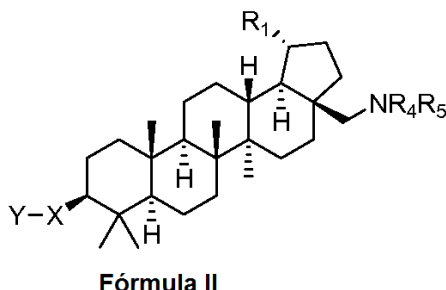
La presente invención proporciona compuestos de Fórmulas I, II, y III abajo, que incluyen sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, sus formulaciones farmacéuticas, y su uso en pacientes que sufren de o son susceptibles a un virus tal como VIH. Los compuestos de Fórmulas I - III son agentes antivirales efectivos, particularmente como inhibidores del VIH. Son útiles para el tratamiento de VIH y SIAD.

Una modalidad de la presente invención se dirige a un compuesto, que incluye sales del mismo farmacéuticamente aceptables, el cual se selecciona del grupo de:

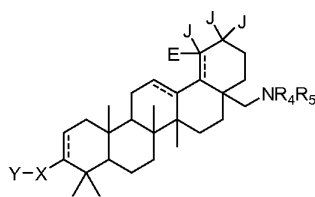
un compuesto de fórmula I



un compuesto de fórmula II



y un compuesto de fórmula III



Fórmula III

en donde R₁ es isopropenilo o isopropilo;

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

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

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

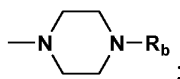
Y se selecciona del grupo de -COOR₂, -C(O)NR₂SO₂R₃, -C(O)NHSO₂NR₂R₂, -NR₂SO₂R₂, -SO₂NR₂R₂, -cicloalquil C₃₋₆-COOR₂, -alqueno C₁₋₆-COOR₂, -alquinilo C₁₋₆-COOR₂, -alquil C₁₋₆-COOR₂, -NHC(O)(CH₂)_n-COOR₂, -SO₂NR₂C(O)R₂, -tetrazol, y -CONHOH, en donde n=1-6;

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

R₄ se selecciona del grupo de H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -alquilo sustituido C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-heteroarilo, -alquil C₁₋₆-heteroarilo sustituido, -alquil C₁₋₆-NR₆R₇, -alquil C₁₋₆-CONR₈R₉, -cicloalquil C₃₋₆-CONR₈R₉, -cicloalquil C₃₋₆-(CH₂)₁₋₃-NR₆R₇, -(CH₂)₁₋₃-cicloalquil C₃₋₆-NR₆R₇; -(CH₂)₁₋₃-cicloalquil C₃₋₆-(CH₂)₁₋₃-NR₆R₇; -alquil C₁₋₆-Q₁, cicloalquil C₃₋₆-Q₁, -COR₁₀, -SO₂R₃ y -SO₂NR₂R₂;

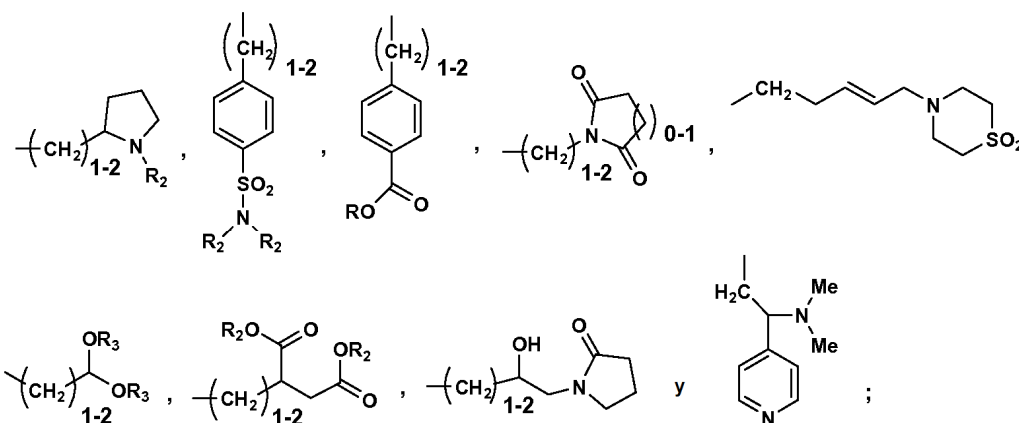
Q₁ = -hidroxi, -COOR₂, -halo, -SO₂R_a;

R_a = alquilo C₁₋₆, NR₂R₂,



R_b = -H, -alquilo C₁₋₆, -COR₃, -SO₂R₃, -SONR₃R₃

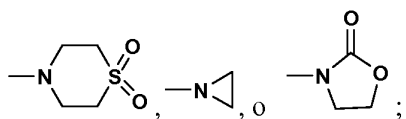
R₄ también puede ser seleccionado del grupo de



R₅ se selecciona del grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -alquil C₁₋₆-alquilo sustituido, -COR₁₀, -SO₂R₃ y -SO₂NR₂R₂;

con la condición de que solamente uno de R₄ o R₅ puede ser seleccionado del grupo de -COR₁₀, -SO₂R₃ y -SO₂NR₂R₂;

o R₄ y R₅ son tomados junto con el N adyacente para formar un ciclo tal como

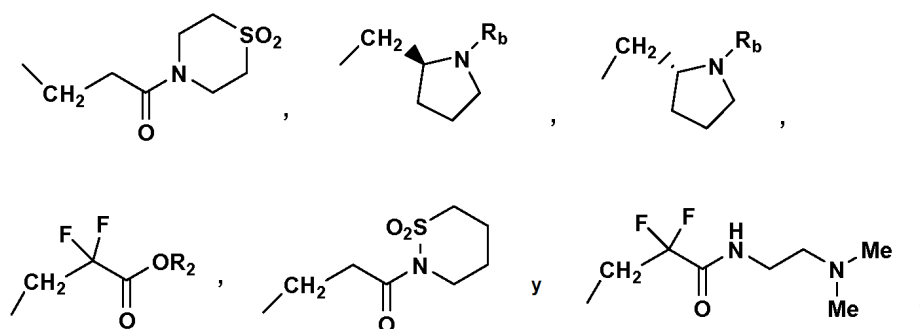


5

R₁₀ se selecciona del grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-NR₆R₇, -NR₁₁R₁₂, -OR₁₃, -alquil C₁₋₆-Q₂, -cicloalquil C₃₋₆-Q₂, arilo-Q₂, en donde n =1-6,

en donde Q₂ = hidroxil, -COOR₂, -halo, SO₂R_a, -CONHSO₂R₃, -CONHSO₂NR₂R₂;

R₁₀ también puede ser seleccionado del grupo de:

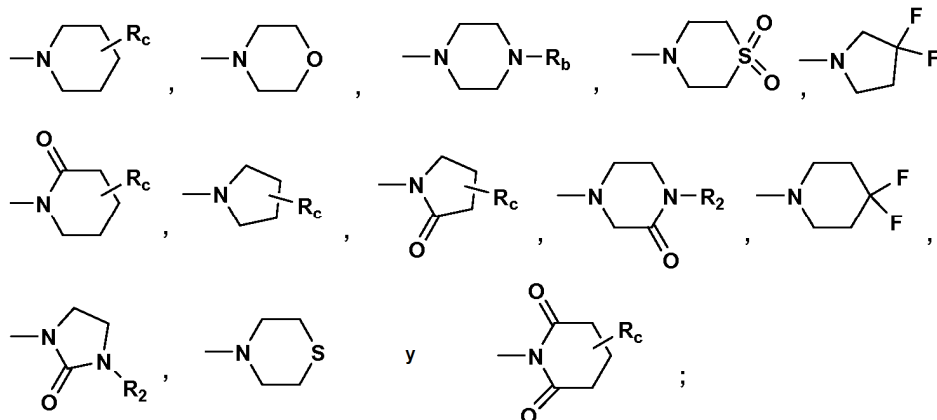


10

R₆ y R₇ son seleccionados independientemente del grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo sustituido C₁₋₆, arilo, heteroarilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, y -alquil C₁₋₆-Q₁,

15

o R₆ y R₇ son tomados junto con el N adyacente para formar un ciclo seleccionado del grupo de



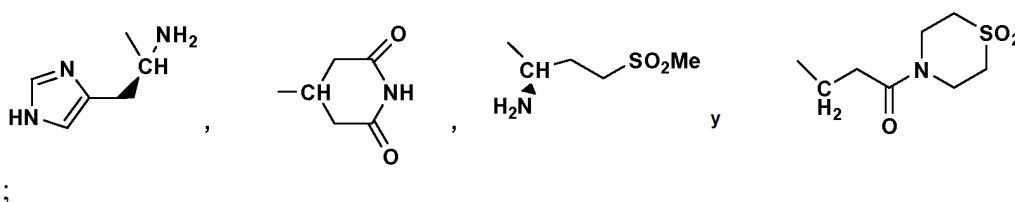
20

R_c = alquilo C₁₋₆, NR₂R₂, -COOR₃;

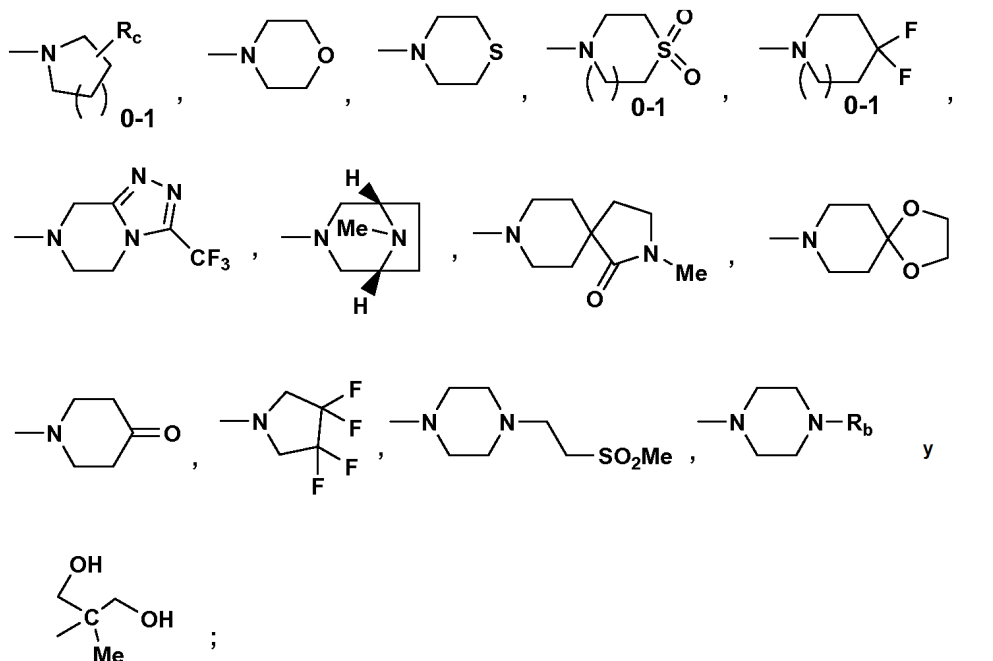
R₈ y R₉ son seleccionados independientemente del grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -alquilo sustituido C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-heteroarilo, -alquil C₁₋₆- heteroarilo sustituido, -alquil C₁₋₆-NR₂R₂, -alquil C₁₋₆-CONR₂R₂, -alquil C₁₋₆-Q₁, cicloalquilo-Q₁,

25

o R₈ y R₉ pueden también ser seleccionados independientemente del grupo de



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

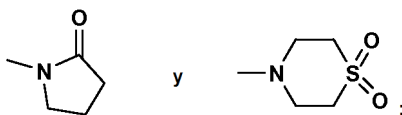


5

y R₁₁ y R₁₂ son seleccionados independientemente del grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, y -alquil C₁₋₆-alquilo sustituido;

10

o R₁₁ y R₁₂ son tomados junto con el N adyacente para formar un ciclo seleccionado del grupo de

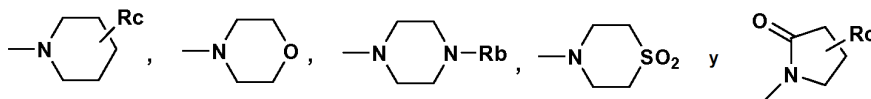


y

15 R₁₃ se selecciona del grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-alquilo sustituido, y -alquilo C₁₋₆ NR₁₄R₁₅, en donde

R₁₄ y R₁₅ son seleccionados independientemente del grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, y -alquil C₁₋₆-alquilo sustituido, o R₁₄ y R₁₅ son tomados junto con el N adyacente para formar un ciclo seleccionado del grupo de

20



25

Los compuestos de la invención se usan para tratar mamíferos infectados con un virus, especialmente en donde tal virus es VIH, que comprende administrar a tal mamífero una cantidad efectiva antiviral de un compuesto el cual se selecciona del grupo de compuestos de Fórmulas I, II, III anteriores, y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Opcionalmente, el compuesto de las Fórmulas I, II, y/o III puede ser administrado en combinación con una cantidad efectiva antiviral de otro agente de tratamiento del SIDA seleccionado del grupo que consiste en: (a) un agente antiviral del SIDA; (b) un agente anti-infectivo; (c) un inmunomodulador; y (d) otros inhibidores de entrada del VIH.

30

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

35

En otra modalidad de la invención se proporciona uno o más métodos para elaborar los compuestos de Fórmulas I, II, y III.

También proporcionados en la presente están compuestos útiles en la elaboración de los Compuestos de Fórmulas I, II, y III.

La presente invención se dirige a estos, así como también otros fines importantes, posteriormente descritos.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

A menos que se exponga específicamente de otro modo en otra parte en la solicitud, uno o más de los siguientes términos pueden ser usados en la presente, y deben tener los siguientes significados:

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

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

"Fluoroalquilo C₁₋₄" se refiere a alquilo C₁₋₄ F-sustituido en donde al menos un átomo de H está sustituido con un átomo de F, y cada átomo de H puede ser independientemente sustituido por un átomo de F;

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

Un grupo "arilo" o "Ar" se refiere a todos los grupos policíclicos de anillo fusionado o monocíclico de carbono (es decir, los anillos los cuales portan pares adyacentes de átomos de carbono) que tienen un sistema de electrón- π completamente conjugado. Ejemplos, sin limitación de grupos arilo son fenilo, naftalenilo y antraceno. El grupo arilo puede ser sustituido o insustituido. Cuando el(los) grupo(s) sustituido es preferiblemente uno o más seleccionado de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxilo, tiohidroxilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxilo, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino y $-NR^xR^y$, en donde R^x y R^y son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, carbonilo, C-carboxi, sulfonilo, trihalometilo, y, combinado, un anillo heteroalíclico de cinco o seis miembros.

Como se usa en la presente, un grupo "heteroarilo" se refiere a un grupo de anillo monocíclico o fusionado (es decir, anillos los cuales portan un par adyacente de átomos) que tiene en el(los) anillo(s) uno o más átomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y, además, que tiene un sistema de electrón- π completamente conjugado. A menos que se indique de otro modo, el grupo heteroarilo puede ser unido a ya sea un átomo de carbono o nitrógeno dentro del grupo heteroarilo. Se debe notar que el término heteroarilo está propuesto para abarcar un N-óxido del heteroarilo precursor si tal N-óxido es químicamente factible como se conoce en la técnica. Ejemplos, sin limitación, de grupos heteroarilo son furilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piranilo, tetrahidropiranilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, carbazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indolilo, isoindolilo, pirazinilo, diazinilo, pirazina, triazinilo, tetrazinilo, y tetrazolilo. Cuando es sustituido el(los) grupo(s) sustituido(s) es(son) preferiblemente uno o más seleccionados de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxilo, tioalcoxi, tiohidroxilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxilo, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino, y $-NR^xR^y$, en donde R^x y R^y son como se definen anteriormente.

Como se usa en la presente, un grupo "heteroalíclico" se refiere a un grupo de anillo monocíclico o fusionado que tiene en el(los) anillo(s) uno o más átomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos son seleccionados de aquellos los cuales proporcionan arreglos estables de enlaces y no están propuestos para abarcar sistemas los cuales podrían no existir. Los anillos también pueden tener uno o más enlaces dobles. Sin embargo, los anillos no tienen un sistema de electrón- π completamente conjugado. Ejemplos, sin limitación, de grupos heteroalíclicos son azetidino, piperidilo, piperazino, imidazolinilo, tiazolidinilo, 3-pirrolidin-1-ilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y tetrahidropiranilo. Cuando es sustituido el(los) grupo(s) sustituido(s) es(son) preferiblemente uno o más seleccionados de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxilo, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxilo, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamiloxi, N-tiocarbamiloxi, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfonilo, sulfonamido, trihalometansulfonamido, trihalometansulfonilo, sililo, guanilo, guanidino, ureido, fosfonilo, amino y $-NR^xR^y$, en donde R^x y R^y son como se definen anteriormente.

Un grupo "alquilo" se refiere a un hidrocarburo alifático saturado que incluye grupos de cadena ramificada y cadena

recta. Preferiblemente, el grupo alquilo tiene 1 hasta 20 átomos de carbono (siempre que sea un intervalo numérico; por ejemplo, "1-20", se declara en la presente, significa que el grupo, en este caso el grupo alquilo puede contener 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc. hasta y que incluye 20 átomos de carbono). Más preferiblemente, es un alquilo de tamaño medio que tiene 1 a 10 átomos de carbono. Muy preferiblemente, es un alquilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilo puede ser sustituido o insustituido. Cuando es sustituido, el(los) grupo(s) sustituyente(s) es(son) preferiblemente uno o más individualmente seleccionados de trihaloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxio, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxio, ciano, halo, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometansulfonamido, trihalometansulfonilo, y combinado, un anillo heteroalíclico de cinco o seis miembros.

Un grupo "cicloalquilo" se refiere a un grupo de anillo monocíclico o fusionado de carbono (es decir, anillos los cuales portan un par adyacente de átomos de carbono) en donde uno o más anillos no tienen un sistema de electrón-pi completamente conjugado. Ejemplos, sin limitación, de grupos cicloalquilo son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno, cicloheptano, ciclohepteno y adamantano. Un grupo cicloalquilo puede ser sustituido o insustituido. Cuando es sustituido, el(los) grupo(s) sustituyente(s) es(son) preferiblemente uno o más individualmente seleccionados de alquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxio, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxio, ciano, halo, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometansulfonamido, trihalometansulfonilo, sililo, amidino, guanidino, ureido, fosfonilo, amino y -NR^xR^y con R^x y R^y como se define anteriormente.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Un grupo "trihalometancarbonilo" se refiere a un grupo Z₃CC(=O)- con tal Z siendo un halógeno.

Un grupo "C-carboxi" se refiere a grupos -C(=O)O-R", con R" como se define en la presente.

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

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

5 Un grupo "trihalometilo" se refiere a un grupo $-CZ_3$, en donde Z es un grupo halógeno como se define en la presente.

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

10 Un grupo "trihalometansulfonamido" se refiere a un grupo $Z_3CS(=O)_2NR^x-$ con Z como se define anteriormente y R^x siendo H o alquilo (C₁₋₆).

Un grupo "sulfinilo" se refiere a un grupo $-S(=O)-R^"$, con R" siendo alquilo (C-6).

15 Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo $-S(=O)_2R^"$ con R" siendo alquilo (C-6).

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

Un grupo "N-Sulfonamido" se refiere a un grupo $R^*S(=O)_2NR^x-$, con R_x siendo H o alquilo (C₁₋₆).

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

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

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

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

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

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

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

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

40 Un grupo "ureido" se refiere a un grupo $-NR^xC(=O)NR^yR^{y2}$, con R^x , R^y , y R^{y2} siendo independientemente H o alquilo (C₁₋₆).

Un grupo "guanidino" se refiere a un grupo $-R^xNC(=N)NR^yR^{y2}$, con R^x , R^y , y R^{y2} siendo independientemente H o alquilo (C₁₋₆).

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

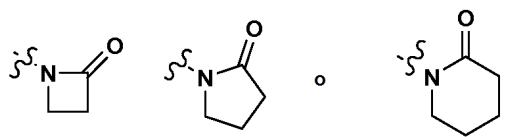
Un grupo "ciano" se refiere a un grupo $-CN$.

50 Un grupo "sililo" se refiere a un $-Si(R^")_3$, con R" siendo alquilo (C₁₋₆) o fenilo.

Un grupo "fosfonilo" se refiere a un $P(=O)(OR^x)_2$ con R^x siendo alquilo (C₁₋₆).

55 Un grupo "hidrazino" se refiere a un grupo $-NR^xNR^yR^{y2}$, con R^x , R^y , y R^{y2} siendo independientemente H o alquilo (C₁₋₆).

Grupo "N-lactama cíclica de 4, 5 o 6 miembros" se refiere a



60

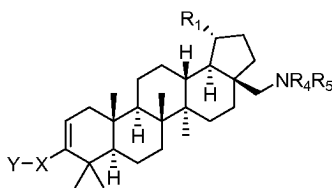
Dos grupos R adyacentes cualquiera pueden combinarse para formar un anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocíclico adicional fusionado al anillo que inicialmente porta aquellos grupos R.

Se conoce en la técnica que átomos de nitrógeno en los sistemas heteroarilo pueden estar "participando en un enlace doble de anillo heteroarilo", y esto se refiere a la forma de enlaces dobles en las dos estructuras tautoméricas las cuales comprenden grupos heteroarilo de cinco miembros en el anillo. Esto dicta si los nitrógenos pueden ser sustituidos como es bien entendido por químicos en la técnica. La descripción y reivindicaciones de la presente descripción se basan en los principios generales de conocimiento de enlaces químicos. Se entiende que las reivindicaciones no abarcan estructuras conocidas por ser inestables o no permiten existir con base en la literatura.

Sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de compuestos descritos en la presente están dentro del alcance de la invención. El término "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente y en las reivindicaciones está propuesto para incluir sales de adición de base no tóxicas. Sales adecuadas incluyen aquellas derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos tales como, sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido sulfínico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido sórbico, ácido acotínico, ácido salicílico, ácido ftálico, y similares. El término "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente también se pretende por incluir sales de grupos ácidos, tales como un carboxilato, con tales contraiones como amonio, sales de metal alcali, particularmente sodio o potasio, sales de metal alcalinotérreo, particularmente calcio o magnesio, y sales con bases orgánicas adecuadas tales como alquilaminas inferiores (metilamina, etilamina, ciclohexilamina, y similares) o con alquilaminas inferiores sustituidas (por ejemplo, alquilaminas hidroxiladas 1-sustituidas tales como dietanolamina, trietanolamina o tris(hidroximetil)-aminometano), o con bases tales como piperidina o morfolina.

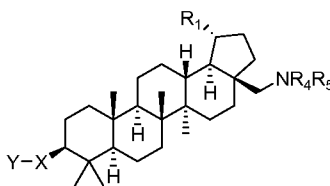
Como se expone anteriormente, la invención se dirige a un compuesto, que incluye sales del mismo farmacéuticamente aceptables, el cual se selecciona del grupo de:

un compuesto de fórmula I



Fórmula I

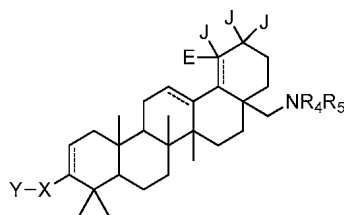
un compuesto de fórmula II



Fórmula II

y

un compuesto de fórmula III



Fórmula III

en donde R₁ es isopropenilo o isopropilo;

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

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

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

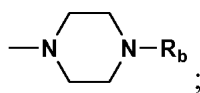
10 Y se selecciona del grupo de -COOR₂, -C(O)NR₂SO₂R₃, -C(O)NHSO₂NR₂R₂, -NR₂SO₂R₂, -SO₂NR₂R₂, -cicloalquil C₃₋₆-COOR₂, -alquenoil C₁₋₆-COOR₂, -alquinilo C₁₋₆-COOR₂, -alquil C₁₋₆-COOR₂, -NHC(O)(CH₂)_n-COOR₂, -SO₂NR₂C(O)R₂, -tetrazol, y -CONHOH, en donde n=1-6;

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

15 R₄ Se selecciona del grupo de H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -alquilo sustituido C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-heteroarilo, -heteroarilo alquilo sustituido C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-NR₆R₇, -alquil C₁₋₆-CONR₈R₉, -cicloalquil C₃₋₆-CONR₈R₉, -cicloalquil C₃₋₆-(CH₂)₁₋₃-NR₆R₇, -(CH₂)₁₋₃-cicloalquil C₃₋₆-NR₆R₇; -(CH₂)₁₋₃-cicloalquil C₃₋₆-(CH₂)₁₋₃-NR₆R₇; -alquil C₁₋₆-Q₁, cicloalquil C₃₋₆-Q₁, -COR₁₀, -SO₂R₃ y -SO₂NR₂R₂;

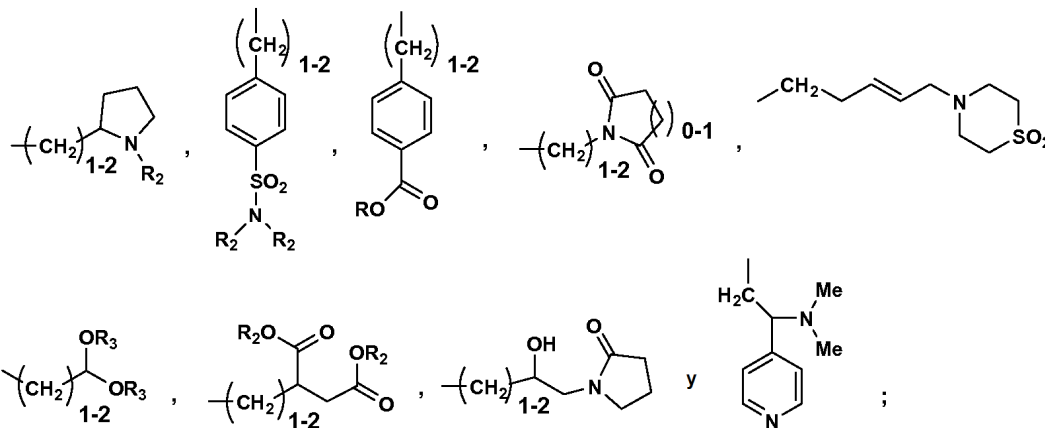
20 Q₁ = -hidroxi, -COOR₂, -halo, -SO₂R_a;

R_a= alquilo C₁₋₆, NR₂R₂,



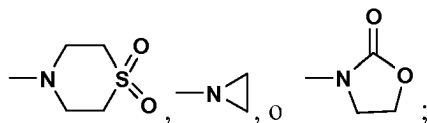
25 R_b= -H, -alquilo C₁₋₆, -COR₃, -SO₂R₃, -SONR₃R₃;

R₄ también puede ser seleccionado del grupo de:



30 R₅ se selecciona del grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -alquil C₁₋₆-alquilo sustituido, -COR₁₀, -SO₂R₃ y -SO₂NR₂R₂;

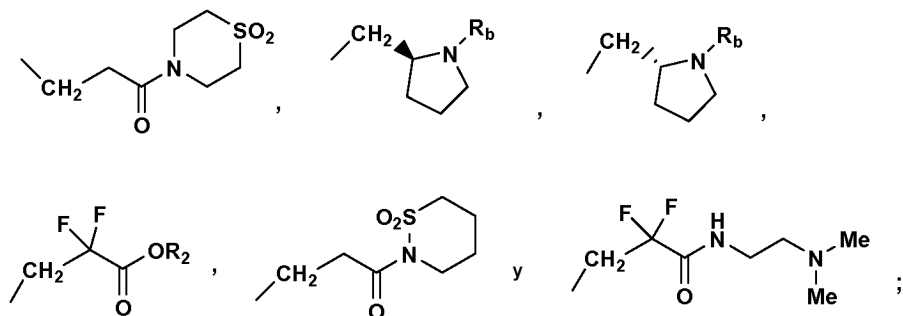
35 con la condición de que solamente uno de R₄ o R₅ puede ser seleccionado del grupo de -COR₁₀, -SO₂R₃ y -SO₂NR₂R₂; o R₄ y R₅ son tomados junto con el N adyacente para formar un ciclo tal como



40 R₁₀ se selecciona del grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-R₆R₇, -NR₁₁R₁₂, -OR₁₃-alquil C₁₋₆-Q₂, -cicloalquil C₃₋₆-Q₂, arilo-Q₂, en donde n =1-6,

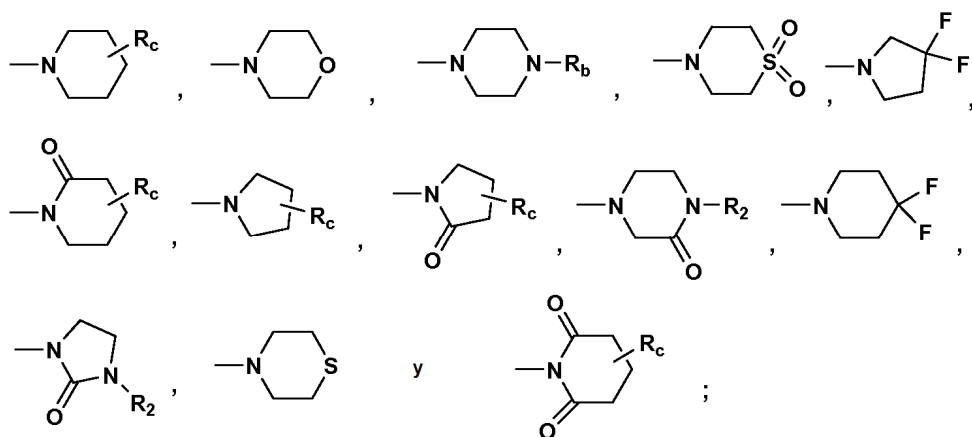
en donde Q₂ = hidroxilo, -COOR₂, -halo, SO₂R_a, -CONHSO₂R₃, -CONHSO₂NR₂R₂;

R₁₀ también puede ser seleccionado del grupo de:



5 R₆ y R₇ son seleccionados independientemente del grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo sustituido C₁₋₆, arilo, heteroarilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, y -alquil C₁₋₆-Q

o R₆ y R₇ son tomados junto con el N adyacente para formar un ciclo seleccionado del grupo de

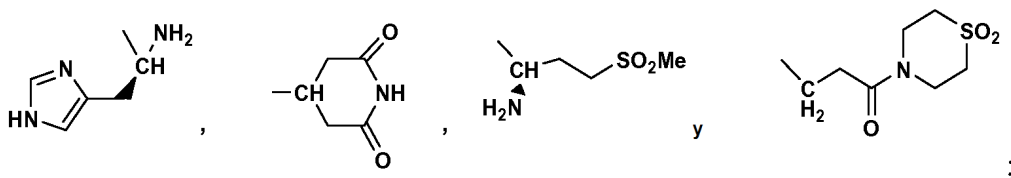


10

R_c = alquilo C₁₋₆, NR₂R₂, -COOR₃;

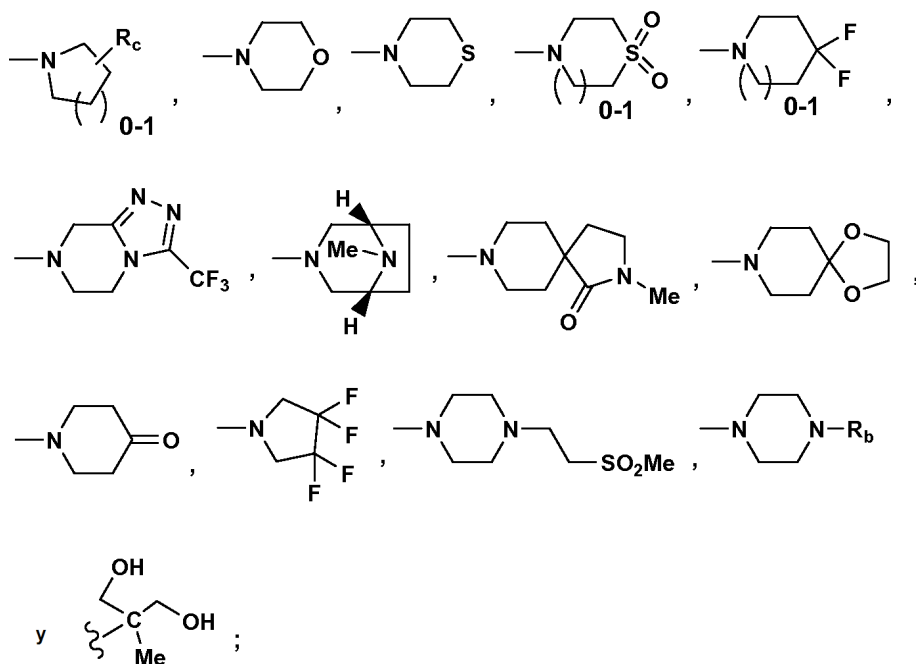
15 R₈ y R₉ son seleccionados independientemente del grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -alquilo sustituido C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-heteroarilo, -alquil C₁₋₆- heteroarilo sustituido, -alquil C₁₋₆-NR₂R₂, -alquil C₁₋₆-CONR₂R₂, -alquil C₁₋₆-Q₁, cicloalquil C₃₋₆-Q₁,

o R₈ y R₉ pueden también ser seleccionados independientemente del grupo de



20

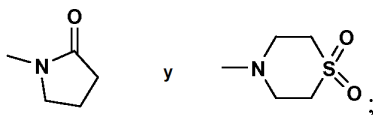
o R₈ y R₉ son tomados junto con el N adyacente para formar un ciclo seleccionado del grupo de:



y R₁₁ y R₁₂ son seleccionados independientemente del grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, y -alquil C₁₋₆-alquilo sustituido;

5

o R₁₁ y R₁₂ son tomados junto con el N adyacente para formar un ciclo seleccionado del grupo de

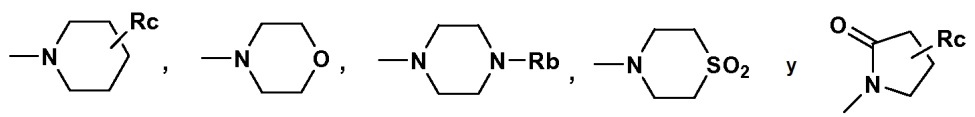


10 y

R₁₃ se selecciona del grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-alquilo sustituido, y -alquilo C₁₋₆ NR₁₄R₁₅, en donde

15

R₁₄ y R₁₅ son seleccionados independientemente del grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, y -alquil C₁₋₆-alquilo sustituido, o R₁₄ y R₁₅ son tomados junto con el N adyacente para formar un ciclo seleccionado del grupo de



20

Compuestos más preferidos incluyen aquellos los cuales están abarcados por la Fórmula I. De estos, aquellos en donde X es un anillo de fenilo son aún más preferidos. Aún más preferidos son compuestos de Fórmula I en donde X es un anillo de fenilo e Y está en la posición para.

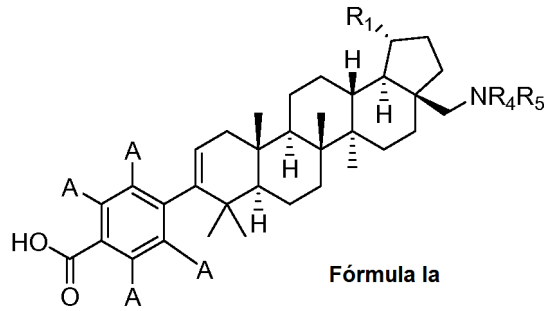
25

También preferidos son compuestos de Fórmula I en donde A es al menos un miembro seleccionado del grupo de -H, -OH, -halo, -alquilo C₁₋₃, y -alcoxi C₁₋₃, en donde -halo se selecciona del grupo de -Cl, -F y -Br, con -F siendo más preferido.

También preferidos son compuestos de Fórmula I en donde Y es -COOR₂, y más preferiblemente -COOH.

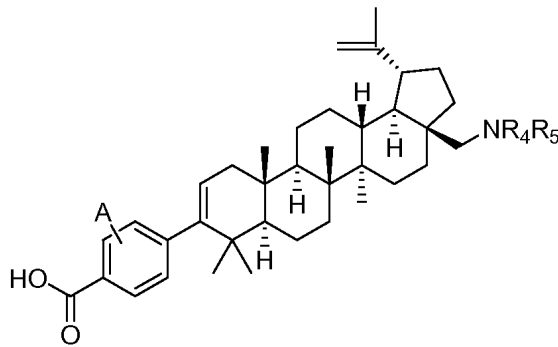
30

En otra modalidad preferida se proporciona un compuesto de fórmula la abajo en donde X es un anillo de fenilo e Y es -COOH en la posición para:

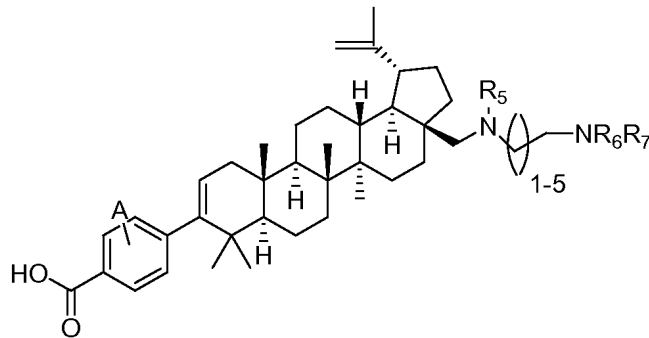


5 En esta modalidad, también se prefiere que A sea al menos un miembro seleccionado del grupo de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃. Es particularmente preferido que A sea al menos un miembro seleccionado del grupo de -H, -flúor, -cloro, -OH, -metilo y -metoxi.

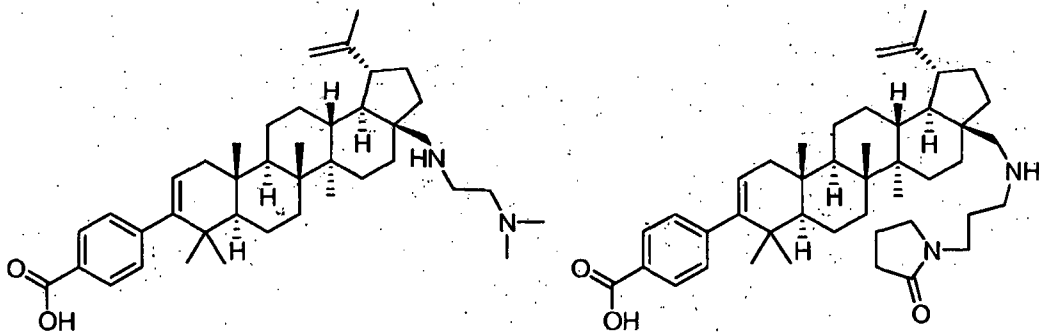
Otros compuestos los cuales son preferidos como parte de la invención incluyen los siguientes:



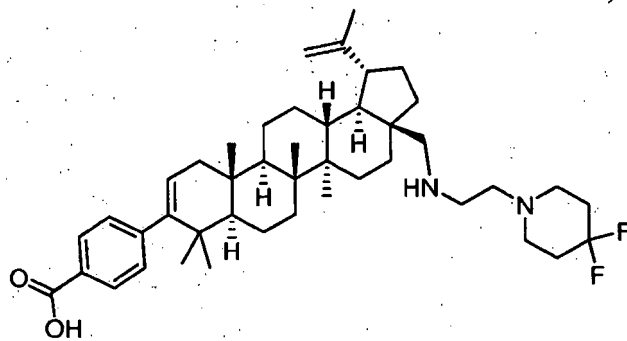
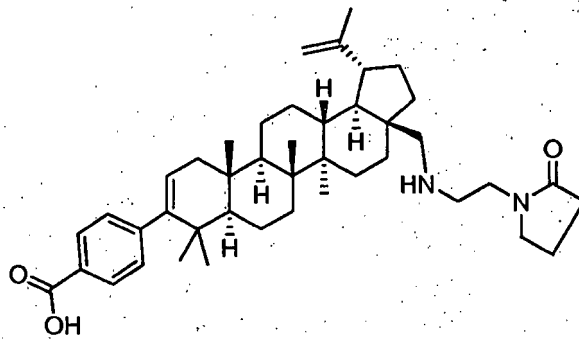
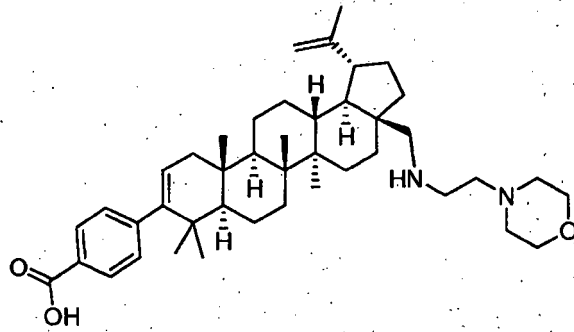
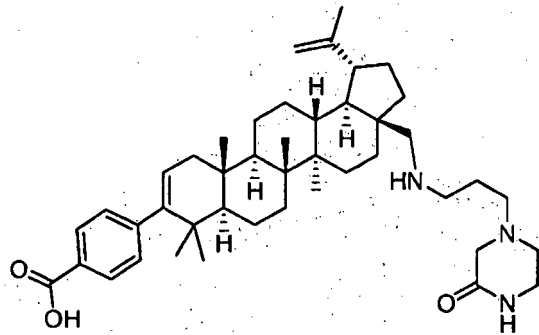
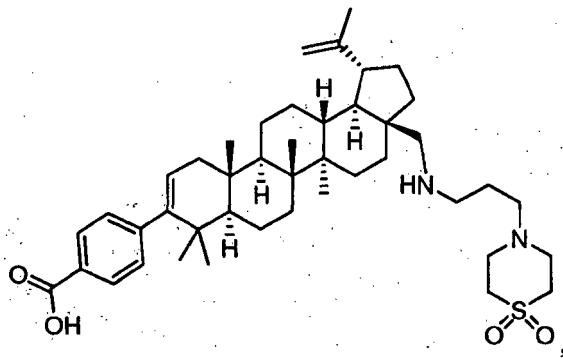
10 y

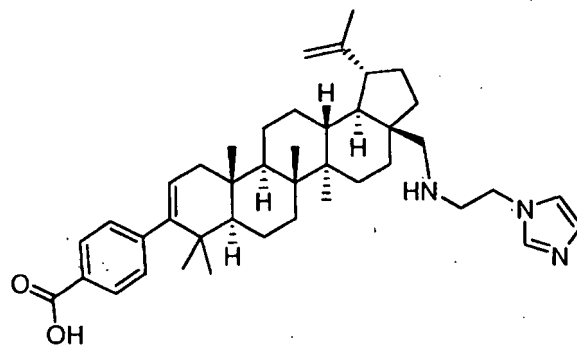
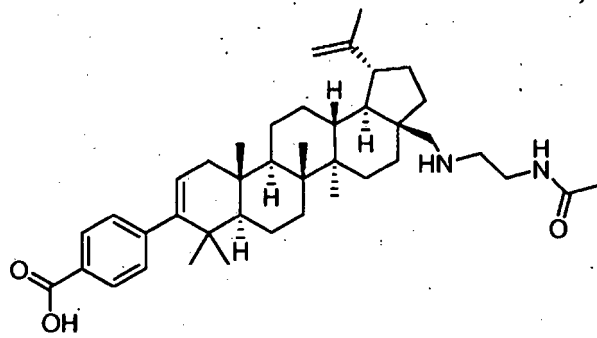
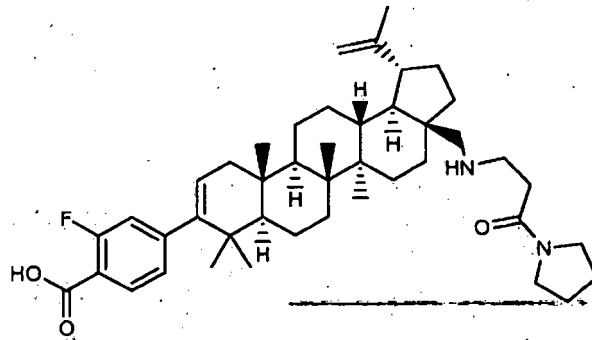
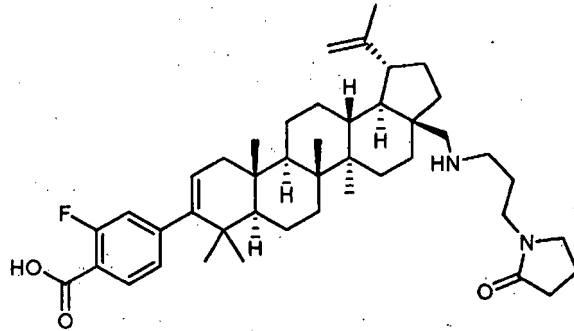
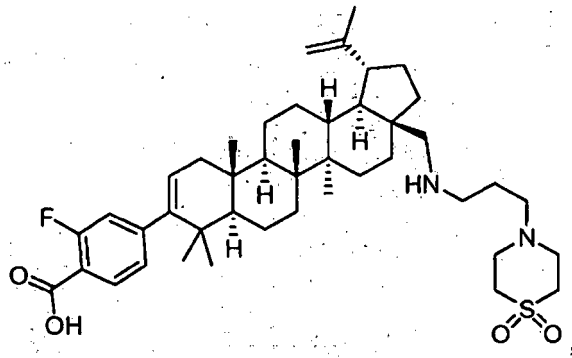


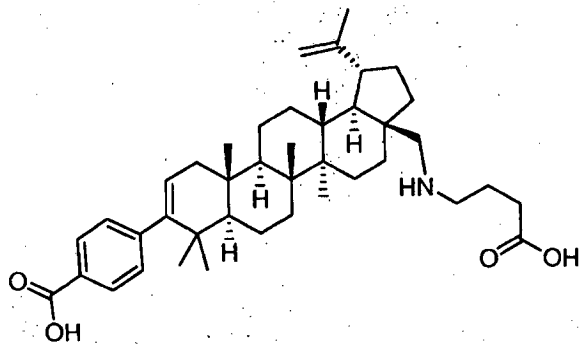
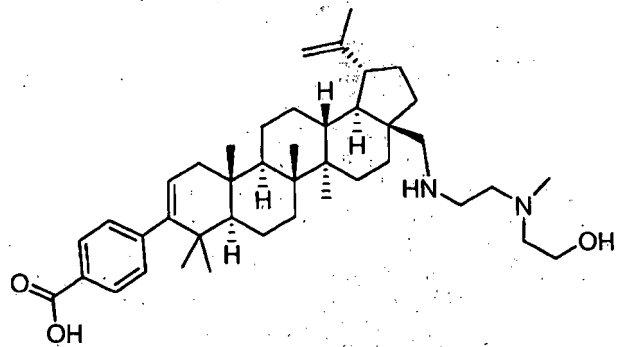
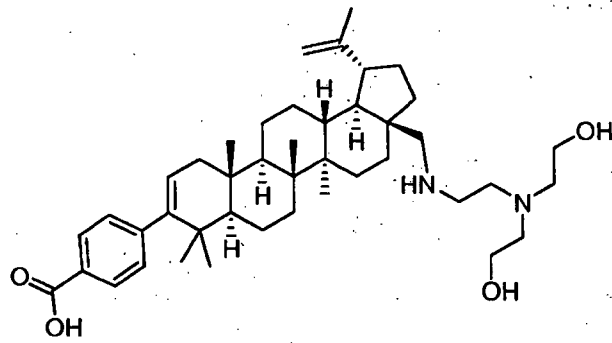
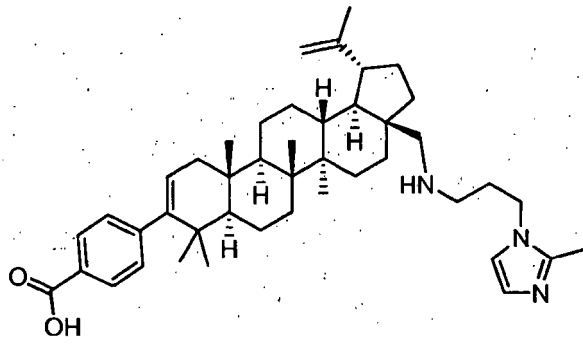
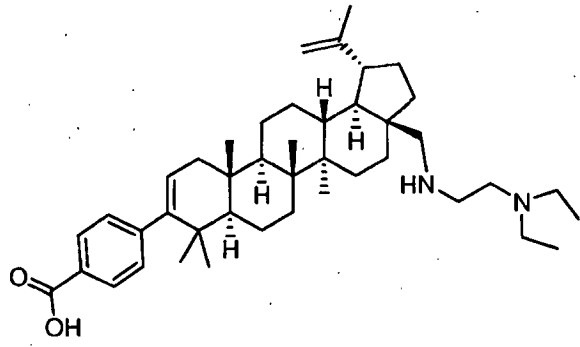
Compuestos aún más preferidos incluyen los siguientes:

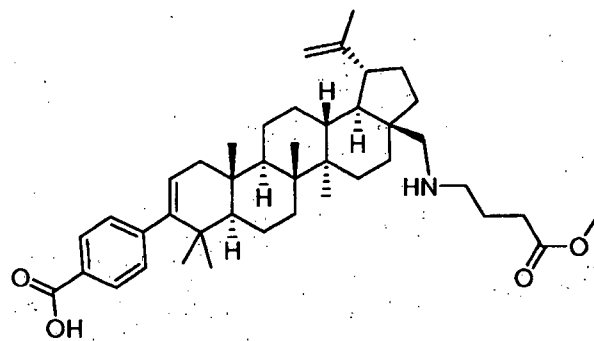
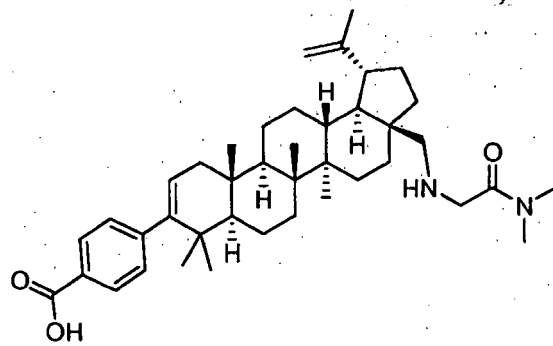
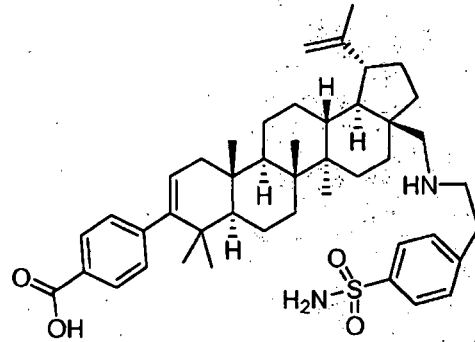
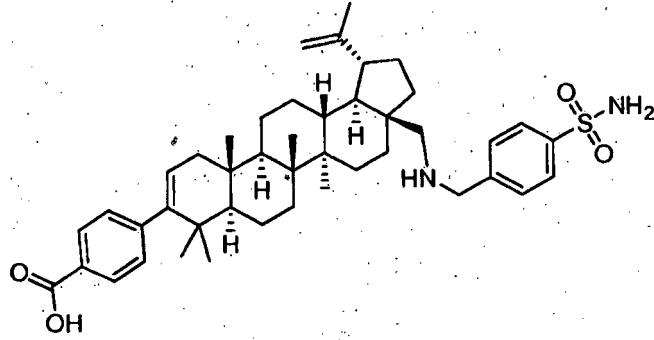
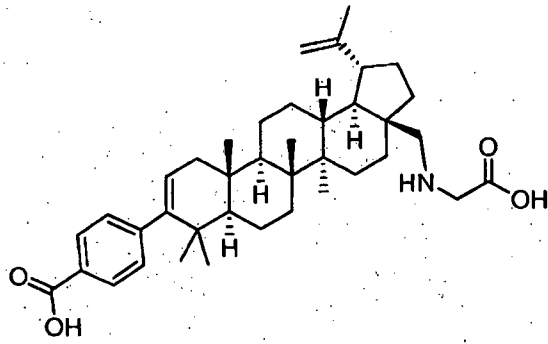


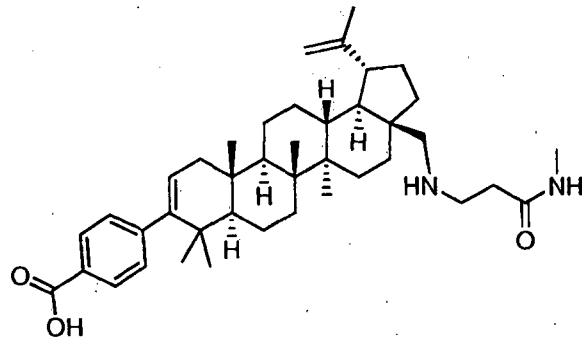
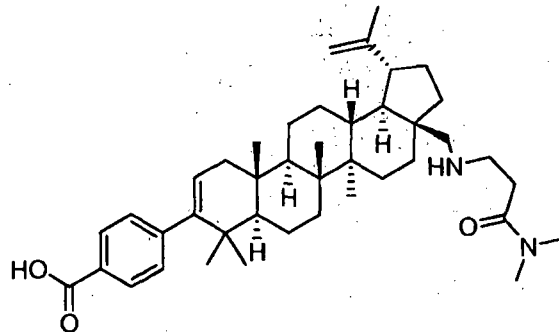
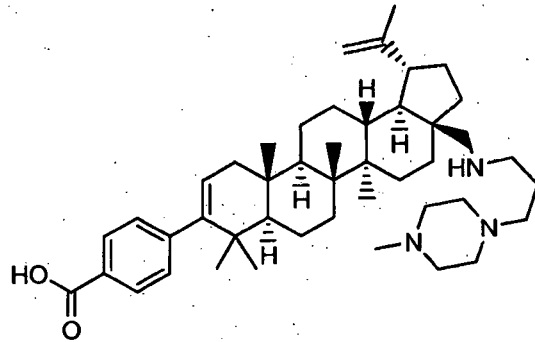
15



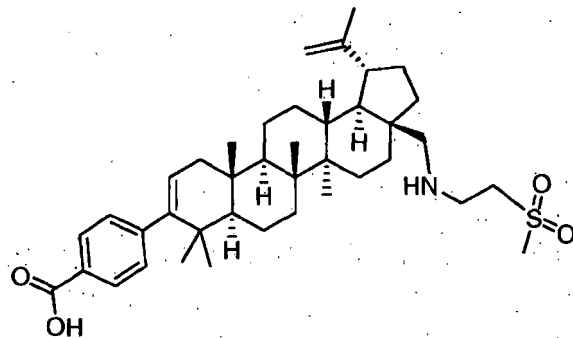








y



5

Los compuestos de la presente invención, de conformidad con todas las varias modalidades descritas anteriormente, pueden ser administrados oralmente, parenteralmente (que incluyen inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramuscular, inyección transdermal o técnicas de infusión), por atomización para inhalación, o rectalmente, y por otros medios, en formulaciones unitarias de dosificación que contienen vehículos, excipientes y diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos, disponibles para los expertos en la técnica. Uno o más adyuvantes también pueden ser incluidos.

De este modo, de conformidad con la presente invención, se proporciona además compuestos y una composición farmacéutica, para tratar infecciones virales tales como infección del VIH y SIDA. El tratamiento involucra administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una composición farmacéutica la cual contiene una cantidad efectiva

antiviral de uno o más de los compuestos de Fórmulas I, II, y/o III, junto con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Como se usa en la presente, el término "cantidad efectiva antiviral" significa la cantidad total de cada componente activo de la composición y método que es suficiente para mostrar un beneficio significativo en el paciente, es decir, inhibición, alivio o curación de condiciones agudas caracterizadas por la inhibición de la infección del VIH. Cuando se aplica a un ingrediente activo individual, administrado solo, el término se refiere a tal ingrediente solo. Cuando se aplica a una combinación, el término se refiere a cantidades combinadas de los ingredientes activos que resultan en el efecto terapéutico, sean administrados en combinación, serialmente o simultáneamente. Los términos "trata, tratan, tratamiento" como se usan en la presente y en las reivindicaciones significan prevenir, aliviar o curar enfermedades asociadas con la infección del VIH.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en la forma de suspensiones o tabletas administrables oralmente; así como también atomizadores nasales, preparaciones inyectables estériles, por ejemplo, como suspensiones o supositorios acuosos u oleaginosos inyectables estériles. Vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables pueden ser utilizados en las composiciones farmacéuticas, y son aquellos utilizados en la técnica de preparaciones farmacéuticas.

Cuando se administran oralmente como una suspensión, estas composiciones son preparadas de conformidad con técnicas normalmente conocidas en el arte de formulación farmacéutica y pueden contener celulosa microcristalina para impartir volumen, ácido algínico o alginato de sodio como un agente de suspensión, metilcelulosa como un mejorador de la viscosidad, y agentes endulzantes/saborizantes conocidos en la técnica. Como tabletas de liberación inmediata, estas composiciones pueden contener celulosa microcristalina, fosfato dicálcio, almidón, estearato de magnesio y lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extendedores, desintegrantes, diluyentes, y lubricantes conocidos en la técnica.

Las suspensiones o soluciones inyectables pueden ser formuladas de conformidad con la técnica conocida, usando diluyentes o solventes parenteralmente aceptables, no tóxicos, tales como manitol, 1,3-butandiol, agua, solución Ringer o solución isotónica de cloruro de sodio, o agentes dispersantes o humectantes y de suspensión adecuados, tales como aceites estériles, blandos, fijos, que incluyen mono o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, que incluyen ácido oleico.

Los compuestos expuestos en la presente pueden ser administrados oralmente a humanos en un intervalo de dosificación de aproximadamente 1 a 100 mg/kg de peso corporal en dosis divididas, usualmente durante un periodo extendido, tal como días, semanas, meses o aún años. Un intervalo de dosificación preferido es aproximadamente 1 a 10 mg/kg de peso corporal en dosis divididas. Otro intervalo de dosificación preferido es aproximadamente 1 a 20 mg/kg de peso corporal en dosis divididas. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico y frecuencia de dosificación para un paciente particular pueden ser variados y dependerán de varios factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción de tal compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármaco, la severidad de la condición particular, y la terapia que sufre el hospedero.

También contemplado en la presente están combinaciones de los compuestos de Fórmulas I, II, y/o III expuestos en la presente, junto con uno o más de otros agentes útiles en el tratamiento de SIDA. Por ejemplo, los compuestos de esta descripción pueden ser efectivamente administrados, siempre a periodos de pre-exposición y/o post-exposición, en combinación con cantidades efectivas de los antivirales del SIDA, inmunomoduladores, antiinfectivos o vacunas, tales como aquellos en la siguiente tabla no limitante:

ANTIVIRALES

<i>Nombre del Fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
097	Hoechst/Bayer	Infección del VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (RT))
Amprenavir 141 W94 GW 141	Glaxo Wellcome	Infección del VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Abacavir (1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	Infección del VIH, SIDA, ARC (inhibidor de RT)
Acemanano	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
Aciclovir AD-439	Burroughs Wellcome	Infección del VIH, SIDA, ARC
AD-519	Tanox Biosystems	Infección del VIH, SIDA, ARC
Adefovir dipivoxil AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Ángeles, CA)	Infección del VIH, ARC, PGL, VIH positivo, SIDA

ES 2 552 512 T3

Interferón alfa	Glaxo Wellcome	Sarcoma Kaposi, VIH en combinación con/Retroviral
Ansamicina LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
Anticuerpo el cual neutraliza el pH lábil alfa aberrante de interferón	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	SIDA, ARC
AR177 Beta-fluoro-ddA	Aronex Pharm Nat'l Cancer Institute	Infección del VIH, SIDA, ARC Enfermedades asociadas con SIDA
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/Novartis	Infección del VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
CI-1012	Warner-Lambert	infección del VIH-1
Cidofovir	Gilead Science	retinitis del CMV
Sulfato de curdlan	AJI Pharma USA	Infección del VIH
globina inmune de citomegalovirus	MedImmune	retinitis del CMV
Citoveno	Syntex	Amenaza ligera
Ganciclovir		CMV CMV periférico retinitis
Darunavir	Tibotec- J & J	Infección del VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Delaviridina	Pharmacia-Upjohn	Infección del VIH, SIDA, ARC (inhibidor de RT)
Sulfato de dextrano	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japón)	SIDA, ARC, VIH positivo asintomático
ddC	Hoffmann-La Roche	Infección del VIH, SIDA, ARC,
didesoxicidina		
ddl	Bristol-Myers Squibb	Infección del VIH, SIDA, ARC; combinación con AZT/d4T
didesoxiinosina		
DMP-450	AVID (Camden, NJ)	Infección del VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Efavirenz (DMP 266, Sustiva®) (-)-6-Cloro-4-(S)-ciclopropiletinil-4(S)- trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-3,1- benzoxazin-2-ona, ESTOCRINO	Bristol Myers Squibb	Infección del VIH, SIDA, ARC, (inhibidor de RT no nucleósido)
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infección del VIH
Etravirina	Tibotec/J & J	Infección del VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido)
Famciclovir GS 840	Smith Kline Gilead	herpes zoster, herpes simple Infección del VIH, SIDA, ARC (inhibidor de transcriptasa inversa)

ES 2 552 512 T3

HBY097	Hoechst Marion Roussel	Infección del VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de transcriptasa inversa)
Hipericina	VIMRx Pharm.	Infección del VIH, SIDA, ARC
Interferón beta humano recombinante	Triton Biosciences (Alameda, CA)	SIDA, sarcoma Kaposi, ARC
Interferón alfa-n3	Interferon Sciences	ARC, SIDA
Indinavir	Merck	Infección del VIH, SIDA, ARC, VIH positivo asintomático, también en combinación con AZT/ddI/ddC
ISIS 2922 KNI-272 Lamivudina, 3TC	ISIS Pharmaceuticals Nat'l Cancer Institute Glaxo Wellcome	retinitis del CMV enfermedades asociadas con VIH Infección del VIH, SIDA, ARC (inhibidor de transcriptasa inversa); también con AZT
Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	Infecciones del CMV
Nelfinavir	Agouron Pharmaceuticals	Infección del VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Nevirapina	Boehringer Ingelheim	Infección del VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	Inhibidor del VIH
Secuencia de octapéptido del péptido T Fosfonoformiato trisódico	Peninsula Labs (Belmont, CA) Astra Pharm Products, Inc.	SIDA Retinitis de CMV, infección del VIH, otras infecciones del CMV
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	Infección del VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Probucol	Vyrex	Infección del VIH, SIDA
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, Tx)	Infección del VIH, SIDA, ARC
Ritonavir	Abbott	Infección del VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Saquinavir	Hoffmann-LaRoche	Infección del VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Estavudina; d4T dideshidrodesoxi- timidina	Bristol-Myers Squibb	Infección del VIH, SIDA, ARC
Tipranavir	Boehringer Ingelheim	Infección del VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Valaciclovir	Glaxo Wellcome	Infecciones genitales del HSV y CMV,
Virazol Ribavirina VX-478 Zalcitabina	Viratec/ICN (Costa Mesa, CA) Vertex Hoffmann-LaRoche	VIH positivo asintomático, LAS, ARC Infección del VIH, SIDA, ARC Infección del VIH, SIDA, ARC con AZT
Zidovudina; AZT	Glaxo Wellcome	Infección del VIH, SIDA, ARC, sarcoma Kaposi, en combinación con otras terapias
Sal de fumarato de Tenofovir disoproxil, (Viread®) Emtriva® (Emtricitabina)(FTC)	Gilead Gilead	Infección del VIH, SIDA, (inhibidor de transcriptasa inversa) Infección del VIH, SIDA, (inhibidor de transcriptasa inv.)
Combivir®	GSK	Infección del VIH, SIDA, (inhibidor de transcriptasa inv.)
Succinato de abacavir (o Ziagen®)	GSK	Infección del VIH, SIDA, (inhibidor de transcriptasa inv.)
Reyataz® (o atazanavir)	Bristol-Myers Squibb	Infección del VIH SIDA, inhibidor de proteasa

ES 2 552 512 T3

Fuzeon® (Enfuvirtido o T-20)	Roche/Trimeris	Infección del VIH, SIDA, inhibidor de Fusión viral
Lexiva® (o Fosamprenavir de calcio)	GSK/Vertex	Infección del VIH, SIDA, inhibidor de proteasa viral
Selzentry	Pfizer	Infección de VIH, SIDA, antagonista de CCR5, en desarrollo)
Maraviroc; (UK 427857)	GSK	Infección del VIH SIDA; (combinación de tres fármacos)
Trizivir®	Schering-Plough	Infección del VIH SIDA, (antagonista del CCR5, en desarrollo)
Sch-417690 (vicriviroc)	Takeda	Infección del VIH SIDA, (antagonista del CCR5, en desarrollo)
TAK-652	GSK/ONO	Infección del VIH SIDA, (antagonista del CCR, en desarrollo)
GSK 873140 (ONO-4128)	Merk	Infección del VIH SIDA
Raltegravir MK-0518 Inhibidor de Integrasa	Gilead	Combinación de sal de disoproxil fumarato de Tenofovir (Veread®) y Emtriva® (Emtricitabina)
Truvada®	Gilead/Japan Tobacco	Infección del VIH SIDA en desarrollo
Elvitegravir GS917/JTK-303 Inhibidor de Integrasa	Gilead/Bristol-Myers Squibb	Combinación de sal de disoproxil fumarato de Tenofovir (Veread®), Emtriva®(Emtricitabina) y Sustiva® (Efavirenz)
Triple combinación de fármaco Atripla®	Oncolys Biopharma BMS	Infección del VIH SIDA en desarrollo
Festinavir®	Chimerix	Infección del VIH SIDA
4'-etnil-d4T	GSK	Infección del VIH SIDA
CMX-157		
Conjugado lípido de nucleótido tenofovir		
Inhibidor de integrasa de GSK 1349575		

INMUNOMODULADORES

<i>Nombre del Fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
AS-101	Wyeth-Ayerst	SIDA
Bropirimina	Pharmacia Upjohn	SIDA avanzado
Acemannan	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	SIDA, ARC
CL246,738	Wyeth Lederle Labs	SIDA, Sarcoma Kaposi
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	Bloques de fusión de VIH con células CD4+
Gamma Interferón	Genentech	ARC, en combinación con/TNF (factor necrosis del tumor)
Factor de estimulación de la colonia de macrófagos del granulocito	Genetics Institute Sandoz	SIDA
Factor de estimulación de la colonia de macrófagos del granulocito	Hoechst-Roussel Immunex	SIDA
Factor de estimulación de la colonia de macrófagos del granulocito	Schering-Plough	SIDA, combinación con/AZT
Partícula Nuclear del VIH	Rorer	VIH seropositivo
Inmunoestimulante	Cetus	SIDA, en combinación con/AZT,
Interleucina-2	Hoffman-LaRoche	SIDA, ARC, VIH, en combinación con/AZT
IL-2	Immunex	
Interleucina-2		
IL-2		
Interleucina-2 IL-2 (aldeslukin)	Chiron	SIDA, incremento en conteo de células DC4+
Globulina Inmune Intravenosa (humana)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	SIDA pediátrico, en combinación con/AZT
IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	SIDA, sarcoma Kaposi, ARC, PGL

ES 2 552 512 T3

IMREG-2	Imreg (New Orelans, LA)	SIDA, sarcoma Kaposi, ARC, PGL
Ditio carbamato de imutiol dietílico	Merieux Institute	SIDA, ARC
Interferón alfa-2	Schering Ploug	Sarcoma kaposi con/AZT, SIDA
Metionina-Encefalina	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	SIDA, ARC
Muramil-Tripéptido	Ciba-Giegy Corp.	sarcoma Kaposi
MTP-PE		
Factor de estimulación de la colonia del granulocito	Amgen	SIDA, en combinación con/AZT
Remune	Immune Response Corp.	Inmunoterapéutico
CD4 humana soluble recombinante rCD4	Genentech	SIDA, ARC
híbridos de rCD-IgG		SIDA, ARC
CD4 Humano soluble recombinante	Biogen	SIDA, ARC
Alfa 2a Interferón	Hoffman-La Roche	Sarcoma Kaposi, SIDA, ARC, en combinación con/AZT
SK&F106528	Smith Kline	Infección del VIH
T4 soluble		
Timopentina	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	Infección del VIH
Factor Necrosis del Tumor; TNF	Genentech	ARC, en combinación con/gama interferón

ANTI-INFECTIVOS

<i>Nombre del Fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicaciones</i>
Clindamicina con primaquina	Pharmacia Upjohn	PCP
Fluconazol Pasilla de Nystatina en Pastilla	Pfizer Squibb Corp.	Meningitis criptococal, candidiasis Prevención de candidiasis oral
Ornidil Eflornitina Isetionato de pentamidina (IM&IV)	Merrell Dow LyphoMed (Rosemont, IL)	PCP Tratamiento de PCP
Trimetoprim Trimetoprim/sulfa Piritrexim	Burroughs Wellcome	Antibacteriano Antibacteriano tratamiento de PCP
Isetionato de pentamidina para inhalación	Fisons Corporation	Profilaxis de PCP
Espiramicina	Rhone-Poulenc diarrhea	Critosporidial
Intraconazol-R51211	Jansen-Pharm.	Histoplasmosis; meningitis criptococal
Trimetrexato	Warner-Lambert	PCP
Daunorubicina	NeXstar, Sequus	Sarcoma Kaposi
Eritropoyetina humana recombinante	Ortho Pharm.Corp	Anemia severa asociada con terapia de AZT
Hormona de crecimiento humano recombinante	Serono	Desgaste relacionado con SIDA, caquexia

Acetato de gemestrol	Bristol-Myers Squibb	Tratamiento de anorexia asociada con SIDA
Testosterona	Alza, Smith Kline	Desgaste relacionado con SIDA
Nutrición entérica total	Norwich Eaton Pharmaceuticals	diarrea y mala absorción relacionada con SIDA

Adicionalmente, los compuestos de la descripción expuestos en la presente pueden ser usados en combinación con inhibidores de entrada del VIH. Ejemplos de tales inhibidores de entrada del VIH se discuten en DRUGS OF THE FUTURE 1999, 24(12), pp. 1355-1362; CELL, Vol. 9, pp. 243-246, Oct. 29, 1999; y DRUG DISCOVERY TODAY, Vol. 5, No. 5, Mayo 2000, pp. 183-194 e *Inhibitors of the entry of VIH into host cells*. Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F. Current Opinion in Drug Discovery & Development (2003), 6(4), 451-461. Específicamente los compuestos pueden ser utilizados en combinación con inhibidores de unión, inhibidores de fusión, y antagonistas del receptor de quimiocina dirigidos a ya sea el correceptor CXCR4 o CCR5. Los inhibidores de unión del VIH también son expuestos en los documentos US 7,354,924 y US 2005/0209246.

Se entenderá que el alcance de las combinaciones de los compuestos de esta solicitud con antivirales del SIDA, inmunomoduladores, anti-infectivos, inhibidores de entrada del VIH o vacunas no está limitado a la lista en la Tabla anterior sino incluye, en principio, cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para el tratamiento de SIDA.

Combinaciones preferidas son tratamientos alternativos o simultáneos con un compuesto de la presente descripción y un inhibidor de proteasa del VIH y/o un inhibidor de nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH. Un cuarto componente opcional en la combinación es un inhibidor de nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, tal como AZT, 3TC, ddC o ddl. Un inhibidor preferido de proteasa del VIH es Reyataz® (ingrediente activo Atazanavir). Normalmente una dosis de 300 a 600 mg se administra una vez al día. Este puede ser co-administrado con una dosis baja de Ritonavir (50 a 500 mg). Otro inhibidor preferido de proteasa del VIH es Kaletra®. Otro inhibidor útil de proteasa del VIH es indinavir, el cual es la sal de sulfato de etanolato de N-(2(R)-hidroxi-1-(S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-4-(S)-hidroxi-5-(1-(4-(3-piridil-metil)-2(S)-N'-(t-butilcarboxamido)-piperazinil))-pentanamida, y es sintetizado de conformidad con el documento U.S. 5,413,999. El indinavir es en general administrado a una dosificación de 800 mg tres veces al día. Otros inhibidores de proteasa preferidos son nelfinavir y ritonavir. Otro inhibidor preferido de proteasa del VIH es saquinavir el cual es administrado a una dosificación de 600 o 1200 mg tid. Inhibidores no nucleósidos preferidos de transcriptasa inversa del VIH incluyen efavirenz. Estas combinaciones pueden tener efectos inesperados en la limitación de la dispersión y grado de infección del VIH. Combinaciones preferidas incluyen aquellas con los siguientes (1) indinavir con efavirenz, y, opcionalmente, AZT y/o 3TC y/o ddl y/o ddC; (2) indinavir, y cualquiera de AZT y/o ddl y/o ddC y/o 3TC, en particular, indinavir y AZT y 3TC; (3) estavudina y 3TC y/o zidovudina; (4) sal de fumarato de disopropil tenofovir y emtricitabina.

En tales combinaciones el compuesto de la presente invención y otros agentes activos pueden ser administrados separadamente o en conjunto. Además, la administración de un miembro puede ser previa a, concurrente con, o subsecuente a la administración de otro(s) agente(s).

QUÍMICA GENERAL (MÉTODOS DE SÍNTESIS)

La presente invención comprende compuestos de Fórmulas I, II, y III, sus formulaciones farmacéuticas, y su uso en pacientes que sufren de o susceptibles a infección del VIH. Los compuestos de Fórmulas I, II, y III también incluyen sales de los mismos farmacéuticamente aceptables. Procedimientos generales para construir compuestos de Fórmulas I, II, y III e intermediarios útiles para su síntesis son descritos en los siguientes esquemas de reacción (después de las abreviaturas).

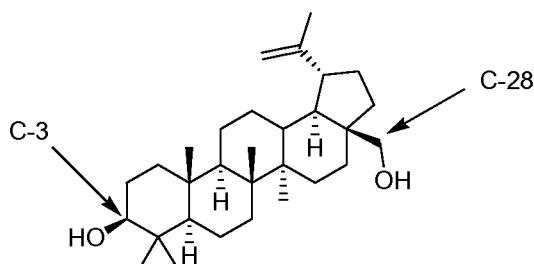
Abreviaturas

Una o más de las siguientes abreviaturas, la mayoría de las cuales son abreviaturas convencionales son bien conocidas para aquellos expertos en la técnica, pueden ser usadas a través de la descripción de la descripción y los ejemplos:

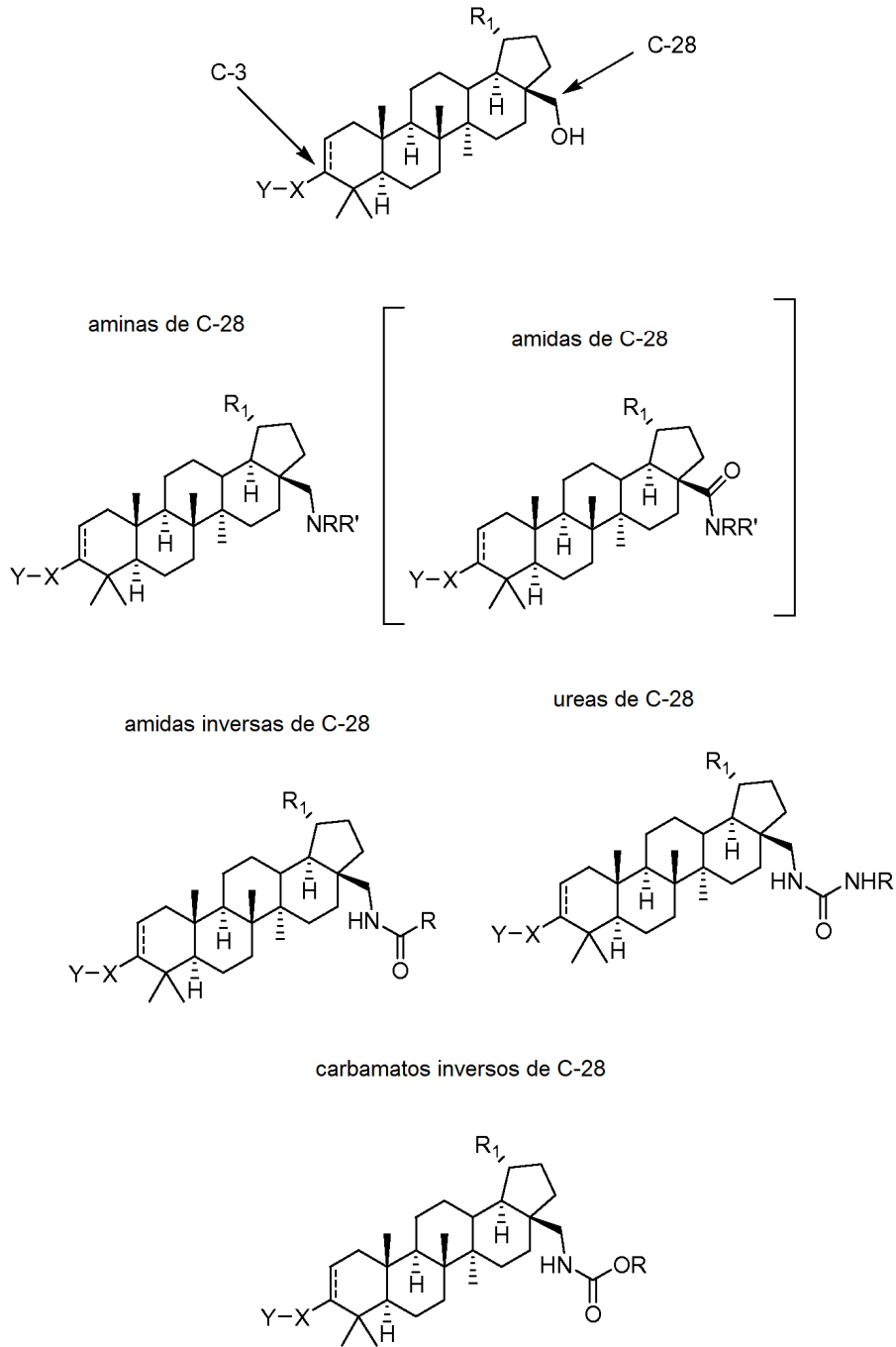
Bz₂O = anhídrido benzoico
TBTU = tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HATU = metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
DCE = dicloroetano
DCM = diclorometano
CDI = carbonil diimidazol
HPLC prep. = cromatografía líquida de alta resolución preparativa
ta = temperatura ambiente
DIPEA = diisopropiletilamina

DMAP = 4-dimetilaminopiridina
 DMSO = dimetilsulfóxido
 THF = tetrahidrofurano
 5 KHMDS = bis(trimetilsilil)amida de potasio
 min = minuto(s)
 h = hora(s)
 sat. = saturado
 TEA = trietilamina
 EtOAc = acetato de etilo
 10 TFA = ácido trifluoroacético
 PCC = clorocromato de piridinio
 TLC = cromatografía de capa delgada
 Tf₂NPh = (trifluorometilsulfonyl)metansulfonamida
 15 dioxano = 1,4-dioxano
 PG = grupo protector
 atm = atmósfera(s)
 mol = mol(s)
 mmol= milimol(s)
 20 mg = miligramo(s)
 µg = microgramo(s)
 µl = microlitro(s)
 µm= micrómetro(s)
 mm= milímetro(s)
 25 HOAc= ácido acético
 MeOH= metanol
 DMF= *N,N*-dimetilformamida
 TBAF= fluoruro de tetrabutilamonio

30 Los términos "C-3" y "C-28" se refieren a ciertas posiciones de un núcleo de triterpeno ya numerado de conformidad con las reglas del IUPAC (posiciones representadas abajo con respecto a un triterpeno:betulina ilustrativos):



35 La misma numeración se mantiene cuando se refiere a la serie del compuesto en los esquemas de reacción y descripciones generales de los métodos.



Preparación de Compuestos de Fórmulas I, II, y III Esquemas de Reacción de Química General:

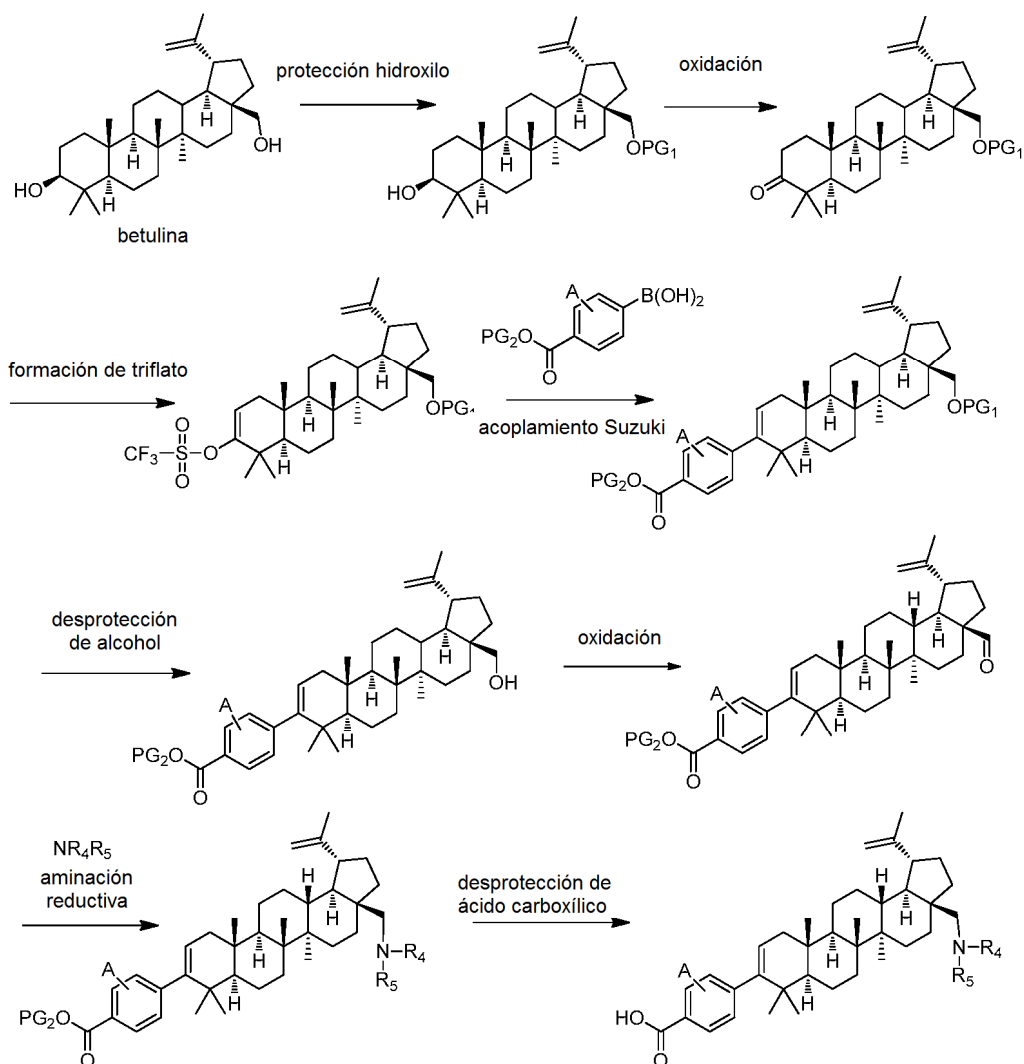
5

Preparación de Compuestos de Fórmulas I, II y III Esquemas de Reacción de Química General:

Los compuestos de Fórmula I pueden ser preparados de ácido betulínico y betulina comercialmente disponibles (Aldrich, otros) por química descrita en los siguientes esquemas de reacción. Los compuestos de Fórmula II y III son descritos posteriormente. Los esquemas de reacción general son expuestos como sigue:

10

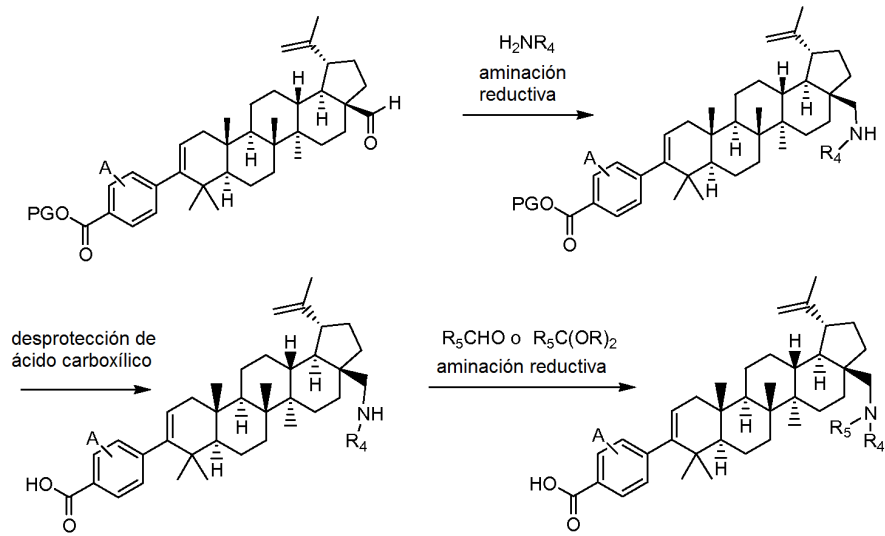
Esquema 1



- 5 El grupo hidroxilo en la posición C-28 de betulina puede ser protegido con un grupo protector hidroxilo adecuado. La oxidación estándar (es decir, PPC, Dess-Martin) del grupo hidroxilo C-3 produce la cetona C-3 la cual es entonces convertida en el triflato usando condiciones conocidas por aquellos expertos en la técnica. El acoplamiento cruzado catalizado por paladio con ácido borónico (acoplamiento Stille usando estanoanos pueden también ser usados) proporciona los derivados de betulina modificados de C-3 correspondientes. La desprotección del grupo hidroxilo en la posición C-28 seguida por oxidación bajo condiciones estándares (es decir, PPC) proporciona el aldehído correspondiente. La aminación reductiva estándar de este aldehído con aminas usando triacetoxiborohidruro de sodio (el cianoborohidruro de sodio también puede ser usado) seguida por desprotección del ácido carboxílico proporciona las aminas de C-28 deseadas.

15

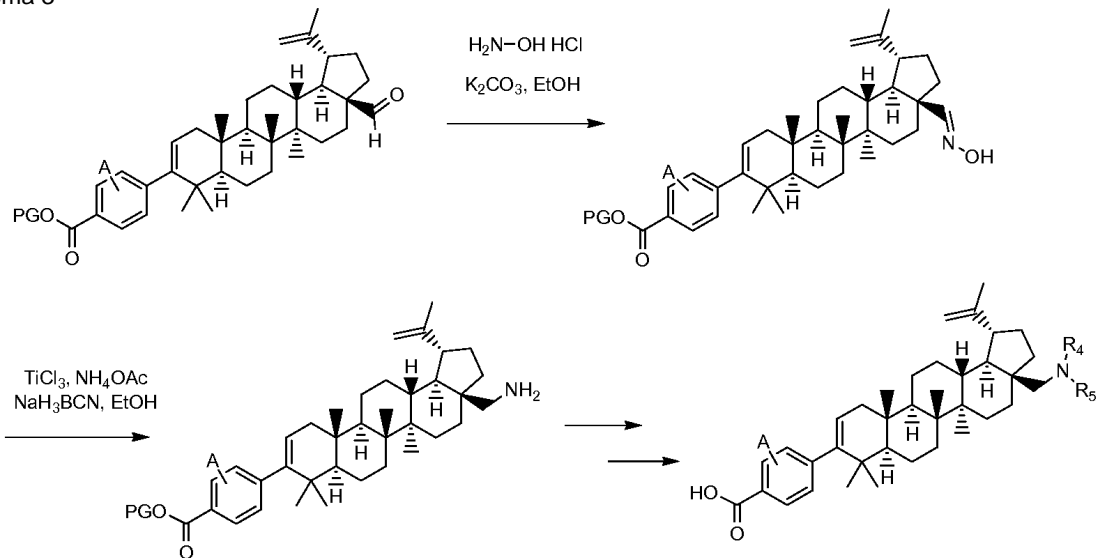
Esquema 2



- 5 Alternativamente, algunas de las aminas terciarias de C-28 pueden ser preparadas como se describe en el Esquema de Reacción 2: Primero, la aminación reductiva del aldehído de C-28 con una amina primaria genera una amina secundaria de C-28. La desprotección del ácido carboxílico seguida por aminación reductiva bajo condiciones estándares de la amina secundaria de C-28 con un aldehído de un dialquilacetal proporciona la amina terciaria de C-28 deseada.

10

Esquema 3

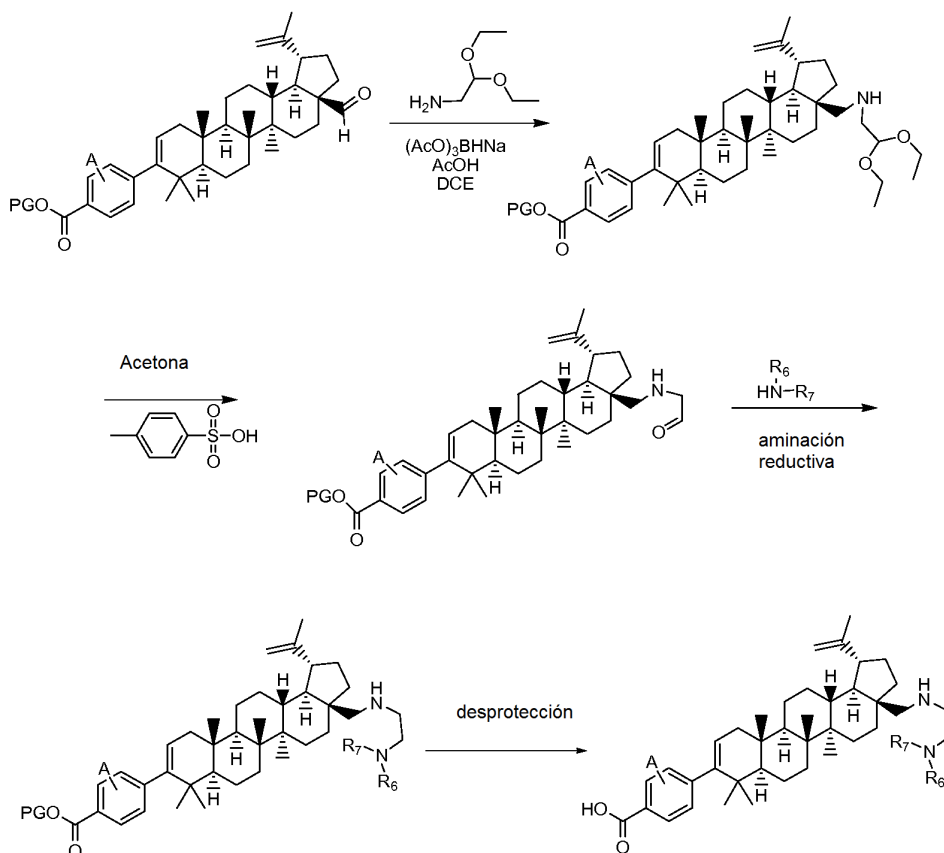


15

- Alternativamente, las aminas C-28 puede ser preparada convirtiendo el aldehído de C-28 en la oxima correspondiente por tratamiento con hidroxilamina bajo condiciones estándares. La reducción de la hidroxilamina usando cianoborohidruro de sodio en la presencia de tricloruro de titanio proporciona la amina primaria de C-28 la cual puede ser además derivatizada usando métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica para proporcionar los productos finales deseados.

20

Esquema 4



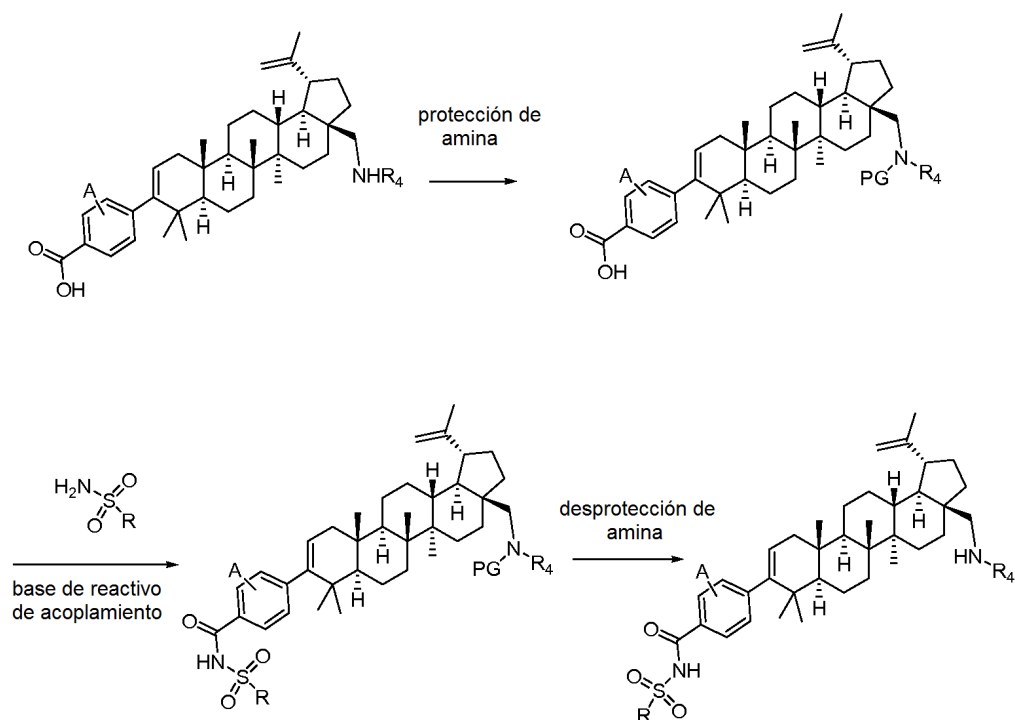
5 Algunas de las aminas de C-28 pueden ser preparadas como se describe en el Esquema de Reacción 4: La aminación reductiva bajo condiciones estándares del aldehído de C-28 en la presencia de 2,2-dietoxietanamina seguida por hidrólisis de cetal genera una amina C-28 que lleva un aldehído el cual puede también ser admitido a aminación reductiva bajo condiciones estándares. La desprotección del ácido carboxílico produce la amina C-28 deseada.

10 Los sustituyentes R_4 , R_5 , R_6 y R_7 pueden contener grupos funcionales (es decir COOH , COOR , OH , NHR) que pueden ser además modificados por métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica.

15 La modificación se puede llevar a cabo antes o después que la desprotección final del ácido carboxílico se realiza dependiendo de la naturaleza del grupo funcional.

20 Alternativamente, cuando R_4 , R_5 , R_6 y/o R_7 son H, la amina correspondiente puede ser además modificada (por ejemplo por alquilación, acilación, adición Michael, etc.), por métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica. La saturación del grupo isopropenilo puede ser realizada por hidrogenación bajo condiciones estándares de los productos finales.

Esquema 5

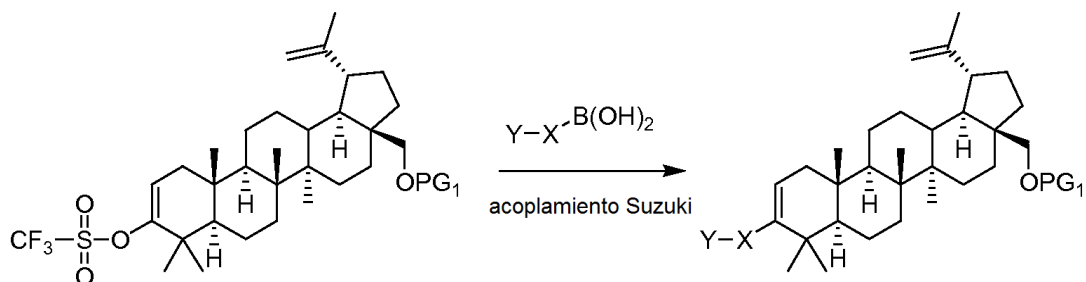


- 5 El ácido benzoico puede ser además modificado por métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica. Un ejemplo de tales modificaciones se muestra en el Esquema de Reacción 5: Un grupo protector adecuado es instalado bajo condiciones estándares para enmascarar el NH libre en la posición C-28. Después, el tratamiento del ácido carboxílico con el nucleófilo correspondiente, por ejemplo una sulfonil amida o urea en la presencia de un reactivo de acoplamiento y una base seguida por remoción del grupo protector amina de C-28 proporciona el producto final deseado.
- 10

Los compuestos de Fórmula I donde la modificación en la posición C-3 es distinta del ácido benzoico pueden ser preparados seleccionando el ácido borónico correspondiente en la etapa de acoplamiento cruzado de paladio mostrada en el Esquema de Reacción 1 (Esquema de Reacción 6) y después usando los métodos de química descritos en los esquemas de reacción anteriores.

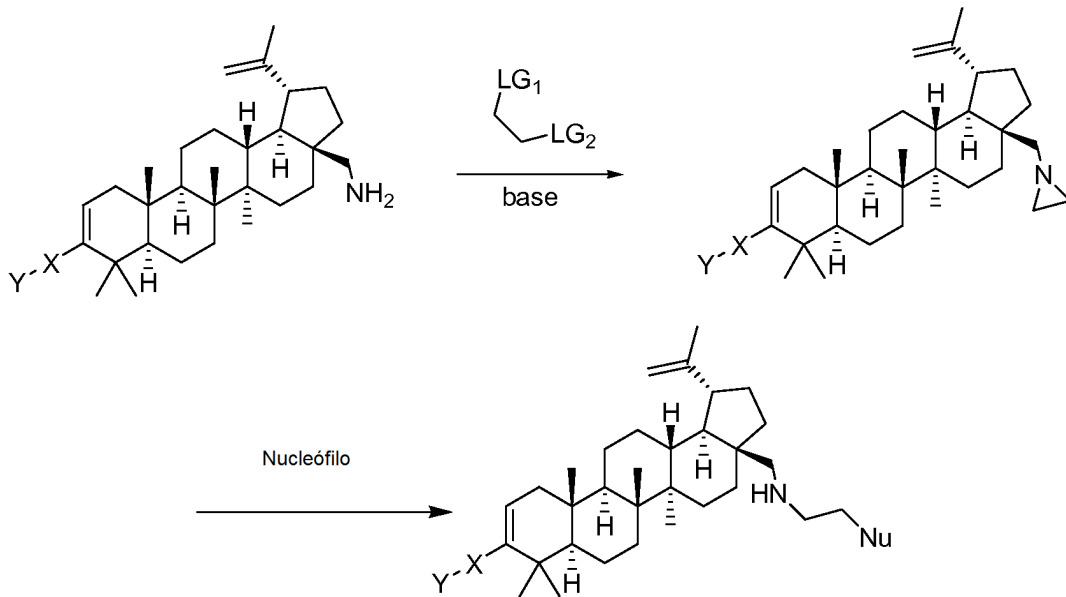
15

Esquema 6



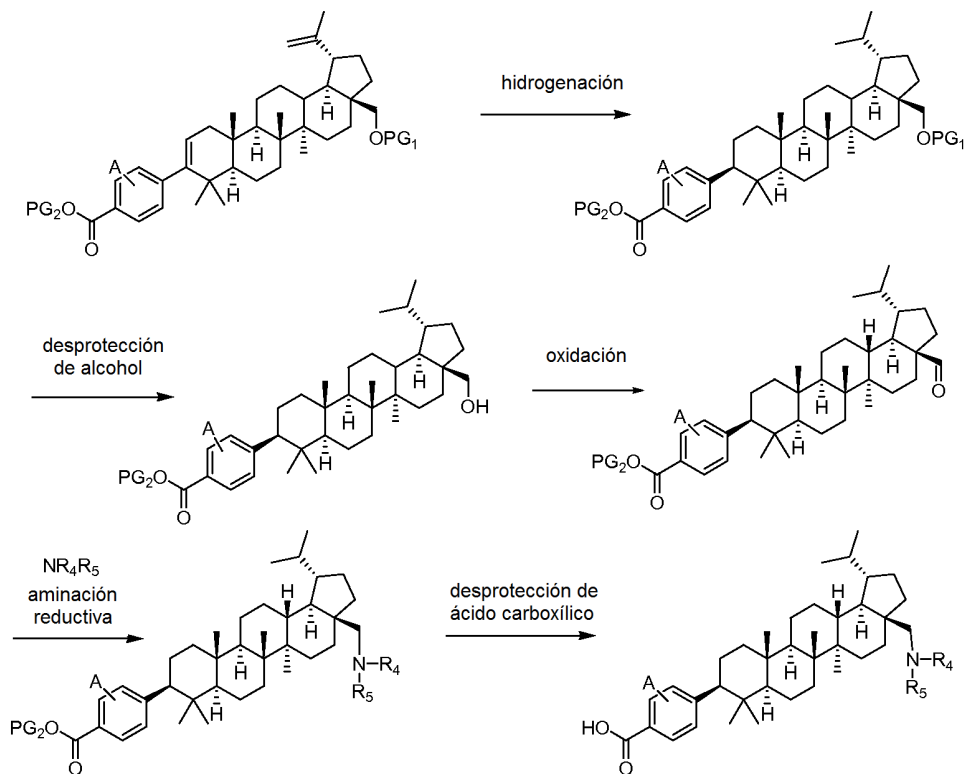
- 20 Alternativamente, los compuestos de Fórmula I pueden ser preparados usando el método descrito abajo en el Esquema de Reacción 7. La amina primaria C-28 puede ser tratada en la presencia de una base con etano 1,2-disustituido donde los sustituyentes son dos grupos salientes (es decir, tosilato, mesilato, Br, Cl, I), para formar la aziridina de C-28. La apertura de la aziridina con un nucleófilo se puede lograr con o sin calor para producir la amina de C-28 secundaria correspondiente la cual puede ser además modificada.
- 25

Esquema 7



- 5 Los compuestos de Fórmula II pueden ser preparados usando los métodos de química descritos anteriormente para los compuestos de Fórmula I, con una etapa adicional la cual consiste de la saturación de los enlaces dobles como se muestra abajo en el Esquema de Reacción 8:

Esquema 8



10

Los compuestos de Fórmula III pueden ser preparados en la misma manera descrita anteriormente para los compuestos de Fórmula I y II usando ácido oleanoico o ursólico como materiales de partida en lugar de betulina.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran síntesis típicas de los compuestos de Fórmulas I, II y III como se describe en general anteriormente. Estos ejemplos son solamente ilustrativos y no están propuestos para limitar la descripción en cualquier forma. Los reactivos y materiales de partida son fácilmente disponibles para uno de habilidad en la técnica.

Química

10 Procedimientos Típicos y Caracterización de Ejemplos Seleccionados:

A menos que se declare de otro modo, los solventes y reactivos son usados directamente como se obtienen a partir de fuentes comerciales, y las reacciones se realizaron bajo atmósfera de nitrógeno. Se condujo cromatografía instantánea en gel de Sílice 60 (tamaño de partícula 0,040-0,063; proporcionado por EM Science). Los espectros de RMN ¹H se registraron en un Bruker DRX-500f a 500 MHz (o Bruker AV 400 MHz, Bruker DPX-300B o Varian Gemini 300 a 300 MHz como se declara). Los cambios químicos se reportaron en ppm en la escala δ con relación a δ TMS = 0. Las siguientes referencias internas se usaron para los protones residuales en los siguientes solventes: CDCl₃ (δ _H 7,26), CD₃OD (δ _H 3,30), Acético-d₄ (*Ácido Acético d₄*) (δ _H 11,6, 2,07), mezcla de DMSO o DMSO-D₆-CDCl₃ (δ _H 2,50 y 8,25) (relación 75 %:25 %), y DMSO-D₆ (δ _H 2,50). Los acrónimos estándares se emplearon para describir los patrones de simplicidad: s (singulete), s a (singulete amplio), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), m (multiplete), b (amplio), app (aparente). La constante de acoplamiento (*J*) está en Hertz. Todos los datos de cromatografía líquida (LC, por sus siglas en inglés) se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS usando un detector SPD-10AV UV-Vis con datos de Espectrometría de Masas (MS, por sus siglas en inglés) determinados usando una Plataforma de Micromasas para LC en un modo de electrorroció.

Métodos de CL/EMMétodo 1

30 Inicio % de B = 20, final % de B = gradiente 100 durante 1 min
 Velocidad de Flujo = 4 ml/min
 Longitud de onda = 254
 Solvente A = 10 % de MeOH - 90 % de Agua - 0,1 % de TFA
 Solvente B = 90 % de MeOH - 10 % de Agua - 0,1 % de TFA
 35 Columna 3 = Xbridge Phenyl 4,6 x 50 mm S5

Método 2

40 Inicio % de B = 30, final % de B = gradiente 100 durante 1 min
 Velocidad de Flujo = 0,8 ml/min
 Longitud de onda = 220
 Solvente A = 10 % de Metanol/ 90 % de Agua/ 0,1 % de TFA
 Solvente B = 90 % de Metanol/ 10 % de Agua/ 0,1 % de TFA
 45 Columna 3 = Xbridge Phenyl 2,1 x 50 mm 2,5 μ m

Método 3

Inicio % de B = 20, final % de B = gradiente 100 durante 2 min
 Velocidad de Flujo = 0,8 ml/min
 50 Longitud de onda = 254
 Solvente A = 10 % Metanol/ 90 % de Agua/ 0,1 % de TFA
 Solvente B = 90 % Metanol/ 10 % de Agua/ 0,1 % de TFA
 Columna 3 = Xbridge Phenyl 2,1 x 50 mm 2,5 μ m

Método 4

Inicio % de B = 0, final % de B = gradiente 100 durante 2 minutos
 Velocidad de Flujo = 4 ml/min
 Longitud de onda = 220
 60 Solvente A = 95 % de Agua/ 5 % Metanol/ 10 mM de Acetato de Amonio
 Solvente B = 5 % de Agua/ 95 % Metanol/ 10 mM de Acetato de Amonio
 Columna = PHENOMENEX- LUNA 3,0 x 50 mm

Método 5

Inicio % de B = 0, final % de B = gradiente 100 durante 2 minutos
Velocidad de Flujo = 4 ml/min
5 Longitud de onda = 220
Solvente A = 95 % de Agua/ 5 % metanol/ 10 mM de Acetato de Amonio
Solvente B = 5 % de Agua/ 95 % metanol/ 10 mM de Acetato de Amonio
Columna = Xbridge 4,6 x 50 mm 5µ C18

10 Método 6

Inicio % de B = 40, final % de B = gradiente 100 durante 2 minutos
Velocidad de Flujo = 1 ml/min
Longitud de onda = 220
15 Solvente A = 95 % de Agua/ 5 % metanol/ 10 mM de Acetato de Amonio
Solvente B = 5 % de Agua/ 95 % metanol/ 10 mM de Acetato de Amonio
Columna = PHENOMENEX- LUNA C18, 2,0 x 30, µm

Método 7

20 Inicio % de B = 0, final % de B = gradiente 100 durante 2 minutos
Velocidad de Flujo = 5 ml/min
Longitud de onda = 220
Solvente A = 95 % de Agua / 5 % metanol/ 10 mM de TFA
25 Solvente B = 5 % de Agua / 95 % metanol/ 10 mM de TFA
Columna = PHENOMENEX- LUNA 3,0 x 50 mm S10

Método 8

30 Inicio % de B = 0, Final % de B = gradiente 100 durante 2 minutos, mantenido a 100 % de B
Velocidad de Flujo = 1 ml/min
Longitud de onda = 220 nm
Solvente A = 95 % de Agua, 5 % metanol, 10 mM de Acetato de Amonio
Solvente B = 5 % de Agua, 95 % metanol, 10 mM de Acetato de Amonio
35 Columna = Phenomenex LUNA C18, 2,0 x 30 mm, 3 µm

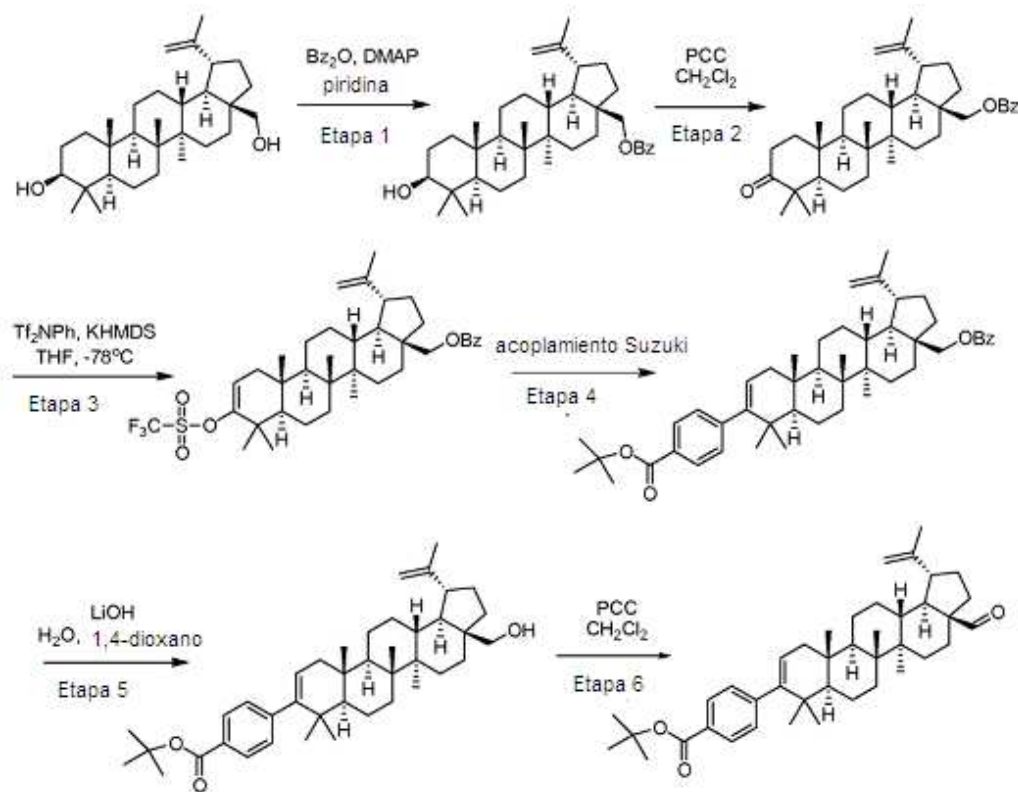
Método 9

40 Inicio % de B = 0 %, Final % de B = gradiente 100 durante 2 minutos, mantenido a 100 % de B
Velocidad de Flujo = 1,0 ml/min
Longitud de onda = 220 nm
Solvente A = 90 % de Agua, 10 % de metanol, 0,1 % de TFA
Solvente B = 10 % de Agua, 90 % de metanol, 0,1 % de TFA
45 Columna = phenomenex-luna, 2,0 x 30 mm, 3,0 µm

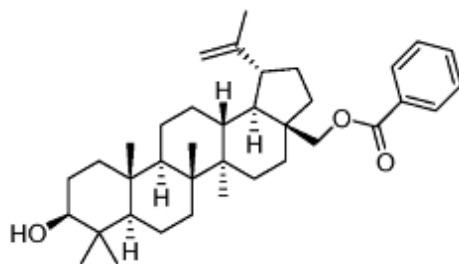
Preparación de compuestos

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

5



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

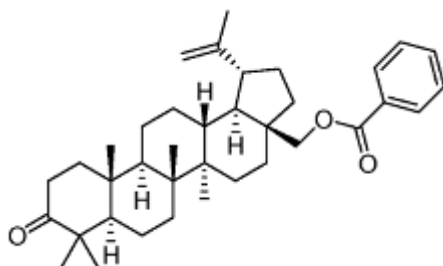


15 Una suspensión de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(hidroximetil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ol (10 g, 22,59 mmol) y DMAP (0,552 g, 4,52 mmol) en piridina (100 ml) se calentó a 50 °C. Se calentó hasta que todos los sólidos se disolvieron. A la solución se agregó anhídrido benzoico (7,66 g, 33,9 mmol) en porciones (4 porciones) durante 1 h, cada vez se enjuagaron los lados del matraz con 5 ml de piridina. La solución incolora, clara se agitó a 50 °C por 4 h después se enfrió a TA y se concentró bajo presión reducida. El residuo ámbar espeso se diluyó con NaHCO₃ saturado (200 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, el agente de secado se removió por filtración y lo filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea usando un EtOAc al 0-25 % en gradiente de hexanos para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca (8,6 g, 15,73 mmol, 69,6 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,05 (d, J=7,02 Hz, 2H), 7,55 (t, J=7,32 Hz, 1H), 7,44 (t, J=7,63 Hz, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,51 (d, J=10,99 Hz, 1H), 4,09 (d, J=10,99 Hz, 1H), 3,15- 3,21 (m, 1H), 2,52 (td, J=10,99, 5,80 Hz, 1H), 1,89- 2,08 (m, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,83 (s, 3H), 0,75 (s, 3H), 0,63- 1,81 (m, 21H).

20

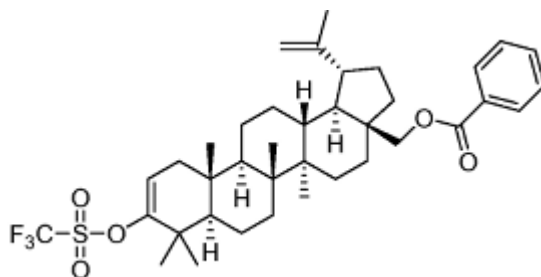
25

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



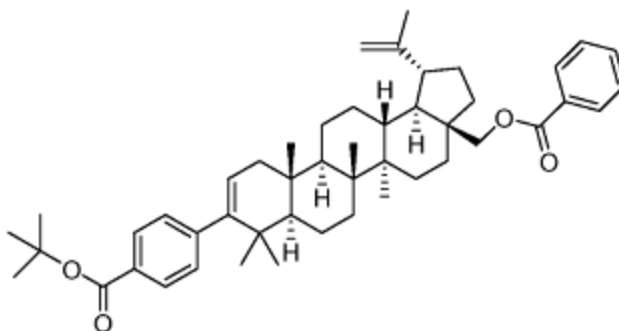
5 A una solución de benzoato de ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-hidroxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H- ciclopenta[a]crisen-3a-il)metilo (8,6 g,15,73 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se agregó PCC (5,09 g, 23,59 mmol). Después de 7,25 h de agitación a TA, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y gel de sílice y se lavó con diclorometano después con 1:1 EtOAc:hexanos. Lo filtrado se
10 concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como una espuma blanca (8,26 g, 15,16 mmol, 96 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,05 (d, J=7,32 Hz, 2H),7,56 (t, J=7,48 Hz, 1H), 7,44 (t, J=7,63 Hz, 2H), 4,72 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,52 (d, J=10,99 Hz, 1H), 4,09 (d, J=1 1,29 Hz, 1H), 2,45- 2,58 (m, 2H), 2,34- 2,43 (m, 1H), 1,86- 2,10 (m, 4H), 1,70 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,04- 1,82 (m, 18H), 1,02 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).

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



20 Una solución de benzoato de ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-9-oxo-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)metilo (10,1 g,18,54 mmol) en THF (100 ml) se enfrió a -78 °C. A la solución se agregó KHMDS (0,5 M en tolueno) (74,2 ml, 37,1 mmol). La mezcla se agitó por 15 minutos a -78 °C y una solución de N-Fenil- bis(trifluorometansulfonimida) (7,29 g, 20,4 mmol) en THF (20 ml) y tolueno (20 ml) se agregó vía cánula. La mezcla se agitó por 3,5 h a -78 °C. La TLC indicó un indicio del material de partida aún presente de forma que se agregó 0,7 g adicional de N-fenil-bis(trifluorometansulfonimida) a la mezcla y la agitación continuó a -78 °C por 1 h. La TLC indicó que la reacción se completó. La mezcla se diluyó con agua (75 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄. El agente de secado se removió por filtración y lo filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por
25 cromatografía instantánea usando tolueno al 0-20 % en gradiente de hexanos, después tolueno al 20 % en hexanos, seguido por un EtOAc al 10-15 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca (9,85 g, 14,55 mmol, 78 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,94 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,10- 1,86 (m, 18H), 1,12 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,92- 2,13 (m, 3H), 2,18 (dd, J=17,07, 6,78 Hz, 1H), 2,55 (td, J=11,11, 5,90 Hz, 1H), 4,12 (d, J=11,04 Hz, 1H), 4,55 (dd, J=11,04, 1,25 Hz, 1H), 4,64 (s, 1H),
30 4,75 (d, J=2,01 Hz, 1H), 5,58 (dd, J=6,65, 1,88 Hz, 1H), 7,43- 7,49 (m, 2H), 7,55- 7,60 (m, 1H),8,05- 8,09 (m, 2H).

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

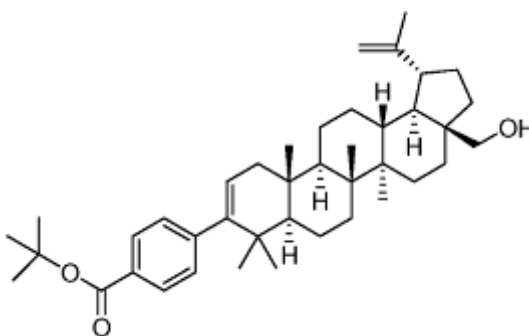


5

El compuesto del título se preparó vía Acoplamiento Suzuki como sigue:

10 A una solución de benzoato de ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-9-(trifluorometilsulfonilo)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)metilo (9,85 g, 14,55 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se agregó 2-propanol (50,0 ml), agua (20 ml), monohidrato carbonato de sodio (5,41 g, 43,7 mmol), ácido 4-*tert*-butoxicarbonilfenilborónico (4,85 g, 21,83 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,504 g, 0,437 mmol). También se puede usar carbonato de potasio y fosfato de potasio en lugar de monohidrato carbonato de sodio. Los lados del matraz se enjuagaron con 20 ml adicionales de dioxano y la mezcla se unió a un condensador de reflujo, se enjuagó a chorro con N₂ y se calentó a reflujo. En calentamiento, los sólidos se disolvieron completamente en la mezcla. La solución se calentó a reflujo por 3,5 h, se enfrió a TA y se diluyó con 200 ml de agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄. El agente de secado se removió por filtración y lo filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea usando un EtOAC al 0-15 % en gradiente de hexanos para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca (9,5 g, 83 % puro basado en a integraciones ¹H NMR). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

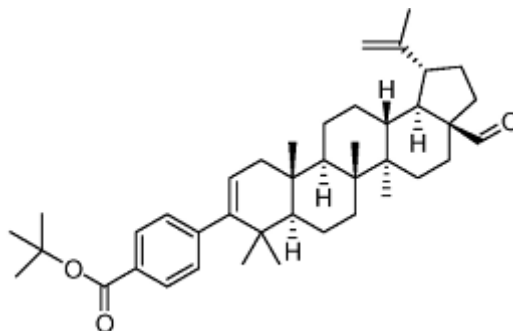
25 Etapa 5. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(hidroximetil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo.



30 A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(benzoiloximetil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo (9,5 g, 13,47 mmol) en dioxano (200 ml) se agregó agua (25 ml) y monohidrato hidróxido de litio (1,696 g, 40,4 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C. Inicialmente los sólidos son aparentes en la mezcla, pero después de 2 h de calentamiento, todos los sólidos se han disuelto. Después de 23,5 h de calentamiento, los sólidos son nuevamente aparentes en la mezcla. La mezcla se enfrió a TA y se agregaron 250 ml de agua. Los sólidos que se han formado se recolectaron por filtración y se lavaron con agua. Los sólidos se disolvieron en éter y diclorometano, y se secaron con MgSO₄. El agente de secado se removió por filtración y lo filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca (5,6 g, 9,32 mmol, 64 % de rendimiento por dos etapas. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,87 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,16 (2H, d, J=7,9 Hz), 5,26 (1H, dd, J=6,3, 1,7 Hz), 4,69 (1H, d, J=2,1 Hz), 4,58 (1H, s), 3,82 (1H, d, J=9,8 Hz), 3,35 (1H, d, J=10,7 Hz), 2,40 (1H, td, J=11,0, 5,8 Hz), 2,09 (1H, dd, J=17,1, 6,1 Hz), 1,69 (3H, s), 1,58 (9H, s), 1,08 (3H, s), 1,01 (3H, s), 0,97 (3H, s), 0,91 (6H, s), 0,83- 2,03 (21H, m).

40

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



5

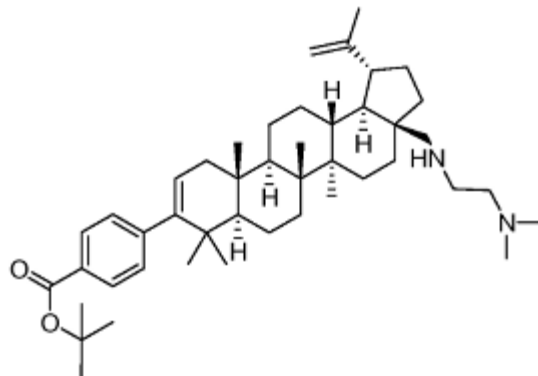
A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(hidroximetil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo (5,6 g, 9,32 mmol) en diclorometano (100 ml) se agregó PCC (3,01 g,13,98 mmol). La mezcla se agitó a TA por 6,5 h después se filtró a través de una almohadilla de celite y gel de sílice el cual se lavó con diclorometano después 1:1 acetato de etilo:hexanos. Lo filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía instantánea usando EtOAc al 0-10 % en gradiente de hexanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (4,49 g, 7,50 mmol,80 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,68 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,87 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,16 (2H, d, J=8,2 Hz), 5,26 (1H, dd, J=6,4, 1,8 Hz), 4,76 (1H, d, J=1,8 Hz), 4,63 (1H, s), 2,88 (1H, td, J=11,1, 5,8 Hz), 2,02-2,15 (3H, m), 1,70 (3H, s), 1,58 (9H, s), 1,00 (3H, s), 0,97 (3H, s), 0,97 (3H, s), 0,91 (6H, s), 0,83-1,94 (19H, m).

10

15

20

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



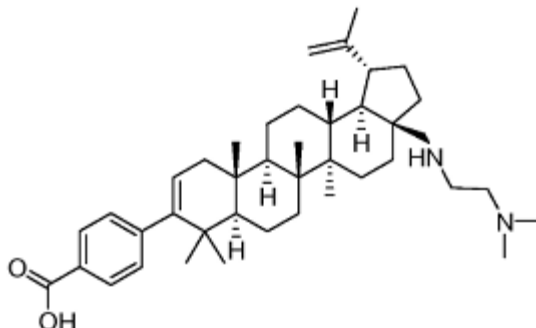
25

30

35

Una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-formil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo (59 mg, 0,099 mmol), *N1,N1*-dimetiletano-1,2-diamina (0,13 ml, 1,2 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (104 mg, 0,493 mmol) y AcOH (0,023 ml, 0,394 mmol) en DCE (3 ml) se agitó a TA por 12 h. El solvente se removió *in vacuo*. La CLEM mostró el producto deseado y algo de imina aún no reducida. El residuo se redisolvió en DCE (3 ml) y se trató nuevamente con triacetoxiborohidruro de sodio (104 mg, 0,493 mmol) y AcOH (0,023 ml, 0,394 mmol) a TA por 48 h. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo redisolvió el cloruro de metileno y se purificó por columna de gel de sílice (MeOH al 0-10 %/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (65mg, 98 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,90 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,19 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,30 (dd, J=6,1, 1,6 Hz, 1H), 4,72 (d, J=1,5 Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,17-2,95 (m, 3H), 2,72 (t, J=5,9 Hz, 2H), 2,54 (d, J=12,3 Hz, 1H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,40 (s, 6H), 2,21-1,10 (m, 22H), 1,72 (s, 3H), 1,61 (s, 9H), 1,12 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,95 (s, 6H).

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

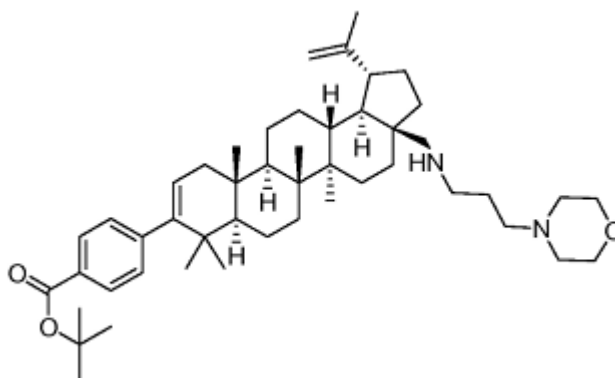


5

Una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(dimetilamino)etilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo (59 mg, 0,088 mmol) en DCM (2 ml) se trató con TFA (0,6 ml, 7,6 mmol) y la mezcla se agitó a TA por 12 h. El solvente se removió *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (40 mg, 0,065 mmol, 74,0 % de rendimiento). CLEM: m/e 615,7 (M+H)⁺, 2,00 min (método 7). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,94 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,24 (d, J=8,0 Hz, 2H), 5,33 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,73-3,42 (m, 4H), 3,33 (m, 1H), 2,99-2,94 (m, 1H), 2,93 (s, 6H), 2,53 (td, J=10,6, 5,6 Hz, 1H), 2,99-1,29 (m, 2H), 1,98-1,22 (m, 20H), 1,76 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).

15

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

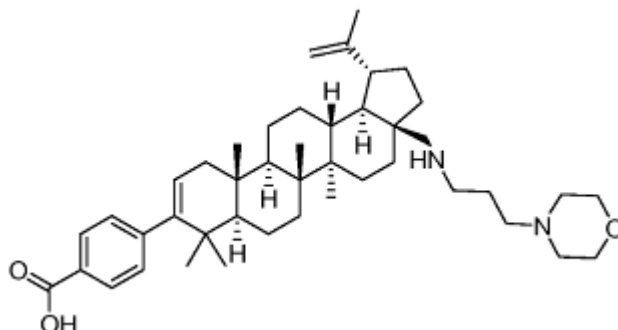


20

A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-formil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo (0,1 g, 0,167 mmol) en DCE (2 ml) se agregó ácido acético (1 M en DCM) (0,167 ml, 0,167 mmol) y *N*-(3-Aminopropil)morfolino (0,029 ml, 0,200 mmol). La mezcla se agitó por 15 minutos a TA y se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0,071 g, 0,334 mmol). La mezcla se agitó a TA por 1,5 h y se agregó 0,1 g adicional de triacetoxiborohidruro de sodio. La mezcla se agitó durante la noche a TA después se apagó con 7 ml de NaHCO₃ saturado. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 7 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄. El agente de secado se removió por filtración y lo filtrado se concentró bajo presión reducida. La mezcla se purificó por cromatografía instantánea usando un gradiente MeOH al 0-10 % en diclorometano. Las fracciones que contienen el producto esperado se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título como una espuma blanca (69 mg, 0,095 mmol, 56,8 % de rendimiento). CLEM: m/e 727,5 (M+H)⁺, 2,81 min (método 6).

35

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



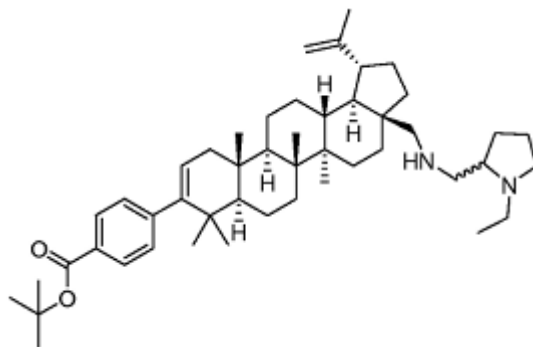
5

A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((3-morfolinpropilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo (69 mg, 0,095 mmol) en DCM (1 ml) se agregó TFA (0,4 ml, 5,19 mmol). La mezcla se agitó a TA por 3 h después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto esperado se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (36 mg, 0,054 mmol, 56,5 % de rendimiento) como una espuma blanca. CLEM: m/e 671,5 (M+H)⁺, 2,17 min (método 6). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,94 (d, J=8,03 Hz, 2H), 7,15 (d, J=8,03 Hz, 2H), 5,29 (d, J=4,52 Hz, 1H), 4,71 (s a., 1H), 4,62 (s a., 1H), 3,73 (s a., 4H), 3,09-3,26 (m, 3H), 2,65 (d, J=12,30 Hz, 1H), 2,56 (s a., 6H), 2,42 (s a., 1H), 1,69 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,05-2,14 (m, 24H), 1,00 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,93 (s a., 3H), 0,93 (s a., 3H).

15

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

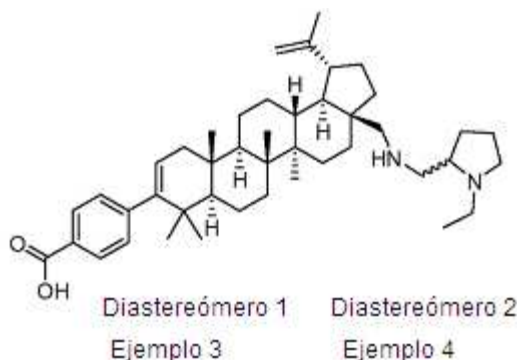
20



A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-formil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo (0,1 g, 0,167 mmol) en DCE (2 ml) se agregó ácido acético (1 M en DCM) (0,167 ml, 0,167 mmol) y 2-(aminometil)-1-etilpirrolidina (0,029 ml, 0,200 mmol). La mezcla se agitó por 15 minutos a TA y se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0,071 g, 0,334 mmol). La mezcla se agitó a TA por 1,5 h después se agregó 0,1 g adicional de triacetoxiborohidruro de sodio y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Después de 24 h de agitación, algo de material de partida aún permaneció por TLC. A la mezcla se agregó ácido acético (1 M en DCM) (0,167 ml, 0,167 mmol), 2-(aminometil)-1-etilpirrolidina (0,029 ml, 0,200 mmol), y triacetoxiborohidruro de sodio (0,071 g, 0,334 mmol). La mezcla se agitó a TA por unas 19 horas adicionales después se diluyó con 7 ml de NaHCO₃ saturado. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 7 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄. El agente de secado se removió por filtración y lo filtrado se concentró bajo presión reducida. La mezcla se purificó por cromatografía instantánea usando un gradiente MeOH al 0-10 % en diclorometano. Dos productos se aislaron como espumas blancas. CL/EM indicó la misma masa para ambas, con diferentes tiempos de retención. ¹H NMR confirmó que dos diastereómeros se aislaron. 44 mg del diastereómero 1 (mancha menos polar por TLC) se aisló mientras 55 mg del diastereómero 2 (mancha más polar) se aisló. Diastereómero 1: CLEM: m/e 711,4 (M+H)⁺, 3,34 min (método 6). Diastereómero 2: CLEM: m/e 711,6 (M+H)⁺, 3,27 min (método 6).

40

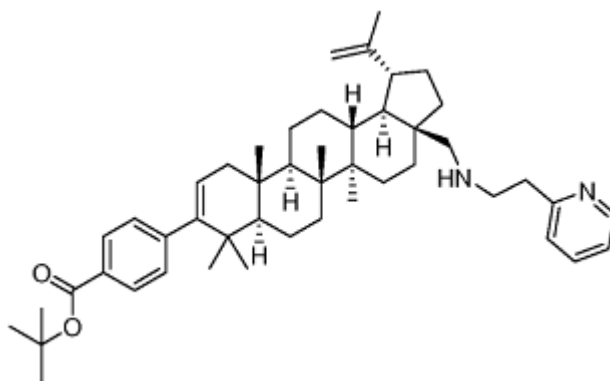
EJEMPLO 3 (diastereómero 1) y EJEMPLO 4 (diastereómero 2). Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((1-etilpirrolidin-2-il)metilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



5

Dos reacciones se establecieron en recipientes separados: A una solución de cada uno de los diastereómeros aislado anteriormente (0,044 g del isómero 1 (mancha menos polar)), (0,044 g del isómero 2 (mancha más polar)) en DCM (1 ml) se agregó TFA (0,4 ml, 5,19 mmol). Las mezclas se agitaron a TA por 3 h después se concentraron bajo presión reducida. Los residuos se purificaron por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto esperado se concentraron bajo presión reducida para dar el diastereómero 1 (31 mg, 0,047 mmol) y el diastereómero 2 (37 mg, 0,056 mmol) como espumas blancuzcas. Diastereómero 1:CLEM: m/e 653,5 (M-H), 2,29 min (método 6). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,96 (d, J=8,03 Hz, 2H), 7,11-7,16 (m, 2H), 5,31 (d, J=6,27 Hz, 1H), 4,71 (s a., 1H), 4,60 (s, 1H), 3,80-3,90 (m, 1H), 2,32-3,45 (m, 9H), 1,70 (s, 3H), 1,17 (d, J=13,30 Hz, 3H), 1,01 (s a., 6H), 0,99-2,19 (m, 29H), 0,97 (s, 3H), 0,90 (d, J=5,27 Hz, 3H). Diastereómero 2:CLEM: m/e 653,5 (M-H)⁺, 2,30 min (método 6). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,96 (d, J=8,03 Hz, 2H), 7,09-7,18 (m, 2H), 5,31 (d, J=6,02 Hz, 1H), 4,71 (s a., 1H), 4,60 (s a., 1H), 3,77-3,92 (m, 1H), 2,31-3,44 (m, 9H), 1,70 (s, 3H), 1,17 (d, J=12,05 Hz, 3H), 1,01 (s, 6H), 0,99-2,20 (m, 29H), 0,97 (s, 3H), 0,90 (d, J=5,02 Hz, 3H).

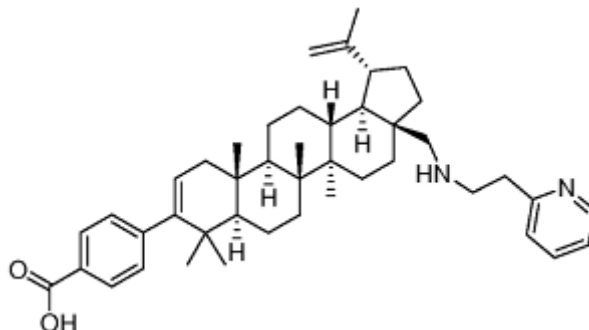
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-((2-(piridin-2-il)etilamino)metil)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-formil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo (0,1 g, 0,167 mmol) en DCE (2 ml) se agregó ácido acético (1 M en DCM) (0,167 ml, 0,167 mmol) y 2-(2-piridil)etilamina (0,024 ml, 0,200 mmol). La mezcla se agitó por 15 minutos a TA y se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0,071 g, 0,334 mmol). La mezcla se agitó a TA por 1,5 h después se agregó 0,1 g adicional de triacetoxiborohidruro de sodio a la mezcla y se agitó por 23 h. A la mezcla se agregó ácido acético adicional (1 M en DCM) (0,167 ml, 0,167 mmol), 2-(2-piridil)etilamina (0,024 ml, 0,200 mmol), y triacetoxiborohidruro de sodio (0,071 g, 0,334 mmol). La mezcla se agitó a TA por unas 19 horas adicionales, se diluyó con 7 ml de NaHCO₃ saturado y se extrajo con diclorometano (3 x 7 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, el agente de secado se removió por filtración y lo filtrado se concentró bajo presión reducida. La mezcla se purificó por cromatografía instantánea usando un gradiente MeOH al 0-10 % en diclorometano. Las fracciones que contienen el producto esperado se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título. CLEM: m/e 705,4 (M+H)⁺, 2,90 min (método 6).

40

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

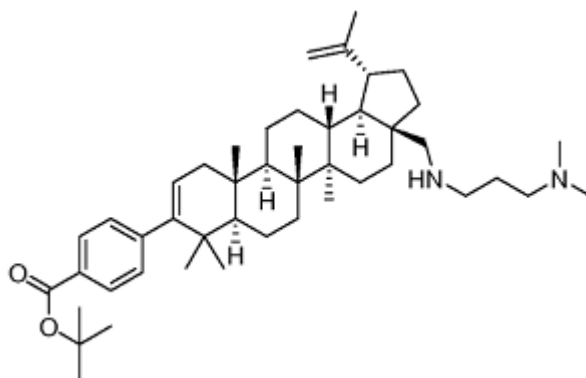


5

A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-((2-(piridin-2-il)etilamino)metil)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo (0,119 g, 0,127 mmol) en DCM (1 ml) se agregó TFA (0,4 ml, 5,19 mmol). La mezcla se agitó a TA por 3,5 h y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto esperado se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título como una espuma ligeramente amarilla (61 mg, 0,094 mmol, 74,3 % de rendimiento). CLEM: m/e 647,4 (M-H)⁻, 2,20 min (método 6). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,42-8,48 (m, 1H), 7,95 (d, J=8,28 Hz, 2H), 7,65 (td, J=7,65, 1,76 Hz, 1H), 7,17-7,24 (m, 2H), 7,14 (d, J=8,03 Hz, 2H), 5,29 (d, J=4,52 Hz, 1H), 4,71 (s a., 1H), 4,61 (s a., 1H), 3,45-3,59 (m, 2H), 3,18-3,32 (m, 3H), 2,74 (d, J=12,30 Hz, 1H), 2,45 (s a., 1H), 1,70 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,98-2,13 (m, 24H), 0,96 (s, 3H), 0,94 (s a., 3H).

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

20



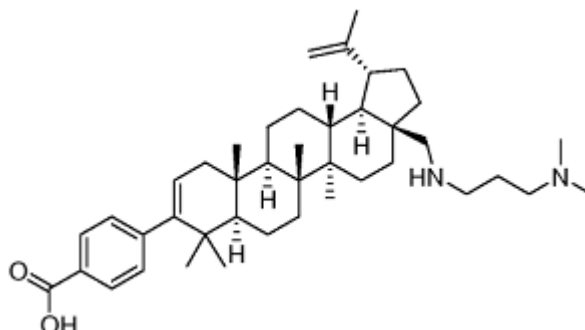
A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-formil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo (0,1 g, 0,167 mmol) en DCE (2 ml) se agregó ácido acético (0,019 ml, 0,334 mmol) y 3-(dimetilamino)propilamina (0,084 ml, 0,668 mmol). A la mezcla se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0,177 g, 0,835 mmol) y se agitó a TA por 72 h. Después de 72 h de agitación, la reacción se diluyó con 7 ml de NaHCO₃ saturado se extrajo con diclorometano (3 x 7 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄. El agente de secado se removió por filtración y lo filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el producto esperado, 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(dimetilamino)propilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: m/e 685,6 (M-H)⁻, 2,92 min (método 6).

25

30

35

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



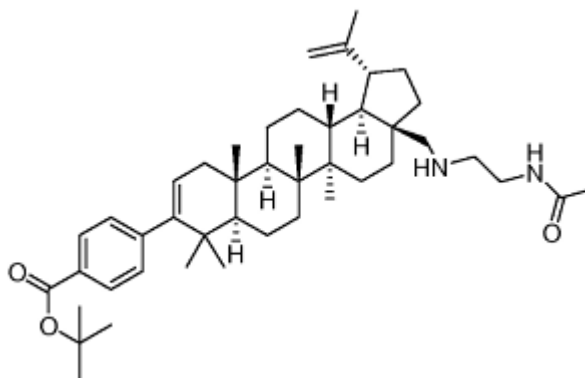
5

A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(dimetilamino)propilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *terc*-butilo (114 mg, 0,167 mmol) en DCM (1 ml) se agregó TFA (0,4 ml, 5,19 mmol). La mezcla se agitó a TA por 5 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto esperado se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (77 mg, 0,122 mmol, 73,3 % de rendimiento). CLEM: m/e 629,6 (M-H)⁺, 2,22 min (método 6). RMN ¹H (500 MHz, Ácido acético) δ ppm 8,03 (d, J=8,24 Hz, 2H), 7,30 (d, J=8,24 Hz, 2H), 5,37 (d, J=4,58 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,32-3,44 (m, 3H), 3,25-3,32 (m, 2H), 2,96 (d, J=13,12 Hz, 1H), 2,89-2,94 (m, 6H), 2,49-2,58 (m, 1H), 2,30-2,38 (m, J=8,09, 7,86, 7,74, 7,74 Hz, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,13-2,23 (m, 22H), 1,09 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,00 (s, 3H).

15

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

20

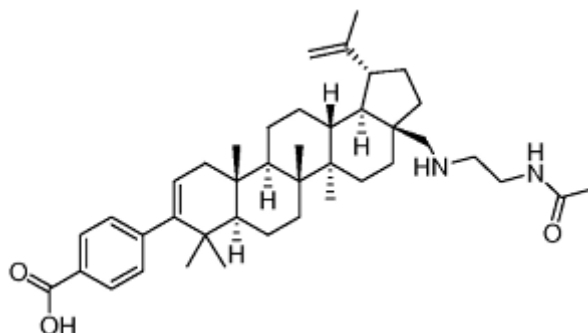


25

A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-formil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *terc*-butilo (0,1 g, 0,167 mmol) en DCE (2 ml) se agregó ácido acético (0,019 ml, 0,334 mmol) y N-acetiletilendiamina (0,048 ml, 0,501 mmol). La mezcla se agitó por 2 h a TA, después a la mezcla se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0,177 g, 0,835 mmol). La mezcla se agitó a TA por 3 días, después se diluyó con 7 ml de NaHCO₃ saturado y se extrajo con diclorometano (3x7 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, el agente de secado se removió por filtración, y lo filtrado se concentró bajo presión reducida. El material crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: m/e 685,4 (M+H)⁺, 3,86 min (método 6).

30

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



5

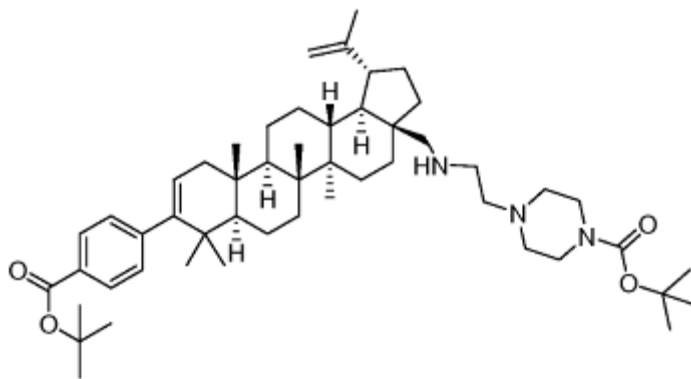
A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-acetamidoetilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo (114 mg, 0,167 mmol) en DCM (1 ml) se agregó TFA (0,4 ml, 5,19 mmol). La mezcla se agitó a TA por 3,5 h después se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en dioxano y MeOH, y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto esperado se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (40,7 mg, 0,065 mmol, 38,8 % de rendimiento). CLEM: m/e 629,5 (M+H)⁺, 2,17 min (método 6). RMN ¹H (500 MHz, Acético) δ ppm 8,03 (d, J=8,24 Hz, 2H), 7,30 (d, J=8,24 Hz, 2H), 5,37 (d, J=4,58 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,61-3,70 (m, 2H), 3,40-3,53 (m, 2H), 3,37 (d, J=13,12 Hz, 1H), 2,98 (d, J=12,82 Hz, 1H), 2,49-2,57 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,14-2,24 (m, 22H), 1,10 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,00 (s, 3H).

10

15

20

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

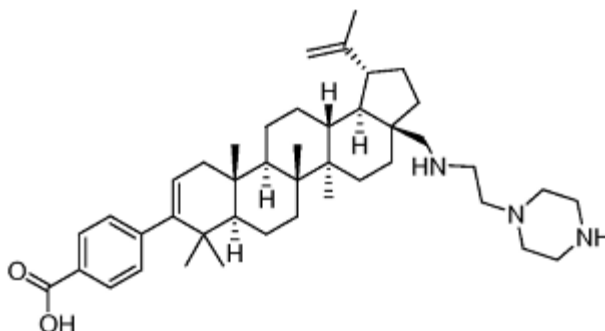


25

30

A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-formil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo (0,1 g, 0,167 mmol) en DCE (2 ml) se agregó ácido acético (0,019 ml, 0,334 mmol) y 4-N-(2-Aminoetil)-1-N-Boc-piperazina (0,077 g, 0,334 mmol). La mezcla se agitó a TA por 2H, después a la mezcla se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0,177 g, 0,835 mmol). La mezcla se agitó por 3 días a TA después se diluyó con 7 ml de NaHCO₃ saturado y se extrajo con diclorometano (3 x 7 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄. El agente de secado se removió por filtración y lo filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: m/e 812,3 (M+H)⁺, 3,30 min (método 6).

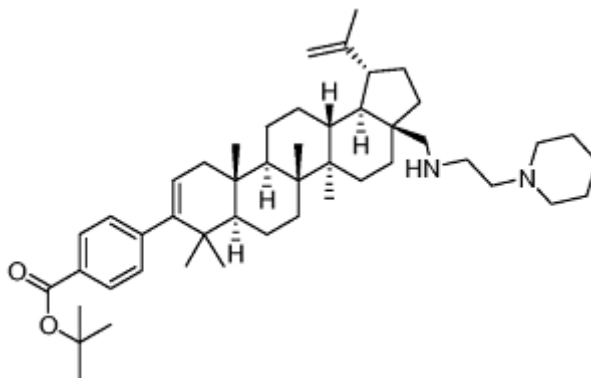
EJEMPLO 8. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-il)etilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



5

A una solución de 4-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(*tert*-butoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)metilamino)etil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (136 mg, 0,167 mmol) en DCM (1 ml) se agregó TFA (0,4 ml, 5,19 mmol). La mezcla se agitó a TA por 5 h después se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en dioxano y MeOH, y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto esperado se combinaron y se concentraron bajo presión reducida. HPLC mostró que algo de impurezas aún están presentes, de forma que la reacción se repurificó por HPLC preparativa. Las fracciones se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanco (18 mg, 0,027 mmol, 16,43 % de rendimiento). CLEM: m/e 656,6 (M+H)⁺, 2,24 min (método 6). RMN ¹H (500 MHz, Acético) δ ppm 8,03 (d, J=8,24 Hz, 2H), 7,30 (d, J=8,24 Hz, 2H), 5,37 (d, J=4,58 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,50-3,67 (m, 6H), 3,40 (d, J=12,82 Hz, 1H), 3,22-3,29 (m, 6H), 2,99 (d, J=13,12 Hz, 1H), 2,49-2,58 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,16-2,23 (m, 22H), 1,10 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,00 (s, 3H).

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

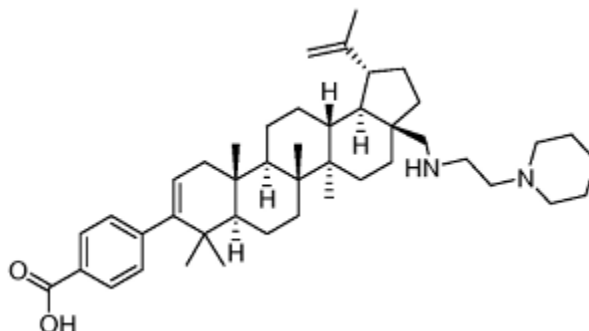


25

A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-formil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo (0,1 g, 0,167 mmol) en DCE (2 ml) se agregó ácido acético (0,019 ml, 0,334 mmol) y N-(2-aminoetil)piperidina (0,048 ml, 0,334 mmol). La mezcla se agitó a TA por 2h, después se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0,177 g, 0,835 mmol). La mezcla se agitó a TA por tres días después se diluyó con 7 ml de NaHCO₃ saturado y se extrajo con diclorometano (3 x 7 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄. El agente de secado se removió por filtración y lo filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: m/e 711,2 (M+H)⁺, 3,32 min (método 6).

35

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

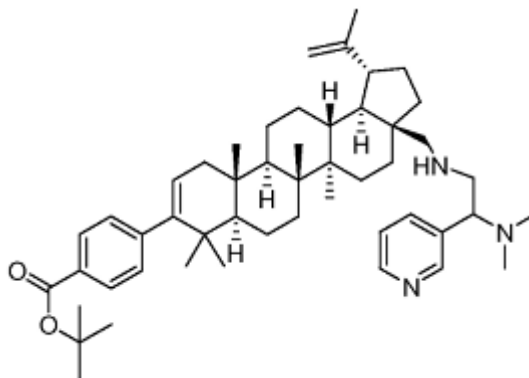


5

A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperidin-1-il)etilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo (119 mg, 0,167 mmol) en DCM (1 ml) se agregó TFA (0,4 ml, 5,19 mmol). La mezcla se agitó a TA por 6 h después se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en dioxano y MeOH, y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto esperado se combinaron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en dioxano y metanol, y la mezcla se calentó con una pistola de calor a reflujo. Se agregó lentamente agua hasta que la mezcla se turbio ligeramente. La mezcla se dejó enfriar a TA y después se refrigeró durante la noche. Los sólidos que se formaron se recolectaron por filtración y se lavaron con agua para proporcionar el compuesto del título como un sólido ligeramente amarillo (57 mg, 0,087 mmol, 52,1 % de rendimiento). CLEM: m/e 655,6 (M+H)⁺, 2,28 min (método 6). RMN ¹H (400 MHz, Ácido acético d4) δ ppm 7,99 (d, J=8,28 Hz, 2H), 7,25 (d, J=8,28 Hz, 2H), 5,32 (d, J=4,52 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,56-3,66 (m, 2H), 3,33 (d, J=12,80 Hz, 1H), 2,98 (d, J=12,80 Hz, 1H), 2,48 (s a., 1H), 1,71 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,09-2,22 (m, 32H), 1,05 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).

20

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

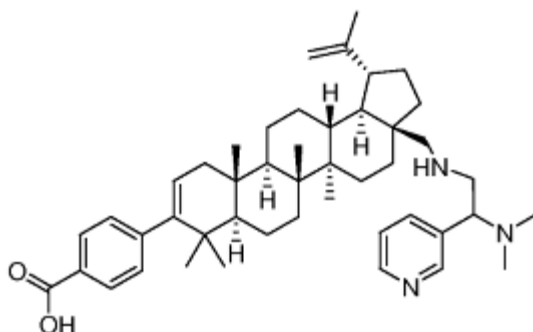


25

A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-formil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo (0,1 g, 0,167 mmol) en DCE (2 ml) se agregó ácido acético (0,019 ml, 0,334 mmol) y (2-Amino-1-(3-piridil)etil)dimetilamina (0,055 g, 0,334 mmol). La mezcla se agitó a TA por 2 h, se agregó después triacetoxiborohidruro de sodio (0,177 g, 0,835 mmol) y se agitó a TA por tres días. La mezcla se diluyó con 7 ml de NaHCO₃ saturado y se extrajo con diclorometano (3 x 7 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄. El agente de secado se removió por filtración y lo filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: m/e 748,3 (M+H)⁺, 3,47 min (método 6).

35

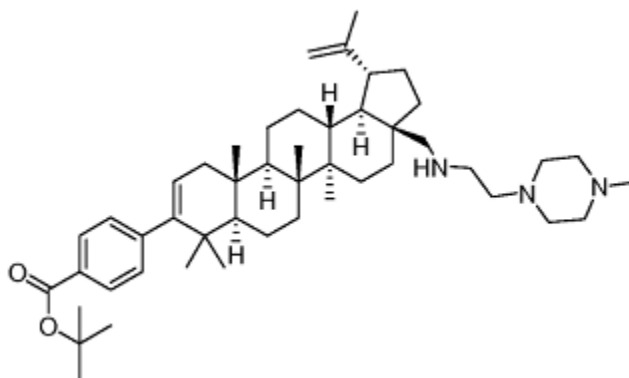
EJEMPLO 10. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(dimetilamino)-2-(piridin-3-il)etilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



5

A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(dimetilamino)-2-(piridin-3-il)etilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo (125 mg, 0,167 mmol) en DCM (1 ml) se agregó TFA (0,4 ml, 5,19 mmol). La mezcla se agitó a TA por 4,5 h después se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en dioxano y MeOH, y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto esperado se combinaron y se concentraron bajo presión reducida. Las impurezas aún están presentes así que el residuo se purificó nuevamente por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto esperado se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco (16 mg, 13,8 %). CLEM: m/e 692,5 (M+H)⁺, 2,30 min (método 6). RMN ¹H (500 MHz, Ácido acético) δ ppm 8,83 8,98 (m, 2H), 8,27-8,42 (m, 1H), 7,99-8,11 (m, 2H), 7,71-7,84 (m, 1H), 7,27 7,35 (m, 2H), 5,33-5,42 (m, 1H), 5,22-5,30 (m, 1H), 4,79 (d, J=14,34 Hz, 1H), 4,67 (d, J=12,82 Hz, 1H), 4,21-4,38 (m, 2H), 3,34-3,52 (m, 1H), 2,97-3,15 (m, 1H), 2,83 (s a., 3H), 2,82 (s a., 3H), 2,43-2,58 (m, 1H), 0,88-2,23 (m, 40H).

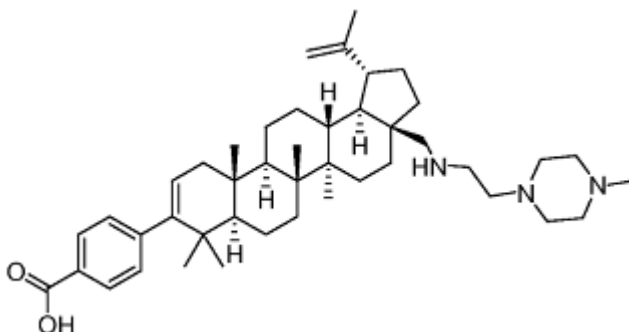
20 Preparación de 4-((1R,3S,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo.



25 A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-formil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo (0,1 g, 0,167 mmol) en DCE (2 ml) se agregó ácido acético (0,019 ml, 0,334 mmol) y 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilamina (0,048 g, 0,334 mmol). La mezcla se agitó a TA por 2H, después se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0,177 g, 0,835 mmol) y se agitó a TA por 3 días. La mezcla se diluyó con 7 ml de NaHCO₃ saturado y se extrajo con diclorometano (3 x 7 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄. El agente de secado se removió por filtración y lo filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se usó en lo siguiente sin purificación adicional. CLEM: m/e 726,5 (M+H)⁺, 3,07 min (método 6).

35

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

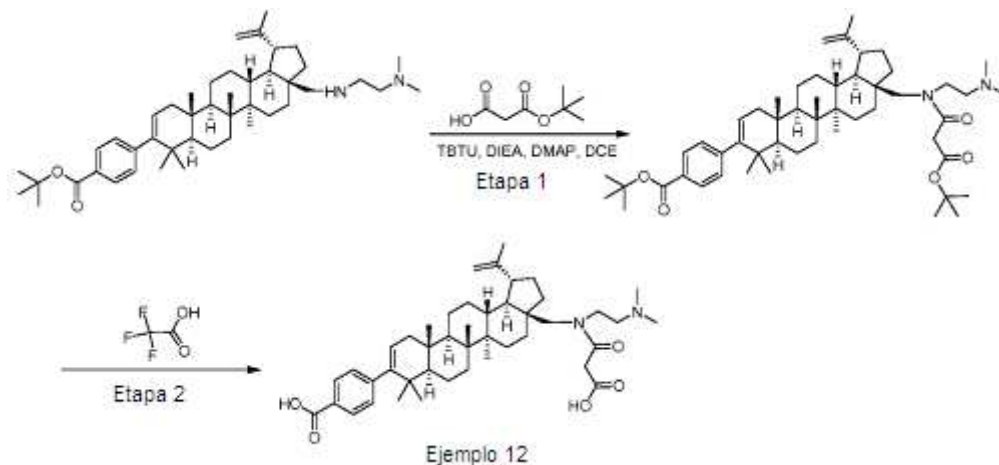


5

A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo (0,121 g, 0,167 mmol) en DCM (1 ml) se agregó TFA (0,4 ml, 5,19 mmol). La mezcla se agitó a TA por 5,5H, después se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en dioxano y MeOH y se purificó dos veces por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,044 g, 0,066 mmol, 39,3 % de rendimiento). CLEM: m/e 670,6 (M+H)⁺, 2,23 min (método 6). RMN ¹H (500 MHz, Ácido acético) δ ppm 8,03 (d, J=8,24 Hz, 2H), 7,30 (d, J=8,55 Hz, 2H), 5,37 (d, J=4,58 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,43-3,66 (m, 6H), 3,40 (d, J=13,43 Hz, 1H), 3,17-3,31 (m, 6H), 2,98 (d, J=12,82 Hz, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,47-2,57 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,15-2,23 (m, 22H), 1,10 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,00 (s, 3H).

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

20



Ejemplo 12

Etapa 1: Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-*tert*-butoxi-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-oxopropanamido)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo

25

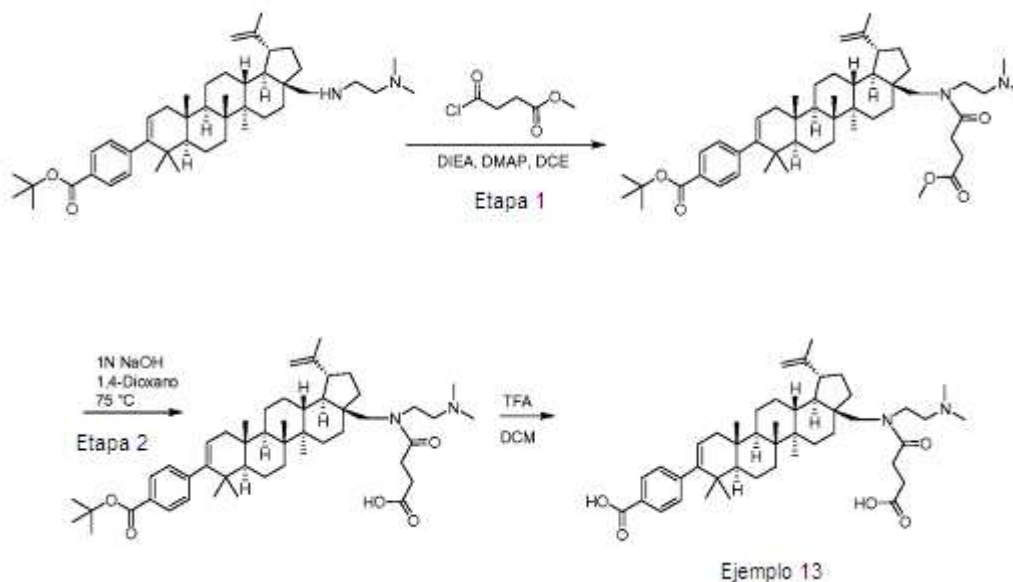
A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(dimetilamino)etilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo (27 mg, 0,040 mmol) en DCE (2 ml) se agregó Base de Hunig (0,021 ml, 0,121 mmol), DMAP (1 mg, 8,19 μmol), Mono-*tert*-butil malonato (0,012 ml, 0,080 mmol), y tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetra-metiluronio (19,38 mg, 0,060 mmol). La mezcla se agitó a TA. Después de 5 h de agitación, la mezcla se cargó directamente en una columna de gel de sílice y ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-*tert*-butoxi-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-oxopropanamido)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato como una espuma blanca (31,8 mg, 0,039 mmol, 97 % de rendimiento). CLEM: m/e 813,4 (M-H)⁻, 3,46 min (método 6).

35

Etapa 2: Desprotección de ácidos carboxílicos.

A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-*tert*-butoxi-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-oxopropanamido)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo (31 mg, 0,038 mmol) en diclorometano (1 ml) se agregó TFA (0,25 ml, 3,24 mmol). La mezcla se agitó a TA por 3 h después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto esperado se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-carboxi-N-(2-(dimetilamino)etil)acetamido)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico como un sólido blanco (15 mg, 0,021 mmol, 56,1 % de rendimiento). CLEM: m/e 701,5 (M+H)⁺, 2,11 min (método 6). RMN ¹H (500 MHz, Ácido acético-d₃ ácido-d) δ ppm 8,04 (d, J=8,24 Hz, 2H), 7,31 (d, J=8,24 Hz, 2H), 5,38 (d, J=5,19 Hz, 1H), 4,85 (d, J=16,17 Hz, 1H), 4,69 (d, J=15,56 Hz, 1H), 3,86-4,13 (m, 2H), 2,97-3,82 (m, 6H), 2,62-2,73 (m, 1H), 2,13-2,24 (m, 2H), 1,06-1,92 (m, 38H), 1,03 (s, 3H), 1,01 (s, 3H).

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



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

A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(dimetilamino)etilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo (48 mg, 0,072 mmol) en DCE (2 ml) se agregó Base de Hunig (0,037 ml, 0,215 mmol), cloruro de 3-carbometoxipropionilo (21,54 mg, 0,143 mmol), y DMAP (1 mg, 8,19 μmol). La mezcla se agitó a TA por 5 h después se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se purificó usando un gradiente MeOH al 0-5 % en diclorometano para proporcionar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((N-(2-(dimetilamino)etil)-4-metoxi-4-oxobutanamido)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo como una espuma blanca (53,8 mg, 0,051 mmol, 71,8 % de rendimiento). CLEM: m/e 785,6 (M+H)⁺, 3,21 min (método 6).

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

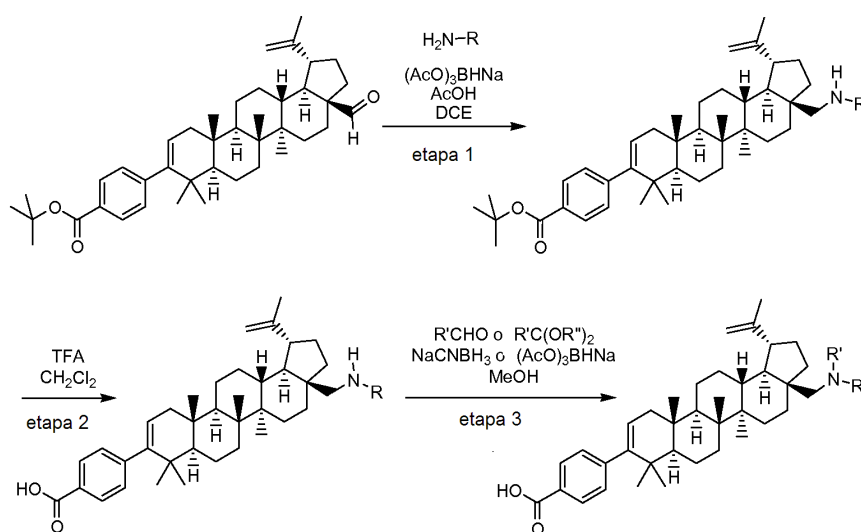
A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((N-(2-(dimetilamino)etil)-4-metoxi-4-oxobutanamido)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo (53 mg, 0,068 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se agregó NaOH (0,338 ml, 0,338 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C por 3 h. La mezcla se enfrió a TA y se apagó con HCl 1 N (3 ml) y se extrajo con diclorometano (3x7 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin

purificación adicional. CLEM: m/e 771,6 (M+H)⁺, 2,70 min (método 6).

Etapa 3. Desprotección del ácido benzoico.

5 A una solución de ácido 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(*tert*-butoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)metil)(2-(dimetilamino)etil)amino)-4-oxobutanoico (47 mg, 0,061 mmol) en DCM (1 ml) se agregó TFA (0,25 ml, 3,24 mmol). La mezcla se agitó a TA. Después de 1,75 h, la mezcla se concentró bajo presión reducida, se diluyó con dioxano y MeOH, y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar ácido 4-
10 (((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-carboxi-N-(2-(dimetilamino)etil)propanamido)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico como un sólido blanco (25 mg, 0,035 mmol, 57,4 % de rendimiento. CLEM: m/e 715,4 (M+H)⁺, 2,16 min (método 6).

15 Procedimiento general para la preparación de aminas de C28



Etapa 1: Preparación de aminas de C28

20 Una suspensión de 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-formil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo (1 eq.), la amina correspondiente (2 eq.) y ácido acético (2-5 eq.) en DCE (2 ml) se agitó a TA por 30 min. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (5 eq.). La mezcla resultante se agitó a TA por 18-72 h. La mezcla de
25 reacción se diluyó con 5 ml de carbonato de sodio saturado y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El producto crudo se purificó por Cromatografía instantánea Biotage o se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

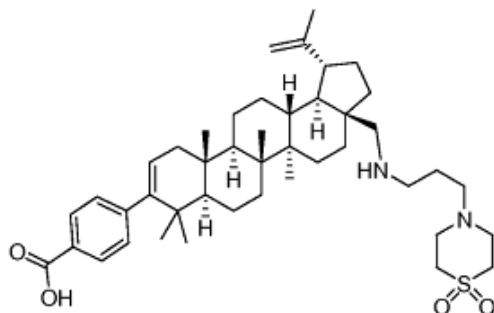
Etapa 2: Preparación de ácidos benzoicos por hidrólisis de *tert*-butilésteres correspondientes

30 A una solución de la amina C28 correspondiente de la Etapa 1 en DCM (2 ml) se agregó TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó a TA por 1-2 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el ácido benzoico deseado.

Etapa 3: Aminación reductiva para formar aminas terciarias

35 A una solución del material de la Etapa 2 (1 eq.) en metanol (2 ml) se agregó el aldehído o cetal correspondiente (2 eq.) seguido por ácido acético (1 eq.). La solución resultante se agitó a TA por 10 min. Se agregó triacetoxihidrobórato de sodio (3 eq.) y la suspensión resultante se agitó a TA por 2-48 h. La mezcla de reacción se
40 apagó por solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La capa orgánica se combinó y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado.

EJEMPLO 14. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-((3-(1-dioxo-tiomorfolino)propilamino)metil)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

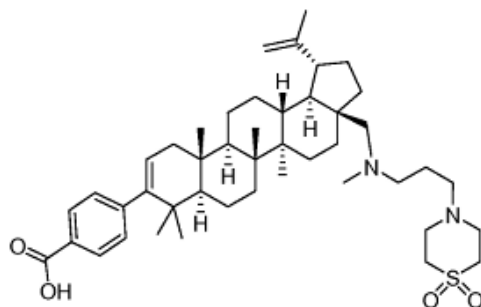


5

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando 1,1-dióxido de 4-(3-aminopropil)tiomorfolino como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (56 mg, 57,5 %). CLEM: m/e 719,5 (MH⁺), 2,60 min (método 1). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,90 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,20 (2H, d, J=8,6 Hz), 5,20-5,34 (1H, m), 4,73 (1H, s), 4,62 (1H, s), 3,44-3,58 (4H, m), 3,39 (4H, d, J=4,8 Hz), 3,12-3,26 (3H, m), 3,08 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,78-2,91 (1H, m), 2,39-2,58 (1H, m), 2,07-2,19 (3H, m), 1,97-2,08 (1H, m), 1,64-1,88 (10H, m), 1,39-1,63 (8H, m), 1,18-1,38 (5H, m), 1,15 (3H, s), 1,05 (3H, s), 1,02 (3H, s), 0,95 (3H, s), 0,87-0,94 (3H, s).

10

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



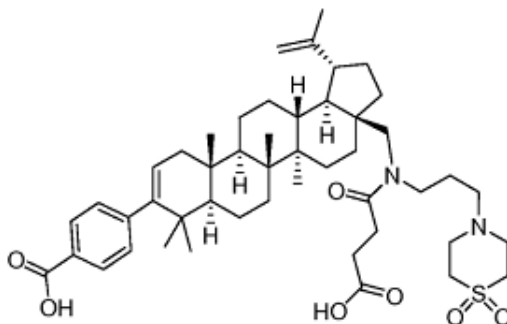
20

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de amina C28, hidrólisis y formación de amina terciaria usando 1,1-dióxido de 4-(3-aminopropil)tiomorfolino como la amina reactiva y formaldehído como aldehído reactivo. El producto se aisló como un sólido blanco (10 mg, 46,6 %). CLEM: m/e 733,6 (MH⁺), 2,56 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,94 (m, J=8,5 Hz, 2H), 7,24 (m, J=8,5 Hz, 2H), 5,26-5,41 (m, 1H), 4,80 (d, J=1,5 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,23-3,46 (m, 12H), 3,03 (s, 3H), 2,91 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,56 (s a., 1H), 2,08-2,31 (m, 2H), 1,98-2,08 (m, 1H), 1,70-1,95 (m, 10H), 1,47-1,70 (m, 9H), 1,43 (d, J=10,0 Hz, 1H), 1,28-1,41 (m, 3H), 1,15-1,23 (m, 4H), 1,12 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

25

EJEMPLO 16. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-((3-(1-dioxo-tiomorfolino)propilamino)metil)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

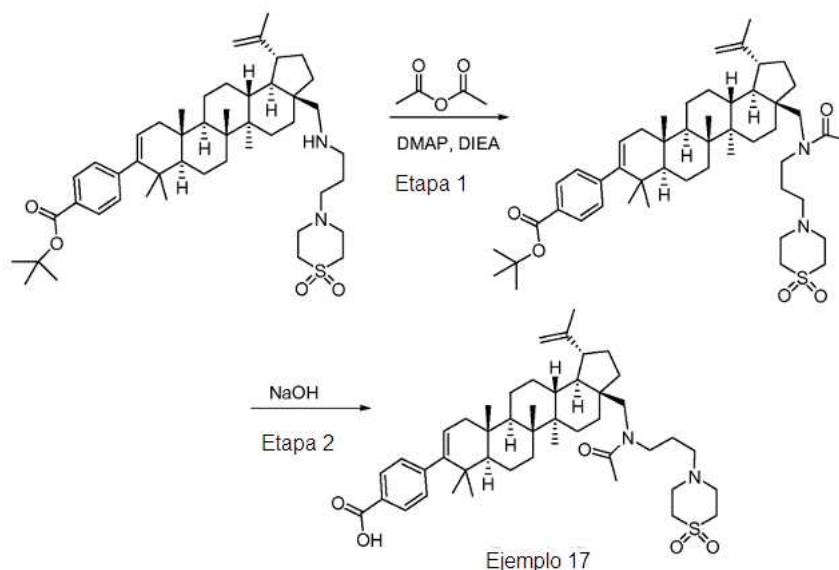
30



5 A una solución de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-((3-(1-dioxo-tiomorfolino)propilamino)metil)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (10 mg, 0,014 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) se agregó dihidrofuran-2,5-diona (4,18 mg, 0,042 mmol) seguido por DMAP (1,953 mg, 0,014 mmol) y DIPEA (2,429 μL, 0,014 mmol). La mezcla se agitó a TA por 18 horas. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg, 83 %). CLEM: m/e 819,3 (MH⁺), 2,45 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,94 (m, J=8,3 Hz, 2H), 7,24 (m, J=8,5 Hz, 2H), 5,33 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,82 (s a., 2H), 3,48-3,73 (m, 6H), 3,44 (s a., 3H), 3,20-3,31 (m, 2H), 3,03-3,20 (m, 1H), 2,56-2,80 (m, 5H), 2,08 (s a., 4H), 1,75 (d, J=11,3 Hz, 8H), 1,57 (d, J=2,0 Hz, 5H), 1,48 (s a., 2H), 1,24-1,45 (m, 5H), 1,22 (s, 4H), 1,11-1,16 (m, 2H), 1,02-1,11 (m, 6H), 0,88-1,02 (m, 6H).

10 EJEMPLO 17. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-((3-(1-dioxo-tiomorfolino)propilamino)metil)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

15



Etapa 1. N-Acetilación

20 A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((3-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)propil)amino)metil)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *terc*-butilo (50 mg, 0,065 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se agregó anhídrido acético (6,58 mg, 0,065 mmol) seguido por DMAP (9,06 mg, 0,065 mmol) y DIPEA (11 μl, 0,065 mmol). La mezcla se agitó por 18 horas a temperatura ambiente. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo resultante se usó como tal sin purificación adicional. CLEM: m/e 817,3 (MH⁺), 2,75 min (método 3).

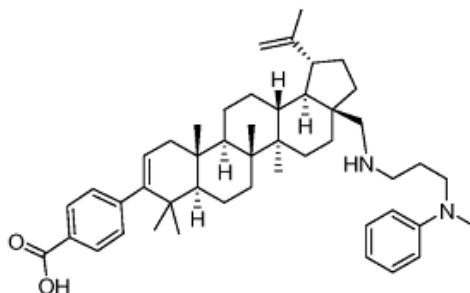
25

Etapa 2. Saponificación del éster de benzoato

30 A una solución del material de la Etapa 1 (6 mg, 7,34 μmol) en dioxano (1 ml) y se agregó MeOH (5 ml) hidróxido de sodio (5,87 mg, 0,147 mmol) (polvo), seguido por 5 gotas de agua. La solución resultante se agitó a 70 °C por 12 h. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa. El producto se aisló como un sólido blanco (6 mg, 100 %). CLEM: m/e 761,3 (MH⁺), 2,51 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,94 (m, J=8,3 Hz, 2H), 7,26 (m, 2H), 5,22-5,44 (m, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,82 (s a., 2H), 3,59-3,68 (m, 3H), 3,51-3,59 (m, 2H), 3,40-3,51 (m, 4H), 3,23-3,31 (m, 2H), 3,02-3,16 (m, 1H), 2,57-2,73 (m, 1H), 2,12-2,22 (m, 4H), 1,97-2,12 (m, 3H), 1,85 (d, J=12,3 Hz, 2H), 1,65-1,80 (m, 6H), 1,58 (d, J=16,6 Hz, 4H), 1,45-1,54 (m, 3H), 1,26-1,45 (m, 4H), 1,21 (s, 4H), 1,11-1,19 (m, 3H), 1,01-1,11 (m, 6H), 0,92-1,01 (m, 6H).

35

EJEMPLO 18. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((3-(metil(fenil)amino)propilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

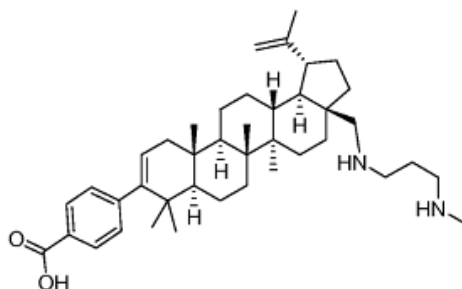


5

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando *N*1-metil-*N*1-fenilpropan-1,3-diamina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (7 mg, 14,4 %). CLEM: m/e 691,7 (MH⁺), 2,71 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,97 (2H, d, J=7,9 Hz), 7,16-7,27 (4H, m), 6,65-6,84 (3H, m), 5,23-5,37 (1H, m), 4,70 (1H, s a.), 4,61 (1H, s a.), 3,30-3,48 (2H, m), 2,95-3,03 (4H, m), 2,93 (3H, s), 2,41-2,53 (1H, m), 2,00-2,14 (2H, m), 1,89-2,00 (4H, m), 1,73-1,89 (7H, m), 1,64-1,73 (2H, m), 1,60 (2H, s a.), 1,52-1,58 (2H, m), 1,46-1,52 (2H, m), 1,44 (2H, d, J=10,1 Hz), 1,18-1,33 (2H, m), 1,03-1,12 (3H, m), 1,02 (2H, s a.), 0,98-1,01 (6H, m), 0,87-0,98 (6H, m).

10

EJEMPLO 19. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((3-(metilamino)propilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

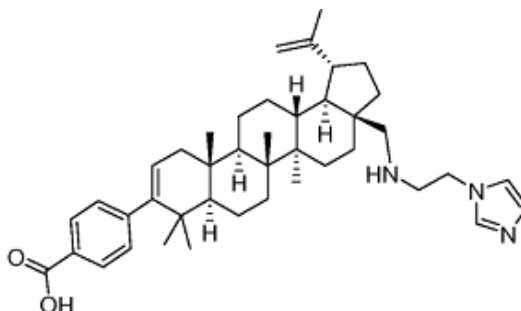


20

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando 3-aminopropil(metil)carbamato de *tert*-butilo como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (26 mg, 51,6 %). CLEM: m/e 615,5 (MH⁺), 2,50 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, Ácido acético-d) δ ppm 8,03 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,29 (2H, d, J=8,2 Hz), 5,36 (1H, d, J=4,6 Hz), 4,79 (1H, s), 4,67 (1H, s), 3,36-3,43 (1H, m), 3,27-3,36 (2H, m), 3,21 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,94 (1H, d, J=12,8 Hz), 2,78 (3H, s), 2,48-2,56 (1H, m), 2,24-2,38 (2H, m), 2,13-2,24 (2H, m), 2,00-2,13 (5H, m), 1,85-2,00 (3H, m), 1,68-1,85 (6H, m), 1,58-1,68 (2H, m), 1,41-1,58 (3H, m), 1,23-1,41 (2H, m), 1,12-1,23 (5H, m), 1,09 (3H, s), 1,07 (3H, s), 1,01 (3H, s), 1,00 (3H, s).

25

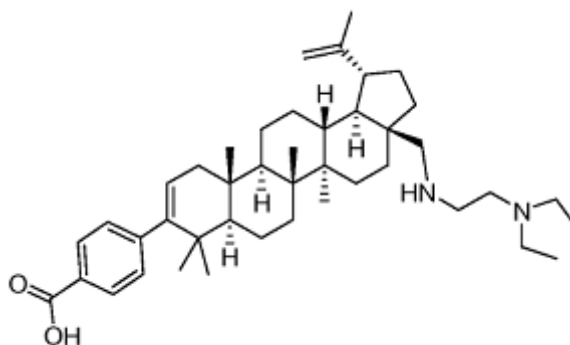
EJEMPLO 20. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1H-imidazol-1-il)etilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



35

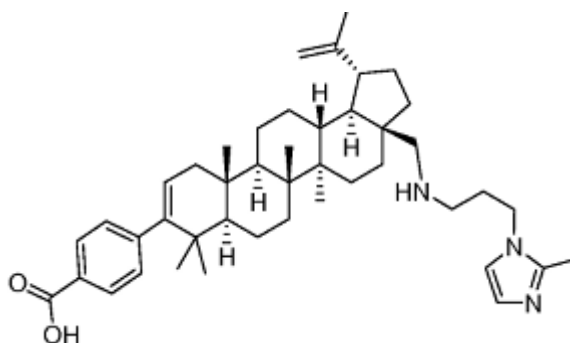
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando 2-(1H-imidazol-1-il)etanamina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (15 mg, 51,7 %). CLEM: m/e 638,6 (MH⁺), 2,49 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 9,03 (1H, s), 7,94 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,73 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,65 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,24 (2H, d, J=8,2 Hz), 5,25-5,36 (1H, m), 4,77 (1H, s), 4,74 (2H, t, J=6,7 Hz), 4,66 (1H, s), 3,63-3,79 (2H, m), 3,36 (1H, m), 2,95 (1H, d, J=12,8 Hz), 2,52 (1H, dt, J=10,8, 5,5 Hz), 2,12-2,27 (1H, m), 1,98-2,12 (1H, m), 1,83-1,98 (2H, m), 1,78-1,83 (2H, m), 1,70-1,78 (6H, m), 1,45-1,64 (6H, m), 1,35 (2H, dd, J=11,3,8,2 Hz), 1,26-1,32 (2H, m), 1,22 (1H, d, J=2,7 Hz), 1,18 (5H, s), 1,09 (3H, s), 1,05 (3H, s), 0,99 (3H, s), 0,97 (3H, s).

- 10 EJEMPLO 21. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(dietilamino)etilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



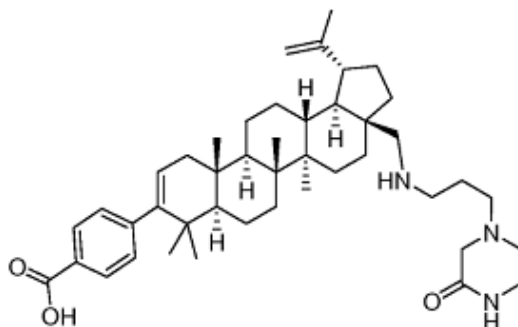
- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando *N1,N1*-dietilano-1,2-diamina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (27 mg, 86,0 %). CLEM: m/e 643,6 (MH⁺), 2,52 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,89 (2H, m, J=7,6 Hz), 7,16 (2H, m, J=7,9 Hz), 5,30 (1H, d, J=4,6 Hz), 4,75 (1H, s a.), 4,63 (1H, s a.), 3,04-3,23 (5H, m), 2,88-3,02 (4H, m), 2,69 (1H, d, J=11,9 Hz), 2,51 (1H, d, J=5,5 Hz), 2,15 (1H, dd, J=17,1, 6,1 Hz), 2,09 (1H, s a.), 1,93-2,00 (6H, m), 1,83-1,93 (2H, m), 1,79 (2H, s a.), 1,73 (4H, s a.), 1,42-1,59 (5H, m), 1,26 (2H, s a.), 1,22 (6H, t, J=7,2 Hz), 1,16 (5H, s a.), 1,06 (3H, s a.), 1,04 (3H, s a.), 0,88-1,01 (6H, m).

- 25 EJEMPLO 22. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((3-(metilamino)propilamino)metil)-1-(prop-1-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



- 30 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando 3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-amina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (40 mg, 66,5 %). CLEM: m/e 666,5 (MH⁺), 2,48 min (método 1). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,90 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,52 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,44 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,20 (2H, d, J=8,3 Hz), 5,27 (1H, d, J=4,8 Hz), 4,72 (1H, s), 4,61 (1H, s), 4,25 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,11-3,26 (3H, m), 2,79-2,92 (1H, m), 2,65 (3H, s), 2,39-2,58 (1H, m), 2,30 (2H, dq, J=7,9, 7,7 Hz), 2,12 (1H, dd, J=17,2, 6,4 Hz), 1,93-2,08 (1H, m), 1,76-1,93 (2H, m), 1,63-1,76 (8H, m), 1,57 (1H, s a.), 1,54 (1H, d, J=7,6 Hz), 1,38-1,52 (6H, m), 1,29-1,38 (1H, m), 1,22-1,29 (2H, m), 1,19 (1H, s a.), 1,07-1,16 (4H, m), 1,04 (3H, s), 1,02 (3H, s), 0,96 (3H, s), 0,90 (3H, s).

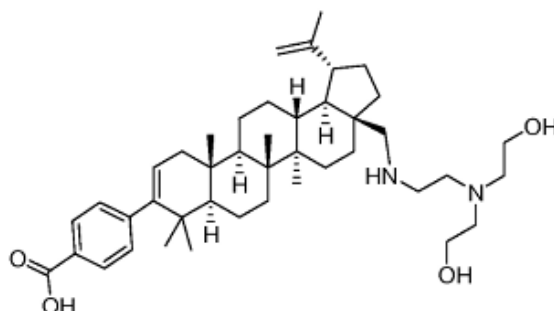
EJEMPLO 23. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((3-(3-oxopiperazin-1-il)propilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



5

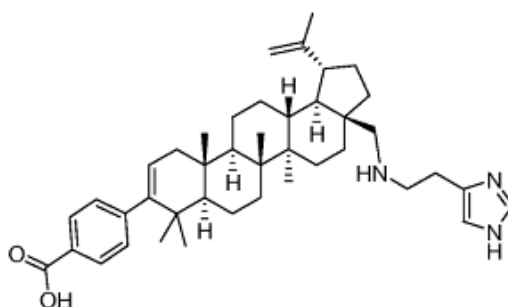
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando 4-(3-aminopropil)piperazin-2-ona como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (55 mg, 80 %). CLEM: m/e 684,5 (MH⁺), 2,53 min (método 1). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,91 (2H, d, J=3,3 Hz), 7,21 (2H, d, J=2,8 Hz), 5,28 (1H, s a.), 4,74 (1H, s a.), 4,63 (1H, s a.), 3,93 (2H, s a.), 3,52-3,69 (4H, m), 3,3 (2H, m), 3,04-3,27 (3H, m), 2,78-2,97 (1H, m), 2,41-2,63 (1H, m), 2,21-2,38 (2H, m), 1,97-2,21 (2H, m), 1,8 (2H, m), 1,71 (8H, s a.), 1,51 (8H, s a.), 1,25 (2H, m), 1,15 (5H, s a.), 1,03 (7H, d, J=13,8 Hz), 0,85-0,99 (6H, m).

15 EJEMPLO 24. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(bis(2-hidroxi)etil)amino)etilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



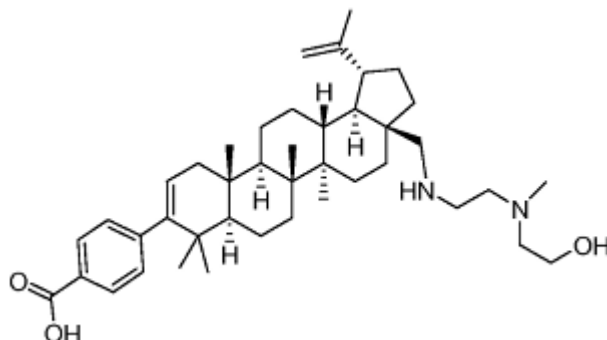
20 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando 2,2'-(2-aminoetilazanedil)di-etanol como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (19 mg, 40,7 %). CLEM: m/e 675,6 (MH⁺), 2,51 min (método 1). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,90 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,20 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,18-5,37 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,79-3,95 (m, 4H), 3,45-3,66 (m, 4H), 3,20-3,35 (m, 5H), 2,78-3,00 (m, 1H), 2,39-2,59 (m, 1H), 2,13 (dd, J=17,0, 6,4 Hz, 1H), 2,04 (d, J=8,6 Hz, 1H), 1,78-1,92 (m, 2H), 1,63-1,78 (m, 8H), 1,55 (d, J=6,5 Hz, 2H), 1,40-1,53 (m, 6H), 1,22-1,40 (m, 4H), 1,09-1,19 (m, 4H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

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



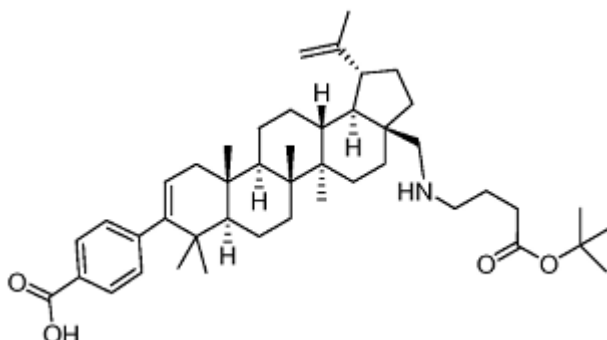
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando 2-(1H-imidazol-4-il)etanamina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (40 mg, 63,4 %). CLEM: m/e 638,5 (MH⁺), 2,48 min (método 1). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,86 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,90 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,20 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,16-5,33 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,36-3,53 (m, 2H), 3,16-3,26 (m, 3H), 2,90 (d, J=12,8 Hz, 1H), 2,40-2,59 (m, 1H), 2,08-2,20 (m, 1H), 1,98-2,08 (m, 1H), 1,79-1,91 (m, 2H), 1,62-1,79 (m, 7H), 1,53-1,62 (m, 3H), 1,41-1,53 (m, 5H), 1,23-1,41 (m, 4H), 1,09-1,23 (m, 5H), 1,06 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

EJEMPLO 26. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((2-hidroxi-etil)(metil)amino)etilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



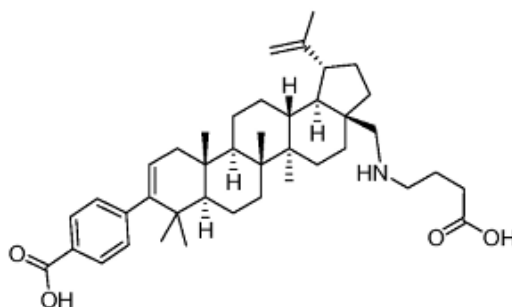
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando 2-((2-aminoetil)(metil)amino)etanol como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (21 mg, 45,7 %). CLEM: m/e 645,5 (MH⁺), 2,49 min (método 1). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,90 (m, J=8,3 Hz, 2H), 7,20 (m, J=8,3 Hz, 2H), 5,21-5,34 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,82-3,97 (m, 2H), 3,50-3,75 (m, 4H), 3,30-3,43 (m, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,93 (d, J=12,8 Hz, 1H), 2,49 (td, J=10,6, 5,8 Hz, 1H), 2,08-2,20 (m, 2H), 1,79-1,93 (m, 2H), 1,64-1,79 (m, 8H), 1,40-1,64 (m, 8H), 1,23-1,40 (m, 4H), 1,13-1,23 (m, 4H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

EJEMPLO 27. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((4-*terc*-butoxi-4-oxobutilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando clorhidrato de 4-aminobutanoato *terc*-butilo de como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (2 mg, 3,62 %). CLEM: m/e 689,5 (MH⁺), 2,96 min (método 1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,90 (m, J=8,3 Hz, 2H), 7,19 (m, J=8,1 Hz, 2H), 5,29 (d, J=4,3 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,21 (s, 2H), 2,85 (d, J=4,5 Hz, 1H), 2,53-2,78 (m, 1H), 2,28-2,45 (m, 1H), 2,02-2,19 (m, 2H), 1,80-2,02 (m, 2H), 1,72 (s, 8H), 1,61 (s, 9H), 1,46-1,54 (m, 4H), 1,43 (d, J=7,1 Hz, 5H), 1,18-1,36 (m, 6H), 1,07-1,18 (m, 6H), 1,03 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,76-0,97 (m, 6H).

EJEMPLO 28. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-carboxipropilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



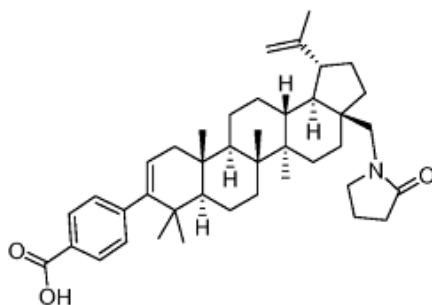
5

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando clorhidrato de 4-aminobutanoato *tert*-butilo como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (2 mg, 3,62 %). CLEM: m/e 630,5 (MH⁺), 2,59 min (método 1). RMN ¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ ppm 7,93 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,23 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,25-5,36 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,21-3,49 (m, 1H), 3,16 (t, J=7,7 Hz, 2H), 2,87 (d, J=12,8 Hz, 1H), 2,43-2,60 (m, 3H), 2,12-2,26 (m, 1H), 1,92-2,12 (m, 3H), 1,66-1,90 (m, 8H), 1,59 (d, J=6,0 Hz, 2H), 1,46-1,57 (m, 6H), 1,33-1,34 (m, 2H), 1,28 (d, J=15,4 Hz, 4H), 1,19 (s, 4H), 1,09 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).

10

EJEMPLO 29. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen--il)benzoico.

15



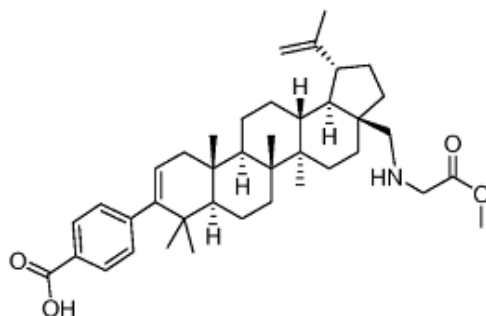
20

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando clorhidrato de 4-aminobutanoato *tert*-butilo como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (3 mg, 6,28 %). CLEM: m/e 612,4 (MH⁺), 3,18 min (método 1). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,88 (m, J=8,3 Hz, 2H), 7,17 (m, J=8,3 Hz, 2H), 5,14-5,31 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,36-3,58 (m, 3H), 3,13 (d, J=14,4 Hz, 1H), 2,46-2,61 (m, 1H), 2,34 (t, J=8,2 Hz, 2H), 2,00-2,19 (m, 4H), 1,97 (s, 1H), 1,58-1,75 (m, 8H), 1,47 (s a., 7H), 1,30 (d, J=7,1 Hz, 3H), 1,24 (s, 4H), 1,14 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,91 (s, 3H).

25

EJEMPLO 30. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-metoxi-2-oxoetilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

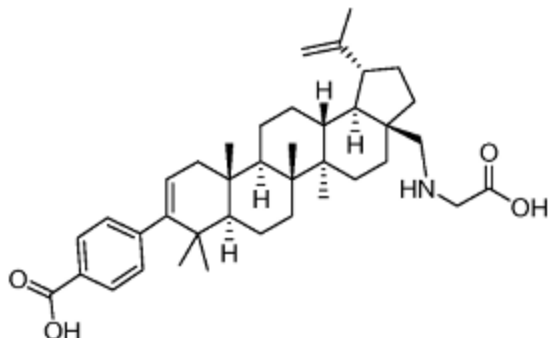
30



35

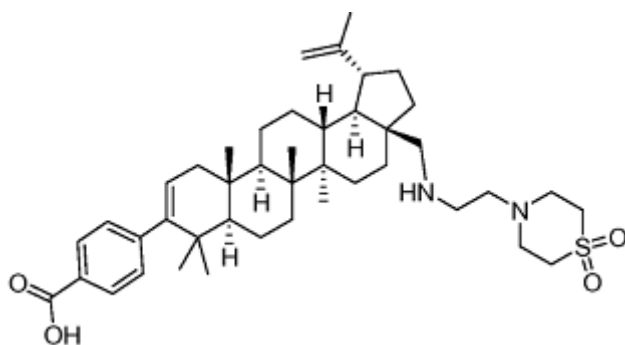
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando clorhidrato de 2-aminoacetato de metilo como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (27 mg, 45,9 %). CLEM: m/e 616,5 (MH⁺), 2,14 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,90 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,20 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,20-5,33 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,05 (d, J=3,8 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,33-3,45 (m, 1H), 2,89 (d, J=12,6 Hz, 1H), 2,45 (td, J=10,8, 5,7 Hz, 1H), 1,93-2,18 (m, 2H), 1,77-1,93 (m, 3H), 1,63-1,77 (m, 7H), 1,39-1,63 (m, 8H), 1,18-1,39 (m, 5H), 1,15 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

EJEMPLO 31. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((carboximetilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



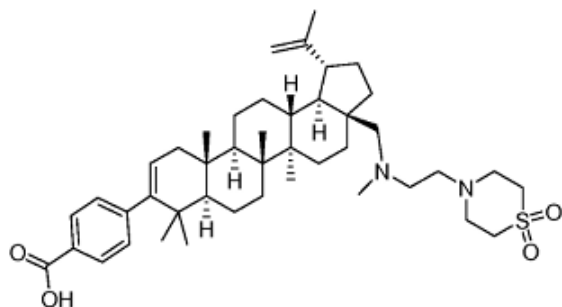
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos abajo: A la solución de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-metoxi-2-oxoetilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (50 mg, 0,081 mmol) en dioxano, se agregó (2 ml) hidróxido de sodio (0,162 ml, 0,162 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C por 2 h. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (18 mg, 35 %). CLEM: m/e 602,4 (MH⁺), 2,32 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,90 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,20 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,18-5,40 (m, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,62 (s a., 1H), 3,96 (d, J=5,0 Hz, 2H), 2,78-2,94 (m, 1H), 2,37-2,60 (m, 1H), 2,10 (s, 2H), 1,78-1,92 (m, 3H), 1,62-1,78 (m, 6H), 1,38-1,61 (m, 8H), 1,16-1,38 (m, 6H), 1,11-1,16 (m, 4H), 1,07 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

EJEMPLO 32. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-metoxi-2-oxoetilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando clorhidrato de 2-aminoacetato de metilo como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (34 mg, 58,1 %). CLEM: m/e 704,5 (MH⁺), 2,27 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,90 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,20 (d, J=8,1 Hz, 2H), 5,19-5,36 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,18-3,35 (m, 5H), 3,12 (s a., 6H), 2,89-3,01 (m, 2H), 2,86 (d, J=13,8 Hz, 1H), 2,41-2,61 (m, 1H), 2,12 (dd, J=17,1, 6,3 Hz, 1H), 1,93-2,07 (m, 1H), 1,64-1,88 (m, 10H), 1,41-1,62 (m, 8H), 1,18-1,41 (m, 5H), 1,15 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

EJEMPLO 33. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-metoxi-2-oxoetilamino) metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

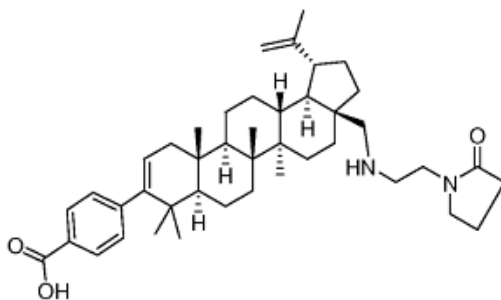


5

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de amina C28, hidrólisis y formación de amina terciaria usando 1,1-dióxido de 4-(3-aminoetil)tiomorfolino como la amina reactiva y formaldehído como aldehído reactivo. El producto se aisló como un sólido blanco (10 mg, 46,6 %). CLEM m/e 719,7 (MH⁺), 2,56 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,94 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 5,24-5,40 (m, 1H), 4,80 (d, J=1,5 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,37 3,56 (m, 3H), 3,16 (d, J=8,3 Hz, 9H), 3,05-3,11 (m, 3H), 2,86-3,05 (m, 2H), 2,56 (td, J=11,1, 5,4 Hz, 1H), 2,17 (dd, J=17,1, 6,3 Hz, 1H), 2,01 (s a., 2H), 1,69-1,93 (m, 9H), 1,44-1,69 (m, 9H), 1,25-1,42 (m, 3H), 1,13-1,25 (m, 4H), 1,12 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).

10

EJEMPLO 34. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

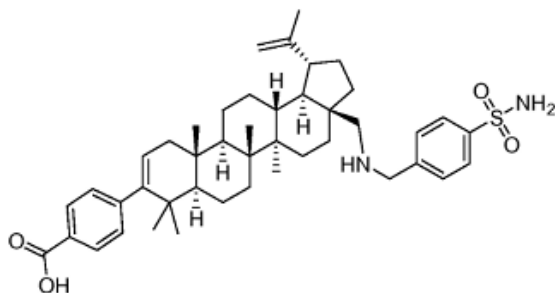


20

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando 1-(2-aminoetil)pirrolidin-2-ona como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (34 mg, 63,8 %). CLEM: m/e 655,5 (MH⁺), 2,33 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,90 (m, J=8,3 Hz, 2H), 7,20 (m, J=8,3 Hz, 2H), 5,22-5,34 (m, 1H), 4,74 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,57-3,71 (m, 2H), 3,53 (t, J=7,2 Hz, 2H), 3,27-3,35 (m, 2H), 3,25 (d, J=12,8 Hz, 1H), 2,92 (d, J=13,1 Hz, 1H), 2,50 (td, J=10,6, 5,7 Hz, 1H), 2,42 (t, J=8,2 Hz, 2H), 1,97-2,18 (m, 4H), 1,62-1,87 (m, 10H), 1,41-1,62 (m, 8H), 1,20-1,41 (m, 4H), 1,13-1,20 (m, 4H), 1,06 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

25

EJEMPLO 35. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-((4-sulfamoilbenzilamino)metil)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

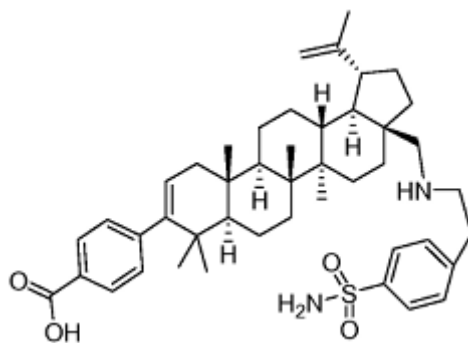


El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando 4-(aminometil)bencensulfonamida como la amina reactiva. El producto se

35

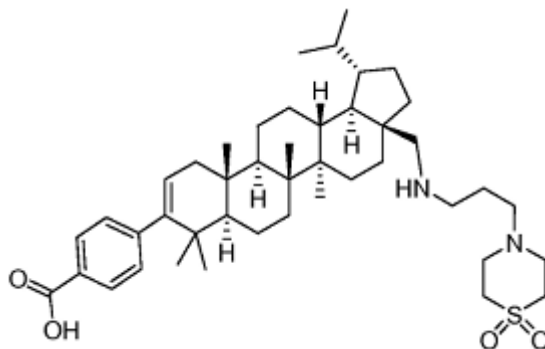
aisló como un sólido blanco (14 mg, 26,1 %). CLEM: m/e 713,4 (MH⁺), 2,30 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,97-8,08 (m, 2H), 7,90 (m, J=8,3 Hz, 2H), 7,74 (m, J=8,3 Hz, 2H), 7,19 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,15-5,35 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,41-4,54 (m, 1H), 4,29 (d, J=13,3 Hz, 1H), 2,95-3,12 (m, 1H), 2,83 (d, J=12,8 Hz, 1H), 2,41 (td, J=11,1, 5,4 Hz, 1H), 2,09 (dd, J=17,1, 6,3 Hz, 1H), 1,78-1,99 (m, 1H), 1,57-1,77 (m, 8H), 1,30-1,54 (m, 9H), 1,18-1,29 (m, 3H), 1,03-1,16 (m, 2H), 1,01 (s a., 1H), 0,98 (s, 6H), 0,94 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,78 (s, 3H).

EJEMPLO 36. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-((4-sulfamoilfenetilamino)metil)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



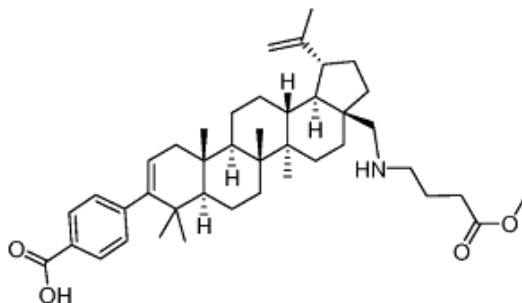
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando 4-(2-aminoetil)bencensulfonamida como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (18 mg, 33,5 %). CLEM: m/e 727,4 (MH⁺), 2,30 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,82-7,94 (m, 4H), 7,48 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,20 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,28 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,31-3,39 (m, 2H), 3,27-3,29 (m, 1H), 3,09-3,19 (m, 2H), 2,82-2,92 (m, 1H), 2,49 (td, J=10,6, 5,9 Hz, 1H), 2,09-2,20 (m, 1H), 1,97-2,09 (m, 1H), 1,78-1,89 (m, 2H), 1,63-1,78 (m, 8H), 1,40-1,62 (m, 8H), 1,18-1,40 (m, 5H), 1,15 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

EJEMPLO 37. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-((3-(1-dioxo-tiomorfolino)propilamino)metil)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12, 13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



A una solución de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-((3-(1-dioxo-tiomorfolino)propilamino)metil)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (50 mg, 0,070 mmol) en MeOH (15 ml) y ácido acético (5,00 ml) se agregó paladio en carbono (15 mg, 0,141 mmol). La reacción se condujo en un agitador Parr a 40 psi (2,8 Kg/cm²) a TA por 16 h. Se observó una conversión al 30 %. El solvente se removió *in vacuo*. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg, 19,0 %). CLEM: m/e 721,2 (MH⁺), 2,39 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,95 (m, J=8,3 Hz, 2H), 7,25 (m, J=8,3 Hz, 2H), 5,34 (dd, J=6,1, 1,6 Hz, 1H), 3,10-3,29 (m, 11H), 2,78-2,92 (m, 3H), 2,20 (dd, J=17,2, 6,4 Hz, 1H), 1,93-2,12 (m, 3H), 1,78 (d, J=12,0 Hz, 2H), 1,75 (d, J=7,8 Hz, 4H), 1,43-1,67 (m, 10H), 1,25-1,41 (m, 4H), 1,18-1,25 (m, 3H), 1,11 (s a., 2H), 1,08 (d, J=3,0 Hz, 6H), 1,00 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (d, J=6,8 Hz, 3H), 0,86 (d, J=6,8 Hz, 3H).

EJEMPLO 38. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((4-metoxi-4-oxobutilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

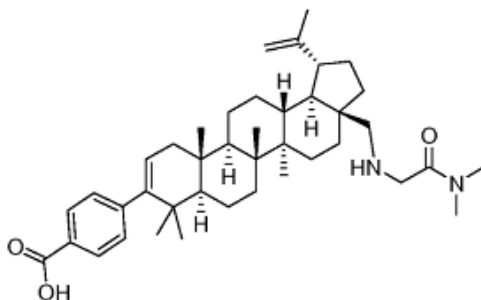


5

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando clorhidrato de 4-aminobutanoato metilo como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (7 mg, 48,2 %). CLEM: m/e 644,4 (MH⁺), 2,21 min (método 3). RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,82-8,02 (m, 2H), 7,19-7,30 (m, 2H), 5,22-5,39 (m, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,67 (s a., 1H), 3,72 (s, 3H), 3,27 (d, J=13,1 Hz, 1H), 3,08-3,22 (m, 2H), 2,88 (d, J=12,8 Hz, 1H), 2,43-2,62 (m, 3H), 2,12-2,31 (m, 1H), 1,96-2,12 (m, 3H), 1,69-1,88 (m, 10H), 1,47-1,67 (m, 8H), 1,22-1,39 (m, 4H), 1,14-1,22 (m, 4H), 1,11 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

10

15 EJEMPLO 39. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(dimetilamino)-2-oxoetilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

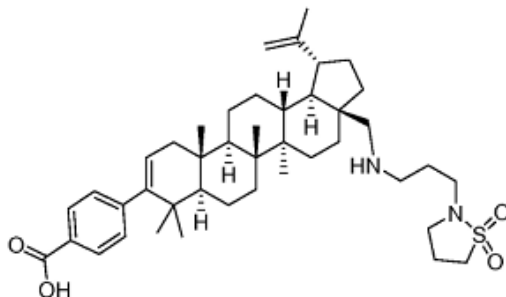


20

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando clorhidrato de 2-amino-N,N-dimetilacetamida como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (34 mg, 87,9 %). CLEM: m/e 629,4 (MH⁺), 2,37 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,94 (m, J=8,5 Hz, 2H), 7,24 (m, J=8,3 Hz, 2H), 5,26-5,38 (m, 1H), 4,75 (d, J=1,5 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,00-4,21 (m, 2H), 3,25-3,40 (m, 1H), 2,98-3,12 (m, 6H), 2,86 (d, J=12,5 Hz, 1H), 2,47 (td, J=10,9, 5,6 Hz, 1H), 2,04-2,26 (m, 2H), 1,85-2,04 (m, 3H), 1,67-1,85 (m, 6H), 1,43-1,67 (m, 8H), 1,19-1,42 (m, 5H), 1,13-1,19 (m, 4H), 1,08 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

25

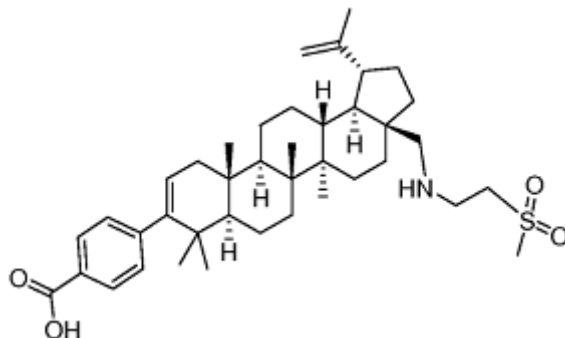
30 EJEMPLO 40. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((3-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)propil)amino)metil)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



35

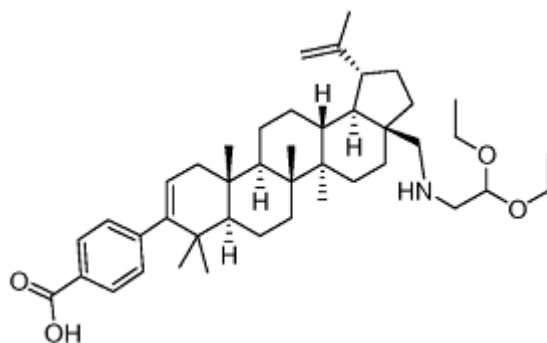
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando clorhidrato de 2-amino-*N,N*-dimetilacetamida como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (34 mg 77,9 %). CLEM: m/e 705,8 (MH⁺), 2,34 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,94 (m, J=8,3 Hz, 2H), 7,24 (m, J=8,3 Hz, 2H), 5,25-5,42 (m, 1H), 4,78 (d, J=1,5 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,31-3,39 (m, 1H), 3,13-3,30 (m, 8H), 2,89 (d, J=13,1 Hz, 1H), 2,45-2,65 (m, 1H), 2,30-2,45 (m, 2H), 1,99-2,21 (m, 4H), 1,67-1,91 (m, 10H), 1,45-1,67 (m, 8H), 1,24-1,45 (m, 4H), 1,12-1,24 (m, 4H), 1,09 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

EJEMPLO 41. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(metilsulfonyl)etilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13, 13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



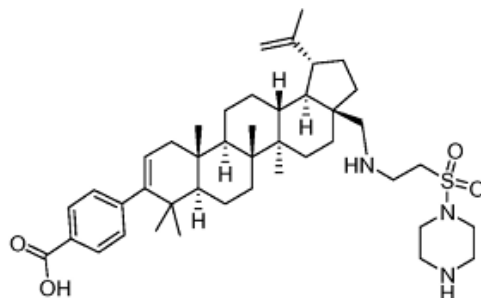
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando clorhidrato de 2-(metilsulfonyl)etanamina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (22 mg, 47,8 %). CLEM: m/e 650,3 (MH⁺), 2,09 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,01 (m, J=8,3 Hz, 2H), 7,25 (m, J=8,3 Hz, 2H), 5,32 (d, J=4,5 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,64-3,88 (m, 4H), 3,34 (s a., 1H), 3,06-3,22 (m, 3H), 2,84 (d, J=11,8 Hz, 1H), 2,32-2,45 (m, 1H), 2,12 (dd, J=17,2, 6,4 Hz, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,79 (s a., 2H), 1,61-1,76 (m, 8H), 1,56 (d, J=8,3 Hz, 3H), 1,39-1,51 (m, 4H), 1,15-1,39 (m, 5H), 1,07-1,15 (m, 4H), 1,03 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,96 (d, J=3,3 Hz, 6H).

EJEMPLO 42. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2,2-dietoxietilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando 2,2-dietoxietanamina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (5 mg, 8,4 %). CLEM: m/e 660,4 (MH⁺), 2,39 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,94 (m, J=8,3 Hz, 2H), 7,24 (m, J=8,5 Hz, 2H), 5,27-5,41 (m, 1H), 4,92-4,98 (m, 1H), 4,74-4,81 (m, 1H), 4,67 (d, J=1,8 Hz, 1H), 3,79-3,95 (m, J=9,5, 7,1, 7,1, 7,1, 7,1 Hz, 2H), 3,63-3,79 (m, J=9,6, 7,0, 7,0, 7,0, 2,9 Hz, 2H), 3,48 (d, J=13,8 Hz, 1H), 3,22-3,31 (m, 2H), 2,91-3,08 (m, 1H), 2,47-2,55 (m, 1H), 2,18 (dd, J= 17,1, 6,3 Hz, 1H), 2,05(m, 1H), 1,69-1,93 (m, 9H), 1,62 (s a., 2H), 1,46-1,61 (m, 6H), 1,24-1,44 (m, 10H), 1,13-1,24 (m, 5H), 1,11 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).

EJEMPLO 43. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(piperazin-1-ilsulfonil)etilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

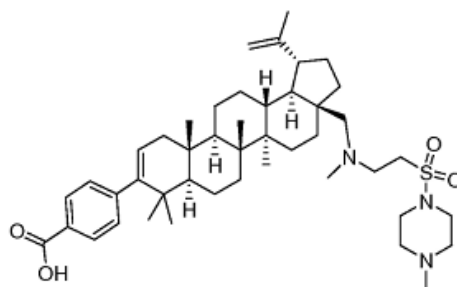


5

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando clorhidrato de 4-(2-aminoetilsulfonil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (47 mg, 91,0 %). CLEM: m/e 720,3 (MH⁺), 2,31 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,94 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 5,20-5,41 (m, 1H), 4,78 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,64-3,74 (m, 6H), 3,56-3,64 (m, 2H), 3,35-3,41 (m, 4H), 3,31-3,35 (m, 1H), 2,96 (d, J=13,1 Hz, 1H), 2,47-2,61 (m, 1H), 2,00-2,24 (m, 2H), 1,69-1,92 (m, 10H), 1,60 (s a., 2H), 1,43-1,59 (m, 6H), 1,26-1,43 (m, 3H), 1,17-1,25 (m, 4H), 1,14 (d, J=2,8 Hz, 1H), 1,09 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

10

EJEMPLO 44. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((metil(2-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)etil)amino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



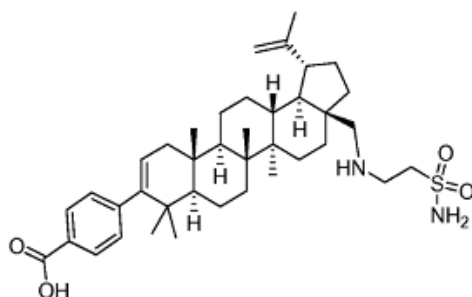
20

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de amina C28, hidrólisis y formación de amina terciaria usando clorhidrato de 4-(2-aminoetilsulfonil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como la amina reactiva y formaldehído como el aldehído reactivo. El producto se aisló como un sólido blanco (17 mg, 33,1 %). CLEM: m/e 748,5 (MH⁺), 2,37 min (método 3). ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,94 (m, J=8,3 Hz, 2H), 7,24 (m, J=8,5 Hz, 2H), 5,23-5,40 (m, 1H), 4,79 (d, J=1,3 Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,00 (s a., 1H), 3,77-3,95 (m, 4H), 3,70 (t, J=7,4 Hz, 4H), 3,38-3,58 (m, 3H), 3,26-3,37 (m, 1H), 3,13-3,25 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,56 (dt, J=10,9, 5,5 Hz, 1H), 2,00-2,25 (m, 2H), 1,79-2,00 (m, 3H), 1,69-1,79 (m, 5H), 1,46-1,69 (m, 9H), 1,42 (d, J=10,8 Hz, 1H), 1,24-1,40 (m, 4H), 1,21 (s, 3H), 1,14-1,19 (m, 1H), 1,11 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

25

30

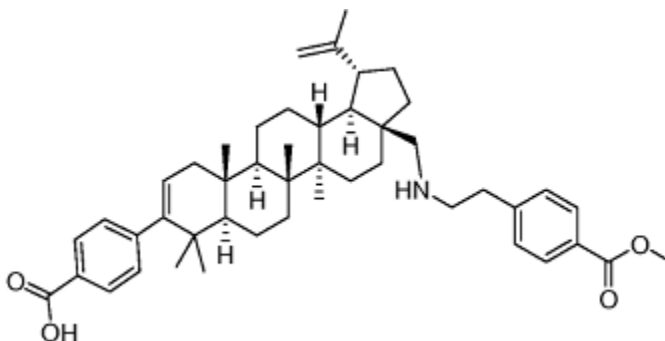
EJEMPLO 45. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-((2-sulfamoiletilamino)metil)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



35

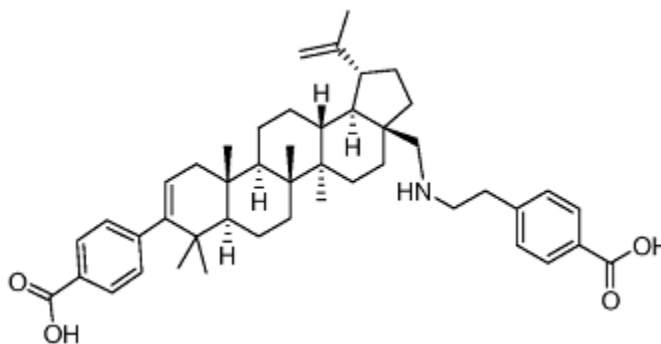
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando 2-aminoetanosulfonamida como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (23 mg, 59,3 %). CLEM: m/e 651,3 (MH⁺), 2,35 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,94 (m, J=8,5 Hz, 2H), 7,24 (m, J=8,5 Hz, 2H), 5,18-5,40 (m, 1H), 4,78 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,57-3,65 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,33 (dq, J=3,2, 1,5 Hz, 2H), 2,97 (d, J=12,8 Hz, 1H), 2,54 (td, J=10,7, 5,6 Hz, 1H), 1,98-2,22 (m, 2H), 1,67-1,92 (m, 10H), 1,57 (dd, J=19,8, 7,5 Hz, 5H), 1,50 (d, J=13,8 Hz, 3H), 1,24-1,45 (m, 4H), 1,18-1,24 (m, 4H), 1,10 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

EJEMPLO 46. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((4-(metoxicarbonil)fenetilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



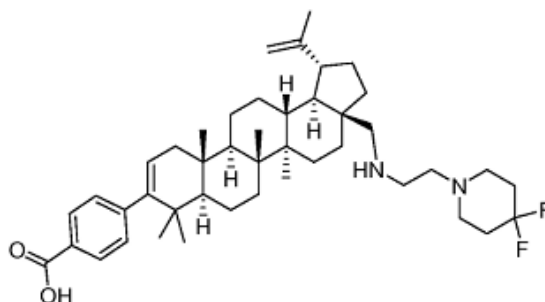
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando 4-(2-aminoetil)benzoato de metilo como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (35 mg, 90,0 %). CLEM: m/e 706,3 (MH⁺), 2,34 min (método 3).

EJEMPLO 47. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((4-carboxifenetilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos abajo: A la solución de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((4-(metoxicarbonil)fenetilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (5 mg) en dioxano (2 ml) y MeOH (2 ml), se agregó 3 mg de hidróxido de litio seguido por 0,5 ml de agua. La solución clara resultante se agitó a 50° C por 12 h. El solvente se removió *in vacuo* y se obtuvo sólido amarillo. El material crudo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,1 mg, 22,0 %). CLEM: m/e 692,5 (MH⁺), 2,28 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 6,50 (d, J=8,3 Hz, 2H), 6,38 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,91 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,68 (d, J=8,3 Hz, 2H), 3,75-3,81 (m, 1H), 3,22 (s, 1H), 3,11 (s, 1H), 1,79-1,91 (m, 2H), 1,66-1,75 (m, 1H), 1,51-1,66 (m, 2H), 1,33 (s, 1H), 0,84-1,02 (m, 1H), 0,44-0,68 (m, 2H), 0,10-0,33 (m, 8H), 0,12-0,10 (m, 6H), 0,34-0,12 (m, 6H), 0,42-0,34 (m, 6H), 0,46 (s, 3H), 0,49 (s, 3H), 0,57 (s, 3H), 0,59 (s, 3H).

EJEMPLO 48. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

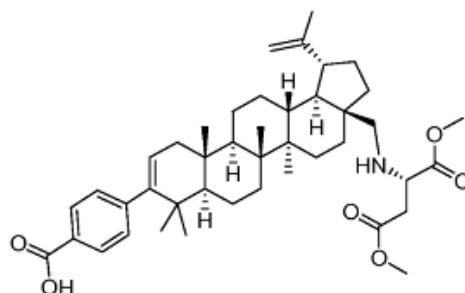


5

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etanamina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (45 mg, 62,5 %). CLEM: m/e 691,6 (MH⁺), 2,54 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,94 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 5,31 (d, J=4,5 Hz, 1H), 4,72-4,82 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,49-3,67 (m, 2H), 3,36-3,49 (m, 2H), 3,31 (d, J=5,0 Hz, 5H), 2,89-3,02 (m, 1H), 2,52 (dt, J=10,6, 5,4 Hz, 1H), 2,23-2,41 (m, 4H), 2,01-2,23 (m, 2H), 1,83-1,95 (m, 2H), 1,67-1,83 (m, 8H), 1,43-1,67 (m, 8H), 1,27-1,43 (m, 3H), 1,24 (s a., 1H), 1,11-1,21 (m, 4H), 1,09 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).

10

EJEMPLO 49. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-1,4-dimetoxi-1,4-dioxobutan-2-ilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



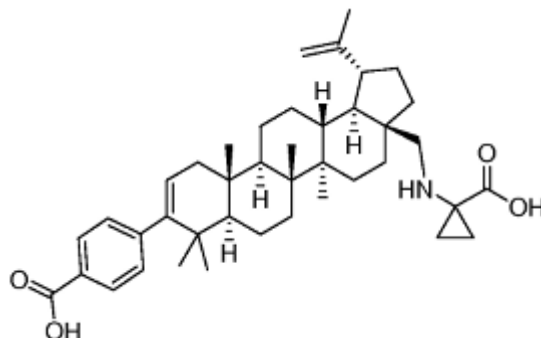
20

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando (S)-dimetil 2-aminosuccinate como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (6 mg, 15,7 %). CLEM: m/e 688,6 (MH⁺), 2,73 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,96 (m, 2H), 7,24 (m, J=8,5 Hz, 2H), 5,22-5,36 (m, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,62 (dd, J=8,4, 4,6 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,93-3,16 (m, 2H), 2,38-2,62 (m, 1H), 2,1 1-2,26 (m, 2H), 2,07 (s a., 1H), 1,88-2,03 (m, 2H), 1,67-1,88 (m, 6H), 1,45-1,67 (m, 8H), 1,25-1,45 (m, 4H), 1,15-1,25 (m, 3H), 1,09-1,15 (m, 2H), 1,06 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).

25

EJEMPLO 50. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((1-carboxiciclopropilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

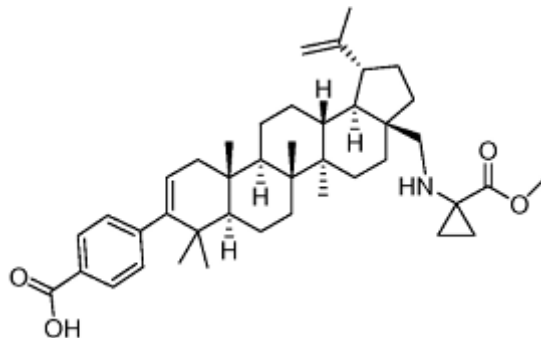
30



35

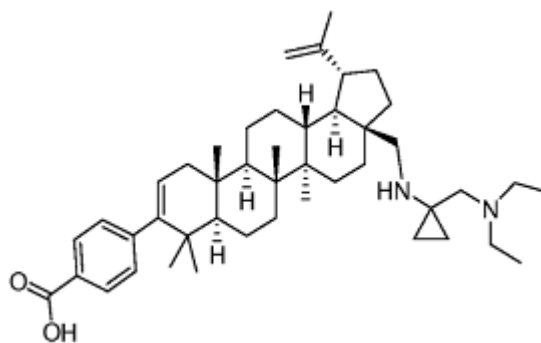
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando clorhidrato de 1-aminociclopropanecarboxilato de metilo como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (10 mg, 50 %). CLEM: m/e 628,6 (MH⁺), 2,28 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, ACETONITRILLO-d₃) δ ppm 7,91 (m, J=7,8 Hz, 2H), 7,24 (m, J=8,0 Hz, 2H), 5,28 (d, J=5,0 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,62 (s a., 1H), 3,43 (d, J=12,5 Hz, 1H), 2,94 (d, J=12,5 Hz, 1H), 2,47 (s a., 1H), 2,12 (dd, J=17,2, 6,7 Hz, 1H), 2,00-2,08 (m, 1H), 1,92 (d, J=2,5 Hz, 1H), 1,85 (s a., 2H), 1,62-1,77 (m, 8H), 1,57 (s a., 5H), 1,44 (s a., 6H), 1,33 (s a., 1H), 1,28 (s a., 3H), 1,08-1,19 (m, 4H), 1,04 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,86-0,97 (m, 6H).

5 EJEMPLO 51. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((1-(metoxycarbonil)ciclopropilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13, 13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



15 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando clorhidrato de 1-aminociclopropanecarboxilato de metilo como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (12mg, 41,3 %). CLEM: m/e 642,6 (MH⁺), 2,64 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,94 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 5,32 (d, J=4,5 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,76-3,87 (m, 3H), 3,53 (d, J=12,5 Hz, 1H), 3,05 (d, J=12,8 Hz, 1H), 2,44-2,62 (m, 1H), 2,02-2,26 (m, 2H), 1,87-2,01 (m, 3H), 1,59-1,80 (m, 13H), 1,48-1,57 (m, 6H), 1,27-1,44 (m, 3H), 1,13-1,27 (m, 5H), 1,10 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

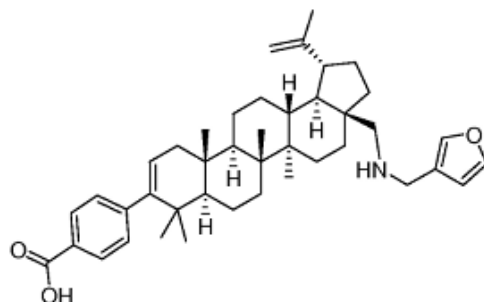
20 EJEMPLO 52. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((1-((dietilamino)metil)ciclopropilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12, 13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



30 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando diclorhidrato de 1-((dietilamino)metil)ciclopropanamina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (15 mg, 25,0 %). CLEM: m/e 669,6 (MH⁺), 2,70 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,95 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 5,31 (d, J=4,5 Hz, 1H), 4,79 (d, J=1,5 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,83-4,00 (m, 1H), 3,30-3,54 (m, 6H), 3,02 (d, J=12,5 Hz, 1H), 2,48-2,70 (m, 1H), 2,16 (dd, J=17,1, 6,5 Hz, 1H), 1,91-2,10 (m, 1H), 1,64-1,88 (m, 10H), 1,45-1,64 (m, 8H), 1,36-1,45 (m, 7H), 1,21-1,36 (m, 6H), 1,11-1,21 (m, 5H), 1,08 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

35

EJEMPLO 53. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((furan-3-ilmetilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

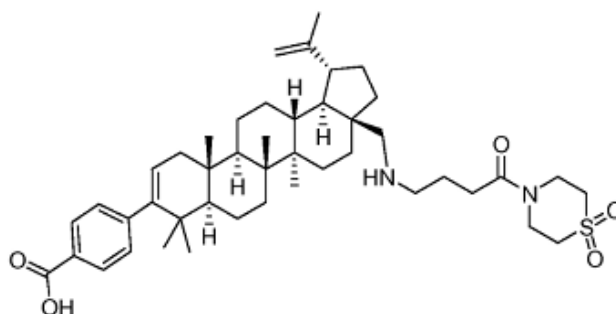


5

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando furan-3-ilmetanamina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (60 mg, 41,0 %). CLEM: m/e 624,6 (MH⁺), 2,61 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 6,28-6,44 (m, 2H), 6,17-6,28 (m, 1H), 6,03-6,16 (m, 1H), 5,53-5,73 (m, 2H), 5,06 (d, J=1,3 Hz, 1H), 3,57-3,80 (m, 1H), 3,09-3,20 (m, 1H), 3,03 (s, 1H), 2,47-2,71 (m, 2H), 1,57 (d, J=12,8 Hz, 1H), 1,12-1,32 (m, 1H), 0,85 (td, J=11,1, 5,6 Hz, 1H), 0,52 (dd, J=17,1, 6,3 Hz, 1H), 0,20-0,42 (m, 1H), 0,04-0,19 (m, 8H), 0,25-0,00 (m, 8H), 0,39-0,25 (m, 4H), 0,56-0,39 (m, 3H), 0,58 (s, 6H), 0,63 (s, 3H), 0,64 (s, 3H), 0,66 (s, 3H).

10

15 EJEMPLO 54. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((4-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)-4-oxobutil)amino)metil)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

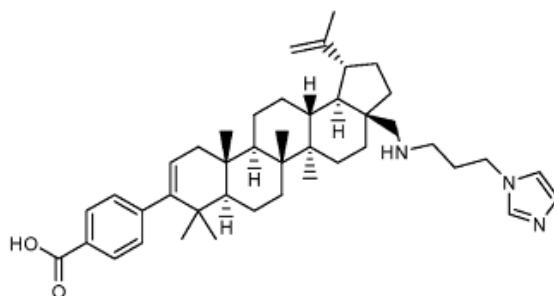


20

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando tiomorfolin amida como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (12 mg, 41,0 %). CLEM: m/e 747,5 (MH⁺), 2,36 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,97 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 5,27-5,34 (m, 1H), 4,78 (d, J=1,5 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,05-4,19 (m, 2H), 3,92-4,05 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 3H), 3,08-3,20 (m, 4H), 2,82-2,97 (m, 1H), 2,75 (t, J=6,4 Hz, 2H), 2,53 (td, J=10,7, 5,4 Hz, 1H), 2,17 (dd, J=17,1, 6,3 Hz, 1H), 1,99-2,13 (m, 3H), 1,83-1,95 (m, 2H), 1,67-1,83 (m, 8H), 1,44-1,67 (m, 8H), 1,25-1,44 (m, 4H), 1,13-1,25 (m, 4H), 1,10 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

25

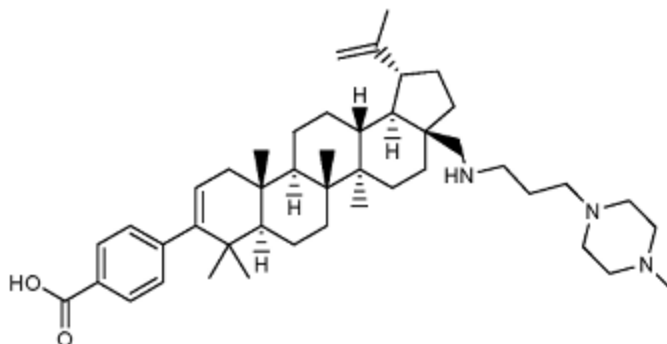
30 EJEMPLO 55. ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



35

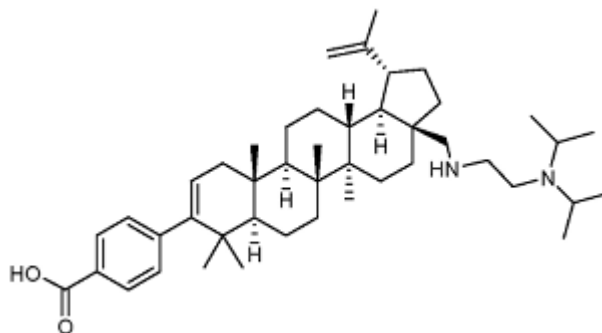
El compuesto del título se preparó en 15 % de rendimiento siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina como la amina reactiva. EM: m/e 652,6 (MH⁺), 1,63 min (método 1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,86 (s, 3H) 0,91 (s, 3H) 0,99 (s, 3H) 1,00 (s., 3H) 1,10 (s, 3H) 1,69 (s, 3H) 0,88-2,60 (m, 24H) 2,29 (d, J=11,58 Hz, 1H) 2,61-2,78 (m, 3H) 2,82 (d, J=11,58 Hz, 1H) 4,02-4,10 (m, 1H) 4,12-4,21 (m, 1H) 4,60 (s, 1H) 4,70 (s, 1H) 5,30 (d, J=4,53 Hz, 1H) 6,94 (s, 1H) 7,15 (s, 1H) 7,19 (d, J=8,31 Hz, 2H) 7,63 (s, 1H) 7,99 (d, J=8,31 Hz, 2H).

EJEMPLO 56. ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((3-(4-metilpiperazin-1-il)propilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



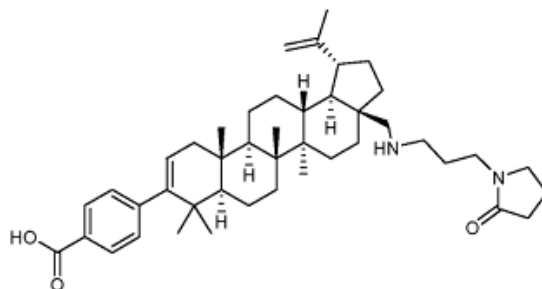
El compuesto del título se preparó en 69 % de rendimiento siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando 3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-amina como la amina reactiva. EM: m/e 684,6 (MH⁺), 1,64 min (método 1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,91 (s, 3H) 0,93 (s, 3H) 0,97 (s, 3H) 1,00 (s, 3H) 1,08 (s, 3H) 1,69 (s, 3H) 2,38 (s, 3H) 0,85-2,13 (m, 31H) 2,55-2,66 (m, 4H) 3,05-3,25 (m, 4H) 4,62 (s, 1H) 4,71 (s, 1H) 5,30 (d, J=4,78 Hz, 1H) 7,17 (d, J=8,31 Hz, 2H) 7,95 (d, J=8,06 Hz, 2H).

EJEMPLO 57. ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(diisopropilamino)etilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



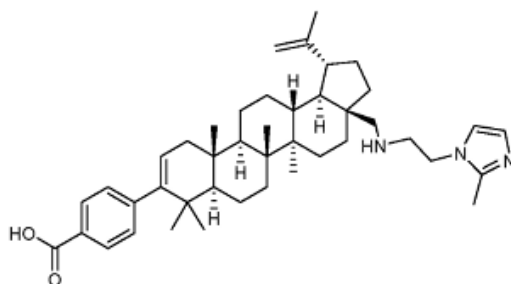
El compuesto del título se preparó en 17 % de rendimiento siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando N1,N1-diisopropiletano-1,2-diamina como la amina reactiva. EM: m/e 671,7 (MH⁺), 1,65 min (método 1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,94 (s, 3H) 0,94 (s, 3H) 0,97 (s, 3H) 1,00 (s, 3H) 1,07 (s, 3H) 1,69 (s, 3H) 0,85-2,15 (m, 32H) 2,09 (dd, J=15,99, 5,67 Hz, 1H) 2,30-2,39 (m, 1H) 2,76 (d, J=12,09 Hz, 1H) 3,25 (d, J=12,09 Hz, 1H) 3,58-3,70 (m, 6H) 3,70-3,79 (m, 1H) 4,62 (s, 1H) 4,69 (s, 1H) 5,29 (d, J=4,53 Hz, 1H) 7,23 (d, J=8,31 Hz, 2H) 7,98 (d, J=8,31 Hz, 2H).

EJEMPLO 58. ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((3-(2-oxopirrolidin-1-il)propilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



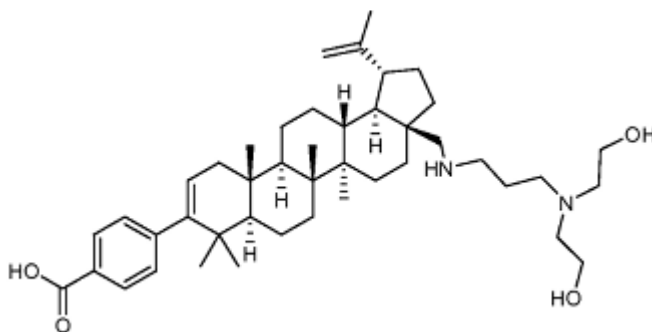
5 El compuesto del título se preparó en 55 % de rendimiento siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona como la amina reactiva. EM: m/e 669,6 (MH⁺), 1,77 min (método 1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,94 (s, 6H) 0,98 (s, 3H) 1,01 (s, 3H) 1,08 (s, 3H) 1,70 (s, 3H) 0,77-1,79 (m, 17H) 1,97-2,18 (m, 8H) 2,38 (td, J=10,14, 5,67 Hz, 1H) 2,49 (t, J=8,18 Hz, 2H) 2,70 (t, J=10,45 Hz, 1H) 2,97-3,08 (m, 1H) 3,08-3,17 (m, 1H) 3,22 (t, J=10,58 Hz, 1H) 3,36-3,54 (m, 3H) 3,48 (t, J=7,05 Hz, 2H) 4,62 (s, 1H) 4,70 (s, 1H) 5,30 (d, J=4,78 Hz, 1H) 7,23 (d, J=8,06 Hz, 2H) 7,99 (d, J=8,06 Hz, 2H).

15 EJEMPLO 59. ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)etilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



20 El compuesto del título se preparó en 52 % de rendimiento siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando 2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)etanamina como la amina reactiva. EM: m/e 652,6 (MH⁺), 1,67 min (método 1). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,95 (s, 3H) 0,96 (s, 3H) 1,03 (s, 3H) 1,08 (s, 3H) 1,17 (s, 3H) 1,73 (s, 3H) 0,90-1,93 (m, 21H) 2,00-2,10 (m, 1H) 2,14 (dd, J=17,12, 6,55 Hz, 1H) 2,46-2,55 (m, 1H) 2,69 (s, 3H) 2,93 (d, J=12,34 Hz, 1H) 3,53-3,69 (m, 2H) 4,54 (t, J=7,30 Hz, 2H) 4,65 (s, 1H) 4,75 (s, 1H) 5,27-5,33 (m, 1H) 7,21 (d, J=8,31 Hz, 2H) 7,49-7,52 (m, 1H) 7,54 (d, J=2,01 Hz, 1H) 7,91 (d, J=8,31 Hz, 2H).

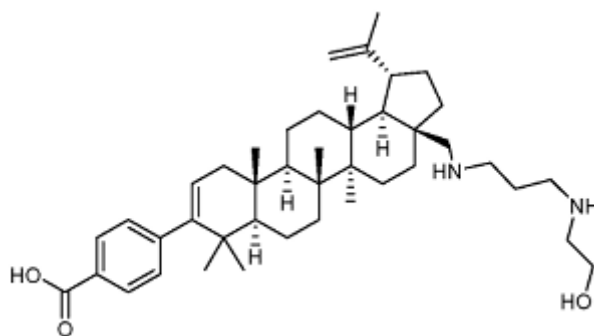
30 EJEMPLO 60. ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(bis(2-hidroxi)etil)amino)propilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



35 El compuesto del título se preparó en 76 % de rendimiento siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando 2,2'-(3-aminopropil)azanedil)di-etanol como la

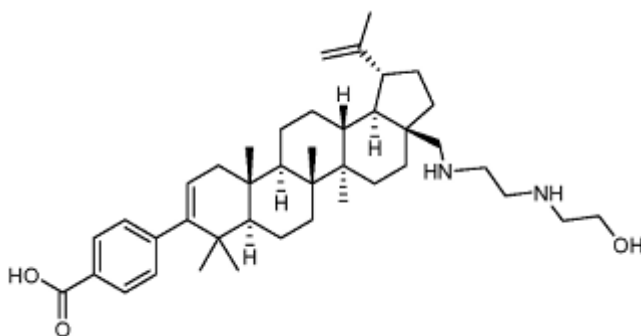
amina reactiva. EM: m/e 689,6 (MH⁺), 1,63 min (método 1). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,95 (s, 3H) 0,96 (s, 3H) 1,04 (s, 3H) 1,08 (s, 3H) 1,17 (s, 3H) 1,73 (s, 1H) 0,85-1,89 (m, 29H) 2,00-2,11 (m, 1H) 2,15 (dd, J=17,12, 6,04 Hz, 1H) 2,19-2,29 (m, 2H) 2,46-2,56 (m, 1H) 2,87 (d, J=12,34 Hz, 1H) 3,15-3,29 (m, 4H) 3,90 (t, J=4,78 Hz, 4H) 4,65 (s, 1H) 4,76 (s, 1H) 5,28-5,33 (m, 1H) 7,22 (d, J=8,31 Hz, 2H) 7,92 (d, J=8,31 Hz, 2H).

5 EJEMPLO 61. ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(2-hidroxiethylamino)propilamino) metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



10 El compuesto del título se preparó en 35 % de rendimiento siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando 2-(3-aminopropilamino)etanol como la amina reactiva. EM: m/e 645,6 (MH⁺), 1,65 min (método 1). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,94 (s, 3H) 0,96 (s, 3H) 1,03 (s, 3H) 1,07 (s, 3H) 1,16 (s, 3H) 1,72 (s, 3H) 0,85-1,89 (m, 21H) 1,98-2,26 (m, 4H) 2,45-2,55 (m, 1H) 2,85 (d, J=12,84 Hz, 1H) 3,11-3,28 (m, 8H) 3,78-3,84 (m, 2H) 4,64 (s, 1H) 4,75 (s, 1H) 5,29 (d, J=4,53 Hz, 1H) 7,21 (d, J=8,31 Hz, 2H) 7,91 (d, J=8,31 Hz, 2H).

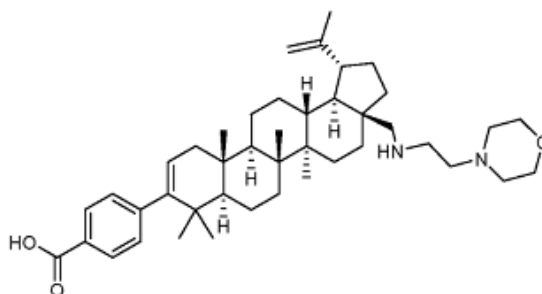
20 EJEMPLO 62. ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(2-hidroxiethylamino)etilamino) metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



25 El compuesto del título se preparó en 83 % de rendimiento siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando 2-(2-aminoethylamino)etanol como la amina reactiva. EM: m/e 631,5 (MH⁺), 1,65 min (método 1). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,95 (s, 3H) 0,96 (s, 3H) 1,04 (s, 3H) 1,07 (s, 3H) 1,17 (s, 3H) 1,73 (s, 3H) 0,85-1,93 (m, 22H) 2,00-2,11 (m, 1H) 2,15 (dd, J=17,12, 6,30 Hz, 1H) 2,47-2,56 (m, 1H) 2,93 (d, J=12,84 Hz, 1H) 3,22 (dd, J=5,79, 4,53 Hz, 2H) 3,27-3,29 (m, 1H) 3,46-3,56 (m, 4H) 3,83 (dd, J=5,67, 4,41 Hz, 2H) 4,64 (s a., 1H) 4,76 (s, 1H) 5,27-5,33 (m, 1H) 7,21 (d, J=8,31 Hz, 2H) 7,91 (d, J=8,31 Hz, 2H).

30

EJEMPLO 63. ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-morfolinietilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



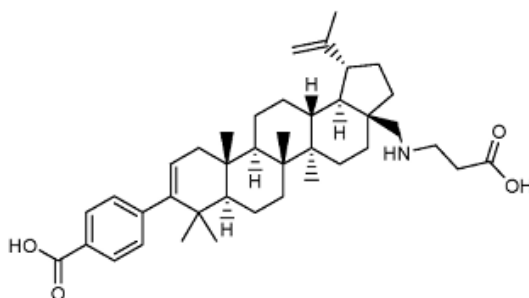
5

El compuesto del título se preparó en 92 % de rendimiento siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando 2-morfolinoetanamina como la amina reactiva. EM: m/e 657,6 (MH⁺), 1,70 min (método 1). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,94 (s, 3H) 0,96 (s, 3H) 1,03 (s, 3H) 1,07 (s, 3H) 1,16 (s, 3H) 1,72 (s, 3H) 0,83-1,90 (m, 21H) 1,97-2,09 (m, 1H) 2,14(dd, J=17,12, 6,30 Hz, 1H) 2,46-2,55 (m, 1H) 2,82-2,95 (m, 5H) 3,02-3,11 (m, 2H) 3,39 (t, J=6,42 Hz, 2H) 3,81 (t, J=4,03 Hz, 4H) 4,64 (s, 1H) 4,74-4,77 (m, 1H) 5,27-5,31 (m, 1H) 7,21 (d, J=8,31 Hz, 2H) 7,91 (d, J=8,31 Hz, 2H).

10

EJEMPLO 64. ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-carboxietilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

15



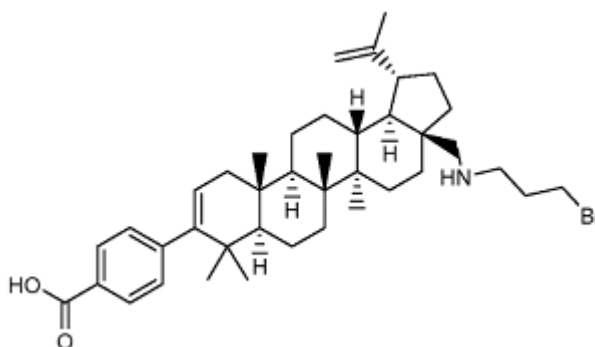
20

El compuesto del título se preparó en 74 % de rendimiento siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando clorhidrato de 3-aminopropanoato de *tert*-butilo como la amina reactiva. EM: m/e 616,4 (MH⁺), 1,69 min (método 1). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,95 (s, 3H) 0,97 (s, 3H) 1,04 (s, 3H) 1,08 (s, 3H) 1,18 (s, 3H) 1,73 (s, 3H) 0,92-1,86 (m, 24H) 1,99-2,10 (m, 1H) 2,15 (dd, J=17,12, 6,30 Hz, 1H) 2,47-2,56 (m, 1H) 2,76 (t, J=6,42 Hz, 2H) 2,88 (d, J=12,34 Hz, 1H) 4,64 (s, 1H) 4,76 (s, 1H) 5,28-5,32 (m, 1H) 7,22 (d, J=8,56 Hz, 2H) 7,91 (d, J=8,31 Hz, 2H).

25

EJEMPLO 65. ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-bromopropilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico

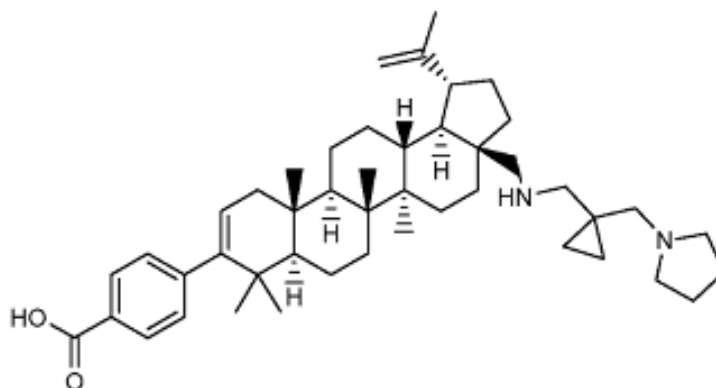
30



El compuesto del título se preparó en 23 % de rendimiento siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando bromhidrato de 3-bromopropan-1-amina

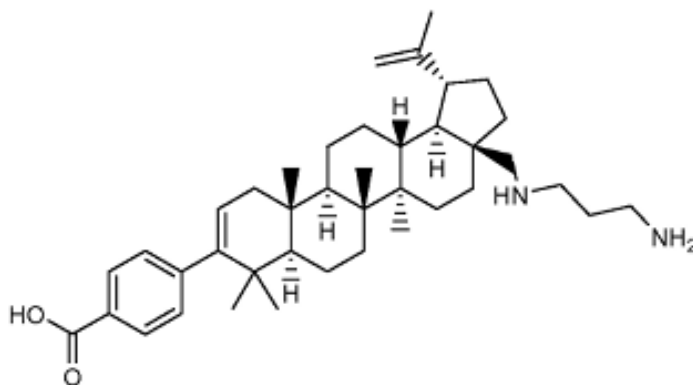
como la amina reactiva. EM: m/e 664 (MH⁺), 1,58 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,95 (s, 3H) 0,97 (s, 3H) 1,04 (s, 3H) 1,08 (s, 3H) 1,18 (s, 3H) 1,73 (s, 3H) 0,85-1,85 (m, 19H) 1,99-2,10 (m, 1H) 2,15 (dd, J=17,37, 6,55 Hz, 1H) 2,26-2,36 (m, 2H) 2,47-2,56 (m, 1H) 2,88 (d, J=12,34 Hz, 1H) 3,20-3,28 (m, 4H) 3,56 (t, J=6,30 Hz, 2H) 4,64 (s, 1H) 4,76 (s, 1H) 5,28-5,32 (m, 1H) 7,22 (d, J=8,31 Hz, 2H) 7,92 (d, J=8,56 Hz, 2H).

5 EJEMPLO 66. ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(((1-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclopropil)metilamino)metil)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



10 El compuesto del título se preparó en 50 % de rendimiento siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando (1-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclopropil)metanamina como la amina reactiva. EM: m/e 681,3 (MH⁺), 1,51 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,95 (s, 3H) 0,96 (s, 3H) 1,03 (s, 3H) 1,07 (s, 3H) 1,15 (s, 3H) 1,72 (s, 3H) 0,84-1,97 (m, 27H) 2,00-2,19 (m, 6H) 2,48 (td, J=10,95, 5,79 Hz, 1H) 2,89 (d, J=13,09 Hz, 1H) 3,21-3,45 (m, 6H) 4,64 (s, 1H) 4,75 (s, 1H) 5,27-5,32 (m, 1H) 7,22 (d, J=8,31 Hz, 2H) 7,91 (d, J=8,31 Hz, 2H).

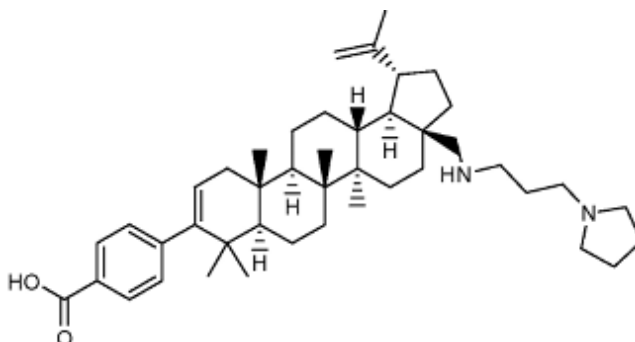
20 EJEMPLO 67. ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-aminopropilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



25 El compuesto del título se preparó en 46 % de rendimiento siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando 3-aminopropilcarbamato de *tert*-butilo como la amina reactiva. EM: m/e 601,4 (MH⁺), 1,48 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,94 (s, 3H) 0,96 (s, 3H) 1,03 (s, 3H) 1,06 (s, 3H) 1,16 (s, 3H) 1,72 (s, 3H) 0,85-1,89 (m, 22H) 1,99-2,20 (m, 4H) 2,50 (td, J=10,45, 5,79 Hz, 1H) 2,85 (d, J=13,09 Hz, 1H) 3,05 (t, J=7,55 Hz, 2H) 3,13-3,28 (m, 3H) 4,63 (s, 1H) 4,73-4,76 (m, 1H) 5,27-5,31 (m, 1H) 7,21 (d, J=8,31 Hz, 2H) 7,91 (d, J=8,31 Hz, 2H).

30

EJEMPLO 68. ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-((3-(pirrolidin-1-il)propilamino)metil)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



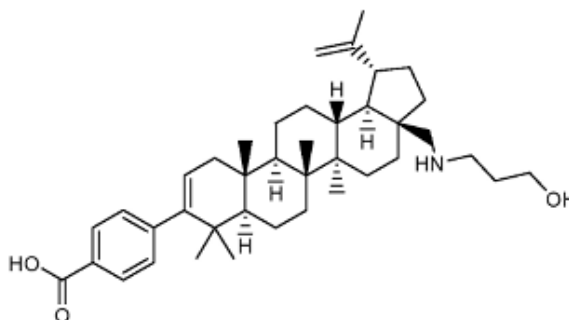
5

El compuesto del título se preparó en 52 % de rendimiento siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-amina como la amina reactiva. EM: m/e 655,4 (MH⁺), 1,49 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,94 (s, 3H) 0,96 (s, 3H) 1,03 (s, 3H) 1,07 (s, 3H) 1,16 (s, 3H) 1,72 (s, 3H) 0,85-1,89 (m, 25H) 1,99-2,27 (m, 8H) 2,50 (td, J=10,32, 5,54 Hz, 1H) 2,87 (d, J=13,09 Hz, 1H) 3,19 (dt, J=12,53, 3,56 Hz, 2H) 3,22-3,30 (m, 2H) 4,64 (s, 1H) 4,75 (s, 1H) 5,27-5,31 (m, 1H) 7,21 (d, J=8,31 Hz, 2H) 7,92 (d, J=8,31 Hz, 2H).

10

EJEMPLO 69. ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-hidroxi-propilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

15



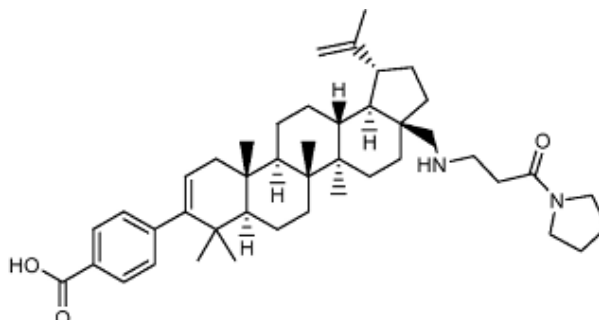
20

El compuesto del título se preparó en 31 % de rendimiento siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando 3-aminopropan-1-ol como la amina reactiva. EM: m/e 602,4 (MH⁺), 1,52 min (método 2). RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,95 (s, 3H) 0,96 (s, 3H) 1,04 (s, 3H) 1,08 (s, 3H) 1,18 (s, 3H) 1,73 (s, 3H) 0,87-1,81 (m, 21H) 1,91-1,99 (m, 2H) 1,99-2,09 (m, 1H) 2,15 (dd, J=17,24, 6,26 Hz, 1H) 2,47-2,55 (m, 1H) 2,86 (d, J=12,51 Hz, 1H) 3,21-3,27 (m, 3H) 3,74-3,79 (m, 2H) 4,64 (s, 1H) 4,76 (s, 1H) 5,27-5,32 (m, 1H) 7,22 (d, J=8,24 Hz, 2H) 7,91 (d, J=8,24 Hz, 2H).

25

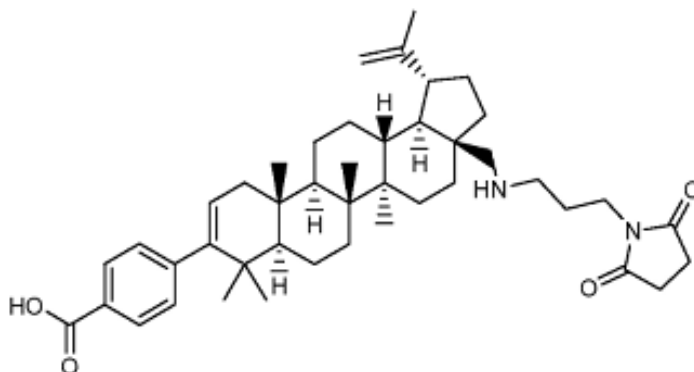
EJEMPLO 70. ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)propilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

30



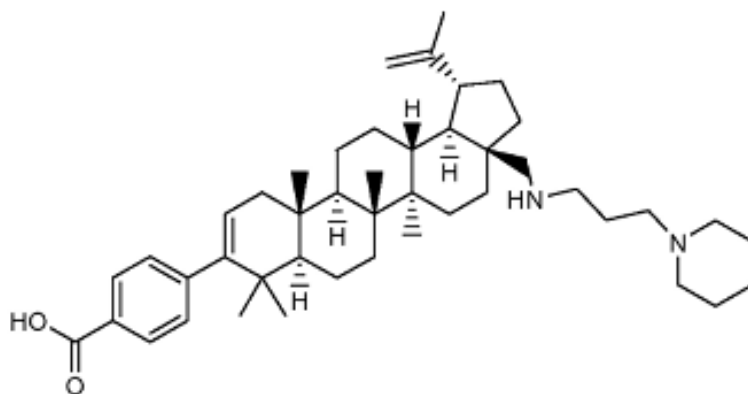
El compuesto del título se preparó en 43 % de rendimiento siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando clorhidrato de 3-amino-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona como la amina reactiva. EM: m/e 669,4 (MH⁺), 1,58 min (método 2). RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,95 (s, 3H) 0,96 (s, 3H) 1,04 (s, 3H) 1,08 (s, 3H) 1,17 (s, 3H) 1,73 (s, 3H) 0,87-1,86 (m, 20H) 1,88-1,95 (m, 2H) 1,97-2,11 (m, 3H) 2,15 (dd, J=17,09, 6,41 Hz, 1H) 2,48-2,56 (m, 1H) 2,81 (t, J=5,80 Hz, 2H) 2,88 (d, J=13,12 Hz, 1H) 3,25 (d, J=13,43 Hz, 1H) 3,32-3,42 (m, 2H) 3,42-3,52 (m, 4H) 4,64 (s, 1H) 4,76 (s, 1H) 5,27-5,32 (m, 1H) 7,22 (d, J=7,93 Hz, 2H) 7,91 (d, J=8,24 Hz, 2H).

EJEMPLO 71. ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)propilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



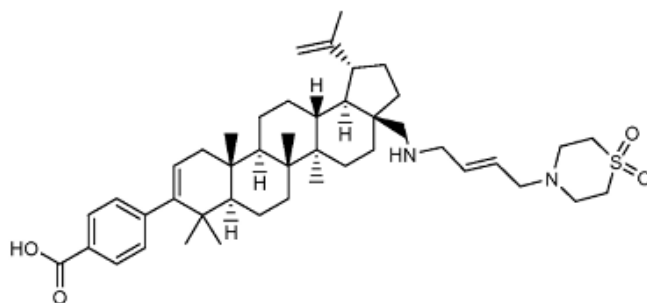
El compuesto del título se preparó en 25 % de rendimiento siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando clorhidrato de 1-(3-aminopropil)pirrolidina-2,5-diona como la amina reactiva. EM: m/e 683,4 (MH⁺), 1,56 min (método 2). RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,95 (s, 3H) 0,97 (s, 3H) 1,04 (s, 3H) 1,08 (s, 3H) 1,17 (s, 3H) 1,73 (s, 3H) 0,85-2,19 (m, 26H) 2,45-2,53 (m, 1H) 2,71-2,75 (m, 2H) 2,79-2,85 (m, 1H) 3,09 (q, J=6,56 Hz, 2H) 3,18-3,24 (m, 1H) 3,63 (q, J=6,51 Hz, 2H) 4,64 (s, 1H) 4,75 (s, 1H) 5,27-5,31 (m, 1H) 7,22 (d, J=8,24 Hz, 2H) 7,91 (d, J=8,24 Hz, 2H).

EJEMPLO 72. ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((3-(piperidin-1-il)propilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



El compuesto del título se preparó en 49 % de rendimiento siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando 3-(piperidin-1-il)propan-1-amina como la amina reactiva. EM: m/e 683,4 (MH⁺), 1,50 min (método 2). RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,95 (s, 3H) 0,96 (s, 3H) 1,03 (s, 3H) 1,08 (s, 3H) 1,17 (s, 3H) 1,73 (s, 3H) 0,81-2,11 (m, 27H) 2,15 (dd, J=17,24, 6,26 Hz, 1H) 2,22 (dt, J=16,25, 8,20 Hz, 2H) 2,51 (td, J=10,45, 6,26 Hz, 1H) 2,84-3,00 (m, 2H) 3,13-3,28 (m, 6H) 3,50-3,61 (m, 2H) 4,65 (s, 1H) 4,75 (s, 1H) 5,30 (d, J=6,10 Hz, 1H) 7,21 (dd, J=8,24, 1,53 Hz, 2H) 7,91 (dd, J=8,24, 1,53 Hz, 2H).

EJEMPLO 73. ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2E)-4-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)-2-buten-1-il)amino)metil)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



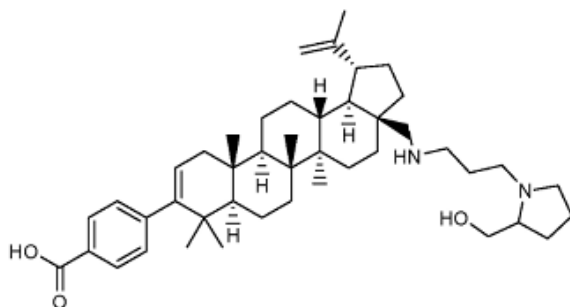
5

El compuesto del título se preparó en 11 % de rendimiento siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando (1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)-2-buten-1-amina como la amina reactiva. EM: m/e 731,2 (MH⁺), 1,54 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,95 (s, 3H) 0,97 (s, 3H) 1,04 (s, 3H) 1,08 (s, 3H) 1,16 (s, 3H) 1,72 (s, 3H) 0,85-1,82 (m, 19H) 1,95-2,09 (m, 1H) 2,15 (dd, J=17,07, 6,53 Hz, 1H) 2,49 (td, J=10,67, 5,52 Hz, 1H) 2,81 (d, J=13,05 Hz, 1H) 3,05-3,12 (m, 4H) 3,12-3,18 (m, 4H) 3,19-3,26 (m, 2H) 3,33-3,37 (m, 2H) 3,69-3,82 (m, 2H) 4,65 (s, 1H) 4,76 (d, J=1,51 Hz, 1H) 5,30 (dd, J=6,27, 1,51 Hz, 1H) 5,85 (ddd, J=15,43, 7,15, 7,03 Hz, 1H) 6,11 (dt, J=15,25, 6,31 Hz, 1H) 7,21 (d, J=8,53 Hz, 2H) 7,91 (d, J=8,28 Hz, 2H).

10

15

EJEMPLO 74. ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)propilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



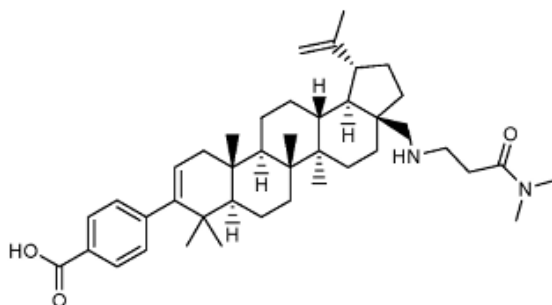
20

El compuesto del título se preparó en 39 % de rendimiento siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando (1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-il)metanol como la amina reactiva. EM: m/e 685,3 (MH⁺), 1,47 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,95 (s, 3H) 0,96 (s, 3H) 1,04 (s, 3H) 1,08 (s, 3H) 1,17 (s, 3H) 1,73 (s, 3H) 0,86-2,32 (m, 30H) 2,50 (td, J=10,85, 5,65 Hz, 1H) 2,87 (d, J=13,55 Hz, 1H) 3,15-3,23 (m, 4H) 3,49-3,76 (m, 4H) 3,90 (dd, J=12,05, 3,51 Hz, 1H) 4,65 (s, 1H) 4,75 (d, J=1,51 Hz, 1H) 5,30 (dd, J=6,02, 1,51 Hz, 1H) 7,21 (d, J=8,28 Hz, 2H) 7,91 (d, J=8,53 Hz, 2H).

25

30

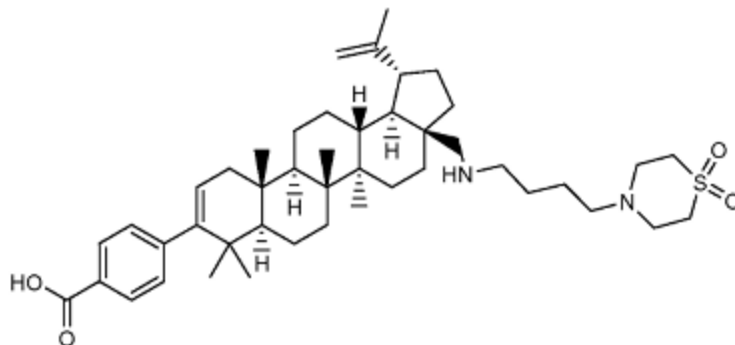
EJEMPLO 75. ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(dimetilamino)-3-oxopropilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



35

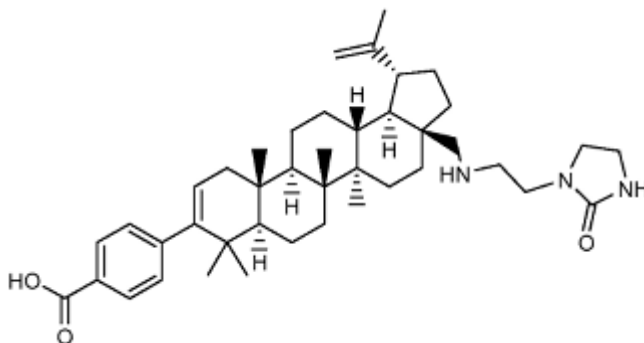
El compuesto del título se preparó en 39 % de rendimiento siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando 3-amino-*N,N*-dimetilpropanamida como la amina reactiva. EM: m/e 643,3 (MH⁺), 1,53 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,96 (s, 3H) 0,98 (s, 3H) 1,05 (s, 3H) 1,10 (s, 3H) 1,18 (s, 3H) 1,74 (s, 3H) 0,88-1,87 (m, 20H) 2,01-2,11 (m, 1H) 2,16 (dd, J=17,07, 6,53 Hz, 1H) 2,53 (td, J=10,67, 5,52 Hz, 1H) 2,85-2,92 (m, 3H) 2,99 (s, 3H) 3,08 (s, 3H) 3,24-3,29 (m, 1H) 3,34-3,39 (m, 2H) 4,65-4,67 (m, 1H) 4,77 (d, J=1,76 Hz, 1H) 5,31 (dd, J=6,27, 1,76 Hz, 1H) 7,23 (d, J=8,53 Hz, 2H) 7,93 (d, J=8,28 Hz, 2H).

EJEMPLO 76. ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((4-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)butil)amino)metil)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



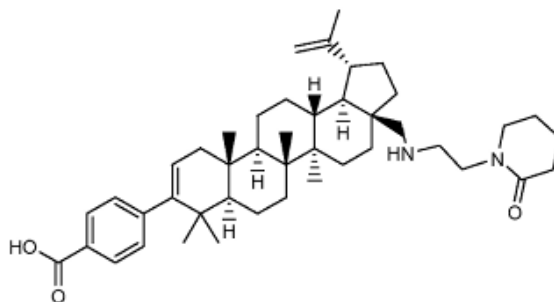
El compuesto del título se preparó en 11 % de rendimiento siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando 4-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)butil)amina como la amina reactiva. EM: m/e 733,2 (MH⁺), 1,49 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,95 (s, 3H) 0,97 (s, 3H) 1,04 (s, 3H) 1,08 (s, 3H) 1,18 (s, 3H) 1,73 (s, 3H) 0,86-1,91 (m, 27H) 1,98-2,09 (m, 1H) 2,15 (dd, J=17,19, 6,40 Hz, 1H) 2,51 (td, J=10,35, 5,40 Hz, 1H) 2,81-2,87 (m, 1H) 2,94 (t, J=7,15 Hz, 2H) 3,08-3,16 (m, 2H) 3,18-3,27 (m, 2H) 3,36-3,44 (m, 4H) 4,65 (s, 1H) 4,76 (d, J=1,51 Hz, 1H) 5,30 (dd, J=6,02, 1,51 Hz, 1H) 7,21 (d, J=8,28 Hz, 2H) 7,91 (d, J=8,53 Hz, 2H).

EJEMPLO 77. ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



El compuesto del título se preparó en 9 % de rendimiento siguiendo procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando 1-(2-aminoetil)imidazolidin-2-ona como la amina reactiva. EM: m/e 656,3 (MH⁺), 1,56 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,95 (s, 3H) 0,96 (s, 3H) 1,04 (s, 3H) 1,08 (s, 3H) 1,17 (s, 3H) 1,72 (s, 3H) 0,87-1,87 (m, 20H) 1,99-2,11 (m, 1H) 2,15 (dd, J=17,07, 6,02 Hz, 1H) 2,51 (td, J=10,79, 6,02 Hz, 1H) 2,92 (d, J=13,55 Hz, 1H) 3,21-3,33 (m, 3H) 3,42-3,59 (m, 6H) 4,63-4,65 (m, 1H) 4,76 (d, J=1,76 Hz, 1H) 5,30 (dd, J=6,15, 1,63 Hz, 1H) 7,21 (d, J=8,28 Hz, 2H) 7,91 (d, J=8,28 Hz, 2H).

EJEMPLO 78. ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(2-oxopiperidin-1-il)etilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

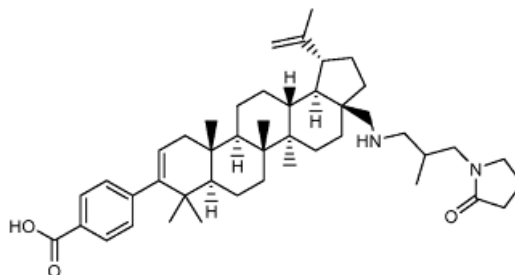


5

El compuesto del título se preparó en 28 % de rendimiento siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando bromhidrato de 1-(2-aminoetil)piperidin-2-ona como la amina reactiva. EM: m/e 669,6 (MH⁺), 2,13 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,95 (s, 3H) 0,96 (s, 3H) 1,04 (s, 3H) 1,08 (s, 3H) 1,17 (s, 3H) 1,73 (s, 3H) 0,85-1,92 (26H) 2,00-2,11 (m, 1H) 2,15 (dd, J=17,19, 6,40 Hz, 1H) 2,40 (t, J=6,40 Hz, 2H) 2,51 (td, J=10,60, 4,89 Hz, 1H) 2,91 (d, J=12,80 Hz, 1H) 3,25 (d, J=12,80 Hz, 1H) 3,44 (t, J=5,77 Hz, 2H) 3,60-3,74 (m, 2H) 4,64 (s, 1H) 4,76 (d, J=1,76 Hz, 1H) 5,30 (dd, J=6,15, 1,63 Hz, 1H) 7,21 (d, J=8,28 Hz, 2H) 7,91 (d, J=8,53 Hz, 2H).

10

EJEMPLO 79. ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-metil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)propilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



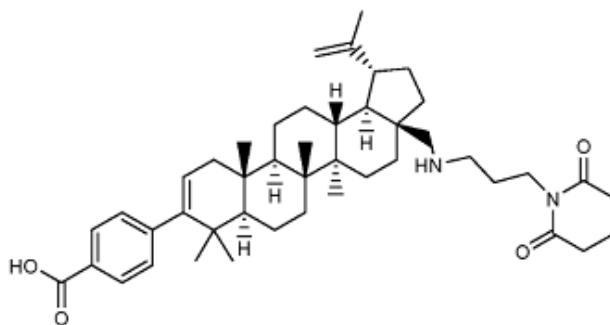
20

El compuesto del título se preparó en 76 % de rendimiento siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando 1-(3-amino-2-metilpropil)pirrolidin-2-ona como la amina reactiva. EM: m/e 683,6 (MH⁺), 1,62 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,95 (s, 3H) 0,96 (s, 3H) 1,04 (s, 3H) 1,08 (s, 3H) 1,10 (d, J=7,03 Hz, 3H) 1,17 (s, 3H) 1,73 (s, 3H) 0,91-1,99 (m, 21H) 2,01-2,19 (m, 4H) 2,28-2,55 (m, 4H) 2,76-2,91 (m, 1H) 3,04 (dd, J=12,80, 5,27 Hz, 1H) 3,14 (dt, J=15,00, 3,80 Hz, 1H) 3,18-3,27 (m, 1H) 3,50-3,58 (m, 1H) 3,58-3,67 (m, 2H) 4,64 (s, 1H) 4,75 (s, 1H) 5,30 (dd, J=6,15, 1,63 Hz, 1H) 7,21 (d, J=8,28 Hz, 2H) 7,91 (d, J=8,53 Hz, 2H).

25

EJEMPLO 80. ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(2,6-dioxopiperidin-1-il)propilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

30



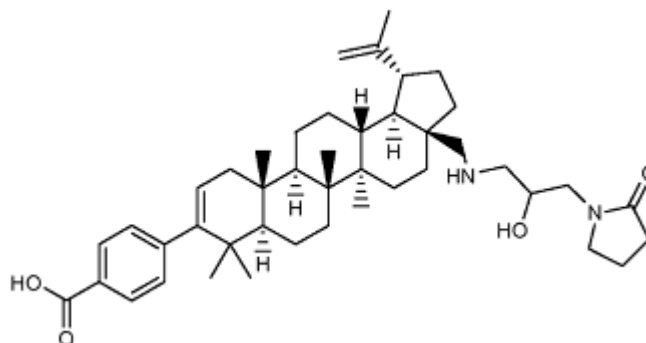
35

El compuesto del título se preparó en 60 % de rendimiento siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando clorhidrato de 1-(3-aminopropil)piperidina-2,6-diona como la amina reactiva. EM: m/e 697,5 (MH⁺), 1,63 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,95 (s, 3H) 0,97 (s, 3H) 1,04 (s, 3H) 1,08 (s, 3H) 1,18 (s, 3H) 1,73 (s, 3H) 0,92-1,91 (m, 20H) 1,92-2,03 (m, 4H) 2,03-2,11 (m, 1H) 2,15 (dd, J=17,07, 6,78 Hz, 1H) 2,45-2,54 (m, 1H) 2,70 (t, J=6,53 Hz, 4H) 2,83 (d, J=13,30 Hz, 1H) 3,05 (t, J=6,78 Hz, 2H) 3,20 (d, J=13,30 Hz, 1H) 3,89 (t, J=6,65 Hz, 2H) 4,62-4,66 (m, 1H) 4,75 (d, J=1,76 Hz, 1H) 5,30 (dd, J=6,15, 1,38 Hz, 1H) 7,22 (d, J=8,53 Hz, 2H) 7,91 (d, J=8,53 Hz, 2H).

5

10

EJEMPLO 81. ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-hidroxi-3-(2-oxopirrolidin-1-il)propilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



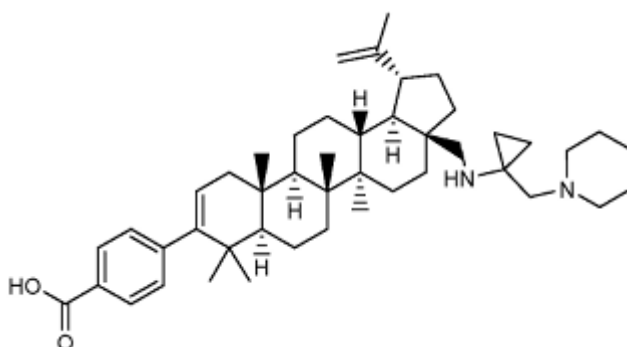
15

El compuesto del título se preparó en 22 % de rendimiento siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando 1-(3-amino-2-hidroxipropil)pirrolidin-2-ona como la amina reactiva. EM: m/e 685,5 (MH⁺), 1,72 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,95 (s, 3H) 0,96 (s, 3H) 1,04 (s, 3H) 1,08 (s, 3H) 1,18 (s, 3H) 1,73 (s, 3H) 0,82-1,91 (m, 20H) 2,02-2,19 (m, 4H) 2,38-2,46 (m, 2H) 2,46-2,56 (m, 1H) 2,89 (d, J=13,05 Hz, 1H) 3,01-3,19 (m, 2H) 3,32-3,50 (m, 4H) 3,53-3,70 (m, 2H) 4,18-4,26 (m, J=9,41, 5,02, 4,71, 4,71 Hz, 1H) 4,64 (s, 1H) 4,75 (d, J=1,76 Hz, 1H) 5,29 (dd, J=6,02, 1,51 Hz, 1H) 7,22 (d, J=8,53 Hz, 2H) 7,91 (d, J=8,28 Hz, 2H).

20

25

EJEMPLO 82. ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((1-(piperidin-1-ilmetil)ciclopropilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

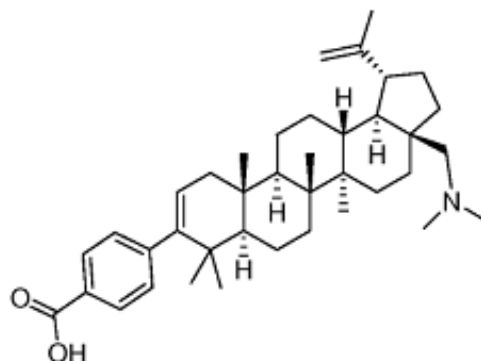


30

El compuesto del título se preparó en 87 % de rendimiento siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de la amina de C28 usando clorhidrato de 1-(piperidin-1-ilmetil)ciclopropanamina como la amina reactiva. EM: m/e 681,7 (MH⁺), 1,76 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,95 (s, 3H) 0,97 (s, 3H) 1,04 (s, 3H) 1,07 (s, 3H) 1,17 (s, 3H) 1,72 (s, 3H) 0,87-1,90 (m, 38H) 1,93-2,06 (m, 1H) 2,15 (dd, J=17,19, 6,40 Hz, 1H) 2,56 (td, J=11,23, 5,90 Hz, 1H) 4,63 (s, 1H) 4,75 (s, 1H) 5,30 (dd, J=6,02, 1,51 Hz, 1H) 7,22 (d, J=8,28 Hz, 2H) 7,92 (d, J=8,53 Hz, 2H).

35

EJEMPLO 83. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((dimetilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



5

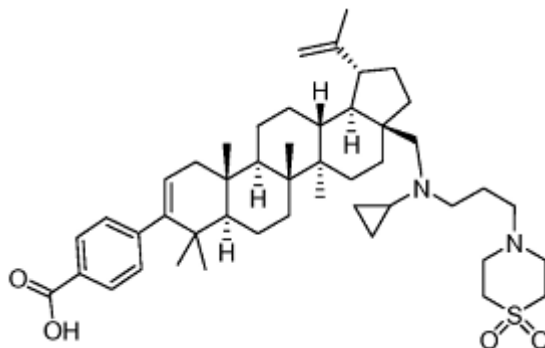
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente en la Etapa 3 usando formaldehído como el aldehído reactivo y ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-

10 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (ejemplo 67) como el material de partida de amina. El producto se aisló como un sólido blanco (17 mg, 34,4 %). CLEM: m/e 572,5 (MH⁺), 2,21 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 6,37 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,67 (d, J=8,3 Hz, 2H), 3,75 (dd, J=6,1, 1,6 Hz, 1H), 3,22 (d, J=1,5 Hz, 1H), 3,11 (s, 1H), 1,79-1,93 (m, 1H), 1,54 (d, J=13,8 Hz, 1H), 1,36-1,48 (m, 6H), 0,97 (td, J=11,0, 5,4 Hz, 1H), 0,60 (dd, J=17,2, 6,4 Hz, 1H), 0,42-0,55 (m, 1H), 0,31-0,38 (m, 1H), 0,10-0,30 (m, 8H), 0,11-0,10 (m, 8H), 0,32-0,11 (m, 5H), 0,44-0,32 (m, 4H), 0,47 (s, 3H), 0,52 (s, 3H), 0,56 (s, 3H), 0,60 (s, 3H).

15

EJEMPLO 84. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((ciclopropil(3-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)propil)amino)metil)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11, 11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

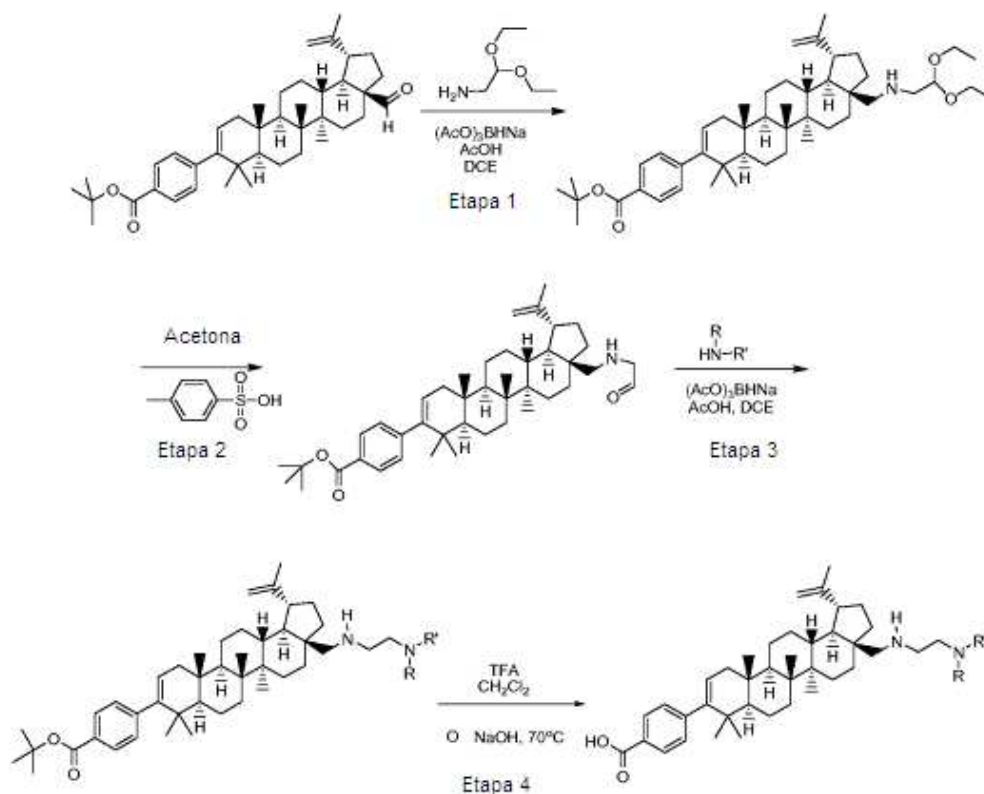
20



El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de amina C28, hidrólisis y formación de amina terciaria usando 1,1-dióxido de 4-(3-aminopropil)tiomorfolino como la amina reactiva y (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano como aldehído reactivo equivalente. El producto se aisló como un sólido blanco (5 mg, 22,5 %). CLEM: m/e 759,6 (MH⁺), 2,56 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 6,38 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,68 (d, J=8,3 Hz, 2H), 3,77 (d, J=4,5 Hz, 1H), 3,25 (s, 1H), 3,13 (s, 1H), 1,71-1,76 (m, 2H), 1,56-1,71 (m, 8H), 1,47 (s, 2H), 1,24 (s a., 2H), 1,01 (s a., 1H), 0,79 (s a., 1H), 0,61 (d, J=4,8 Hz, 2H), 0,49 (m, 1H), 0,20 (s, 9H), 0,06 (s a., 7H), 0,06 (s a., 4H), 0,29-0,13 (m, 4H), 0,38-0,29 (m, 4H), 0,46-0,38 (m, 5H), 0,54-0,46 (m, 4H), 0,57 (s, 3H), 0,58 (s, 3H).

30

Procedimientos generales para la preparación de adicional C28 aminas. Ejemplos 85-86.



5 Etapa 1. Aminación reductiva

Una suspensión de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-formil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo (1 eq.), 2,2-dietoxietanamina (2 eq.) y ácido acético (2-5 eq.) en DCE (2 ml) se agitó a TA por 30 min. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (5 eq.). La mezcla resultante se agitó a TA por 18-72 h. La mezcla de reacción se diluyó con 5 ml de carbonato de sodio saturado y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El producto crudo se purificó por Cromatografía instantánea Biotage para proporcionar el producto deseado se aisló como un sólido blanco (88 mg, 15 %). CLEM: m/e 716,6.4 (MH⁺), 2,96 min (método 3).

15

Etapa 2. Conversión del acetal a aldehído

A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2,2-dietoxietilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo de la Etapa 1 en acetona (10 ml) se agregó 2 eq. de ácido 4-metilbencensulfónico. La mezcla se agitó y se sometió a reflujo por 14 h. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo resultante se re-disolvió en cloruro de metileno y se lavó con solución de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. Lo sólido amarillo obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: m/e 674,6 (M+CH₃OH⁺), 2,78 min (método 3).

25

tapa 3. Aminación reductiva

Una suspensión de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-oxoetilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo (1 eq.), la amina correspondiente (2 eq.) y ácido acético (2-5 eq.) en DCE (2 ml) se agitó a TA por 30 min. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (5 eq.). La mezcla resultante se agitó a TA por 18-72 h. La mezcla de reacción se diluyó con 5 ml de carbonato de sodio saturado y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El producto crudo se purificó por Cromatografía instantánea Biotage o se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

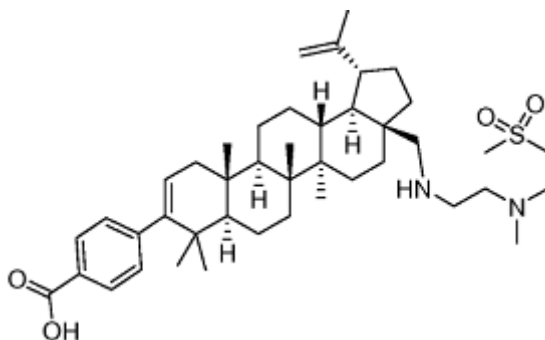
35

Etapa 4.

(a) Hidrólisis ácida-A una solución del material de la Etapa 3 en DCM (4-5 ml) se agregó TFA (0,4-0,5 ml). La mezcla se agitó a TA por 2-6 h. El solvente se evaporó bajo vacío. El producto crudo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar los ácidos benzoicos deseados.

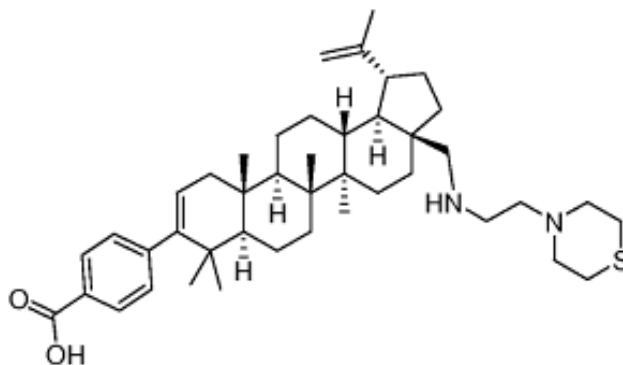
(b) Hidrólisis básica-A una solución del material de la Etapa 3 en dioxano (2 ml) y metanol (2 ml) se agregó NaOH (75 mg, 1,875 mmol) y H₂O (0,5 ml). La solución resultante se agitó a 70 °C por 5-10 h. El solvente se evaporó bajo vacío y el producto crudo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar los ácidos benzoicos deseados.

EJEMPLO 85. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(metil(2-(metilsulfonyl)etil)amino)etilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



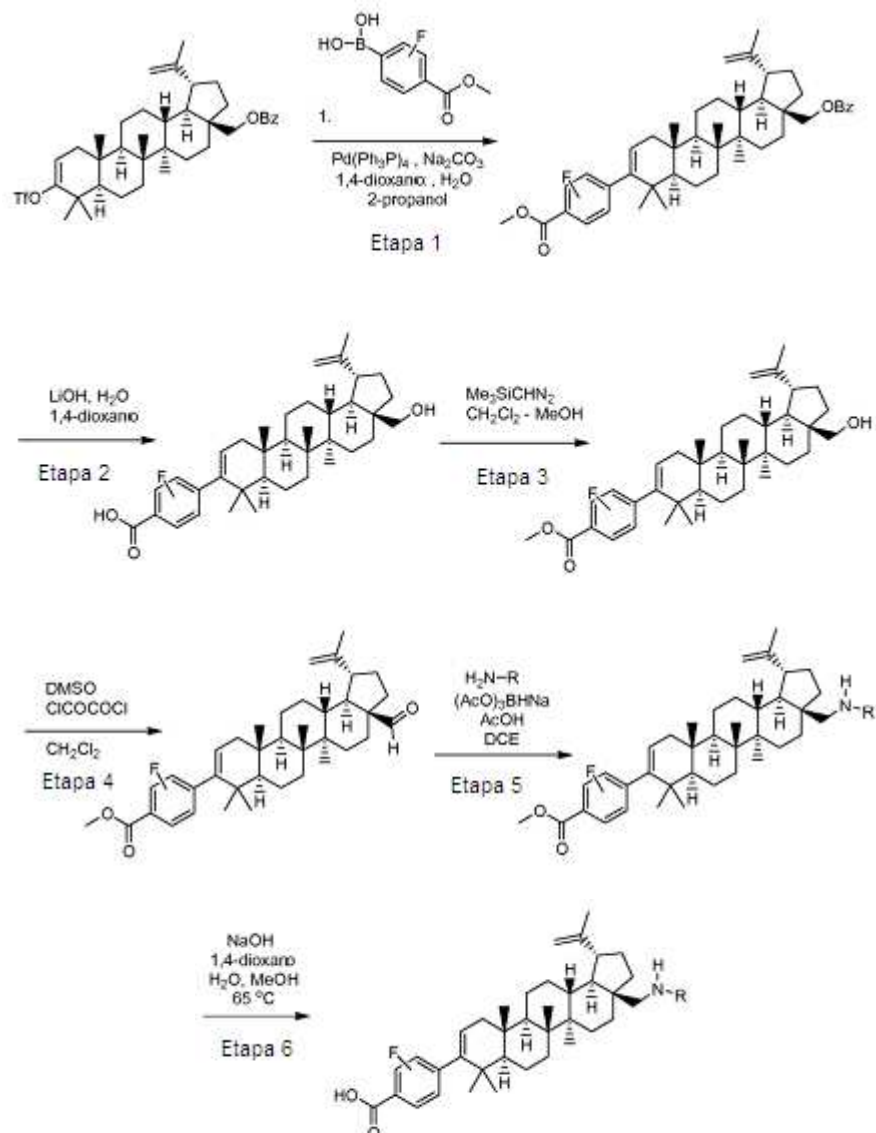
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente usando N-metil-2-(metilsulfonyl)etanamina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (10 mg, 18,4 %). CLEM: m/e 707,7 (MH⁺), 2,55 min (método 3).

EJEMPLO 86. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-((2-tiomorfolinetilamino)metil)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente usando tiomorfolino como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (6 mg, 20,0 %). CLEM: m/e 673,6 (MH⁺), 2,56 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,94 (m, J=8,5 Hz, 2H), 7,24 (m, J=8,3 Hz, 2H), 5,33 (d, J=4,3 Hz, 1H), 4,79 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,42-3,55 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,15 (ddd, J=3,4, 1,6, 1,5 Hz, 5H), 2,84-3,01 (m, 5H), 2,53 (s a., 1H), 2,18 (dd, J=17,2, 6,4 Hz, 2H), 1,67-1,92 (m,8H), 1,47-1,67 (m,8H), 1,38 (s a., 2H), 1,31 (d, J=3,5 Hz, 3H), 1,14-1,26 (m, 5H), 1,11 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).

Procedimiento general para la preparación de aminas de C28 con ácidos benzoicos fluorados. Ejemplos 87-95.

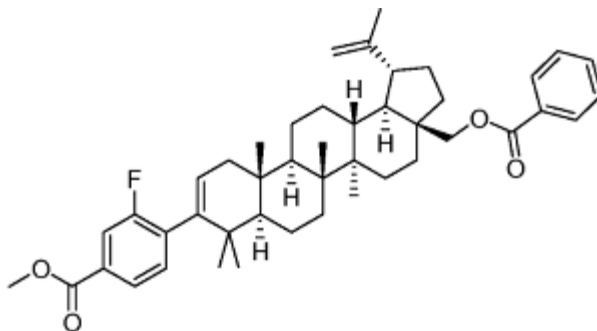


5

Etapa 1: Acoplamiento Suzuki

- 10 A una solución de benzoato de ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-9-(trifluorometilsulfonilo)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)metilo (675 mg, 1 mmol) en 1,4-dioxano (5 se agregó 2-propanol (5 ml), H_2O (2 ml), Na_2CO_3 (317 mg, 3 mmol), el ácido borónico correspondiente (296 mg, 1,5 mmol) y $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (34,6 mg, 0,030 mmol). La mezcla se sometió a reflujo bajo nitrógeno por 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El producto crudo se purificó por Biotage (columna de gel de sílice Thomson 25 g; 9:1Hex/EtOAc). Las fracciones que contienen el producto esperado se combinaron y se concentraron *in vacuo* para dar los ésteres metílicos fluorobenzoicos correspondientes.
- 15

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



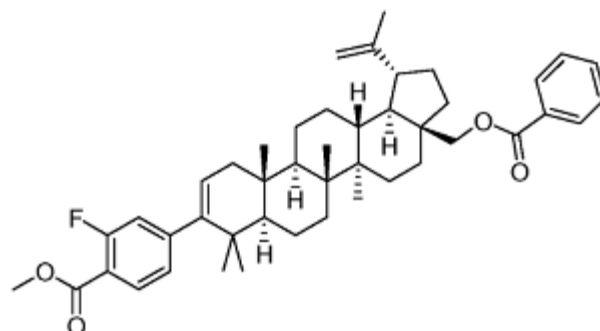
5

El compuesto del título se preparó en 62 % de rendimiento siguiendo el procedimiento descrito por el Acoplamiento Suzuki, usando ácido 2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico como el reactivo. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,90 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,02 (3H, s), 1,05 (3H, s), 1,14 (3H, s), 1,73 (3H, s), 0,84-1,87 (18H, m), 1,91-2,10 (3H, m), 2,14 (1H, dd, J=17,3, 6,5 Hz), 2,56 (1H, td, J=11,0, 5,8 Hz), 3,93 (3H, s), 4,14 (1H, d, J=10,3 Hz), 4,56 (1H, d, J=9,8 Hz), 4,61-4,65 (1H, m), 4,75 (1H, d, J=2,0 Hz), 5,36 (1H, dd, J=6,3, 1,8 Hz), 7,17 (1H, t, J=7,5 Hz), 7,43-7,49 (2H, m), 7,55-7,60 (1H, m), 7,69 (1H, dd, J=9,7, 1,6 Hz), 7,74 (1H, dd, J=7,9, 1,6 Hz), 8,07 (2H, dd, J=8,4, 1,4 Hz).

10

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

15



El compuesto del título se preparó en 66 % de rendimiento siguiendo el procedimiento descrito por el Acoplamiento Suzuki, usando ácido 3-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico como el reactivo. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,94 (3H, s), 0,95 (3H, s), 0,98 (3H, s), 1,05 (3H, s), 1,13 (3H, s), 1,73 (3H, s), 0,87-1,87 (m, 18H), 1,91-2,08 (3H, m), 2,12 (1H, dd, J=17,2, 6,4 Hz), 2,56 (1H, td, J=11,0, 5,8 Hz), 3,93 (3H, s), 4,13 (1H, d, J=10,0 Hz), 4,55 (1H, d, J=10,0 Hz), 4,61-4,65 (1H, m), 4,74 (1H, d, J=2,0 Hz), 5,33 (1H, dd, J=6,3, 1,8 Hz), 6,93 (1H, dd, J=11,8, 1,5 Hz), 6,98 (1H, dd, J=8,0, 1,5 Hz), 7,43-7,49 (2H, m), 7,54-7,60 (1H, m), 7,82 (1H, t, J=7,9 Hz), 8,07 (2H, dd, J=8,4, 1,4 Hz).

25

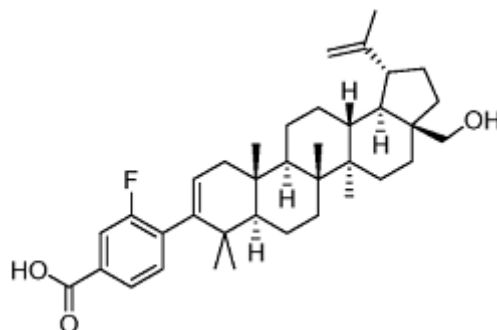
Etapa 2: Desprotección de Alcoholes de C28

A una solución de ésteres metílicos fluorobenzoicos de la Etapa 1 en 1,4-dioxano (15 ml) y H₂O (2 ml) se agregó hidrato hidróxido de litio (3,0 eq). La mezcla resultante se agitó a 75 °C por 48 h. La CLEM mostró que la reacción fue incompleta. La mezcla se dividió entre H₂O (50 ml) y DCM (50 ml) y se neutralizó con HCl 1 N. La capa orgánica se lavó con H₂O (2 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *in vacuo*. Lo sólido se re-disolvió en 1,4-dioxano (15 ml) y MeOH (15 ml). Se agregaron hidrato hidróxido de litio (3 eq) y H₂O (2 ml). La mezcla resultante se agitó a 75 °C por 24 h. CL/EM mostró que la reacción se completó y que el éster metílico también ha sido desdoblado. La mezcla se dividió entre H₂O (50 ml) y DCM (50 ml) y se neutralizó con HCl 1 N. La capa orgánica se lavó con H₂O (2 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *in vacuo* para dar los alcoholes crudos de C28 como sólidos los cuales se usaron en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35

40

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



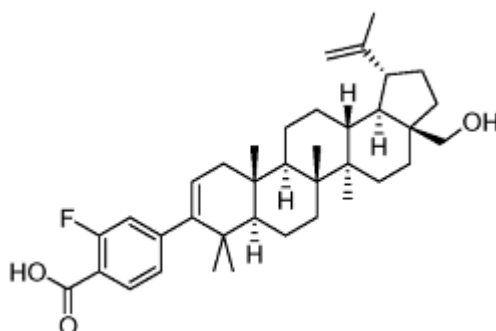
5

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento de desprotección de alcohol de C28 descrito anteriormente. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,91 (3H, d, $J=1,3$ Hz), 0,96 (3H, s), 1,02 (3H, s), 1,03 (3H, s), 1,11 (3H, s), 1,71 (3H, s), 0,82-1,79 (m, 18H), 1,84-2,03 (3H, m), 2,13 (1H, dd, $J=17,3, 6,5$ Hz), 2,42 (1H, td, $J=10,9, 6,1$ Hz), 3,37 (1H, d, $J=11,0$ Hz), 3,84 (1H, d, $J=10,5$ Hz), 4,60 (1H, dd, $J=2,1, 1,4$ Hz), 4,71 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 5,37 (1H, dd, $J=6,3, 1,8$ Hz), 7,21 (1H, t, $J=7,4$ Hz), 7,73 (1H, dd, $J=9,5, 1,5$ Hz), 7,79 (1H, dd, $J=7,9, 1,6$ Hz); MS m/z 561,6 (M-H) $^+$, 2,36 min (método 6).

10

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

15



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento de desprotección de alcohol de C28 descrito anteriormente. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,95 (3H, s), 0,96 (3H, s), 0,98 (3H, s), 1,03 (3H, s), 1,10 (3H, s), 1,71 (3H, s), 0,83-1,79 (m, 18H), 1,84-2,06 (3H, m), 2,12 (1H, dd, $J=17,4, 6,4$ Hz), 2,42 (1H, td, $J=10,7, 6,1$ Hz), 3,37 (1H, d, $J=10,8$ Hz), 3,84 (1H, d, $J=10,5$ Hz), 4,60 (1H, s), 4,71 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 5,34 (1H, dd, $J=6,1, 1,6$ Hz), 6,97 (1H, dd, $J=11,9, 1,1$ Hz), 7,02 (1H, dd, $J=8,2, 1,4$ Hz), 7,91 (1H, t, $J=7,9$ Hz); MS m/z 561,6 (M-H) $^+$, 2,33 min (método 6).

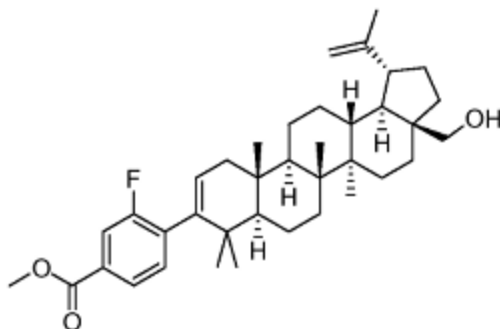
25

Etapas 3: Preparación de ésteres metílicos de los ácidos fluorobenzoicos

A una suspensión del material de la Etapa 2 en DCM (40 ml) y MeOH (12 ml) se agregó trimetilsilildiazometano (2 M en hexano) (4,8 eq.). La mezcla resultante se agitó a TA bajo nitrógeno por 4 días. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar productos crudos como sólidos los cuales se usaron en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

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



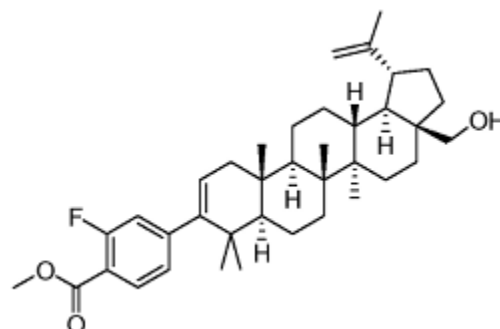
5

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente por la formación del éster metílico. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,89 (3H, d, $J=1,0$ Hz), 0,95 (3H, s), 1,01 (3H, s), 1,02 (3H, s), 1,10 (3H, s), 1,70 (3H, s), 0,81-1,78 (m, 18H), 1,84-2,05 (3H, m), 2,12 (1H, dd, $J=17,1, 6,3$ Hz), 2,42 (1H, td, $J=11,0, 5,9$ Hz), 3,36 (1H, dd, $J=10,4, 5,6$ Hz), 3,84 (1H, dd, $J=9,8, 5,3$ Hz), 3,93 (3H, s), 4,60 (1H, dd, $J=2,3, 1,3$ Hz), 4,70 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 5,36 (1H, dd, $J=6,3, 1,8$ Hz), 7,17 (1H, t, $J=7,5$ Hz), 7,68 (1H, dd, $J=9,5, 1,5$ Hz), 7,74 (1H, dd, $J=7,9, 1,6$ Hz).

10

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

15



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente por la formación del éster metílico. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,94 (3H, s), 0,95 (3H, s), 0,97 (3H, s), 1,02 (3H, s), 1,09 (3H, s), 1,70 (3H, s), 0,86-1,78 (m, 18H), 1,84-2,02 (3H, m), 2,11 (1H, dd, $J=17,3, 6,3$ Hz), 2,42 (1H, td, $J=10,5, 5,5$ Hz), 3,36 (1H, dd, $J=10,3, 6,0$ Hz), 3,83 (1H, dd, $J=10,4, 6,1$ Hz), 3,93 (3H, s), 4,60 (1H, dd, $J=2,3, 1,5$ Hz), 4,70 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 5,32 (1H, dd, $J=6,1, 1,9$ Hz), 6,93 (1H, dd, $J=11,9, 1,4$ Hz), 6,98 (1H, dd, $J=8,0, 1,5$ Hz), 7,82 (1H, t, $J=7,9$ Hz).

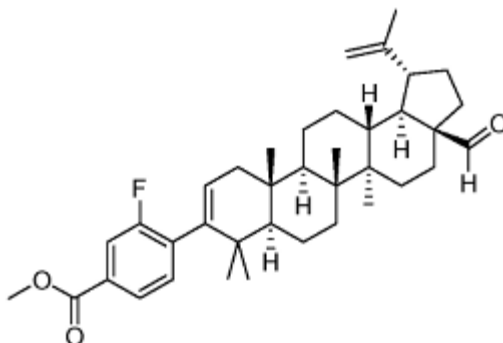
20

Etapa 4: Preparación de Aldehídos de C28

A una solución de cloruro de oxalilo (1,2 eq) en DCM (5 ml) a -70 °C se agregó por goteo una solución de DMSO (1,5 eq) en DCM (5 ml) bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a -50 °C. Una solución del producto crudo de la Etapa 3 en DCM (2 ml) se agregó por goteo. Después de la agitación por 15 min a -50 °C, se agregó por goteo Et_3N (3 eq) y la mezcla se calentó a TA. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con H_2O (2 x 50 ml) seguido por salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *in vacuo*. El producto crudo se purificó por Biotage (columna de gel de sílice Thomson 25 g; 9:1Hex/EtOAc). Las fracciones que contienen el producto esperado se combinaron y se concentraron *in vacuo* para dar el aldehído correspondiente.

35

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



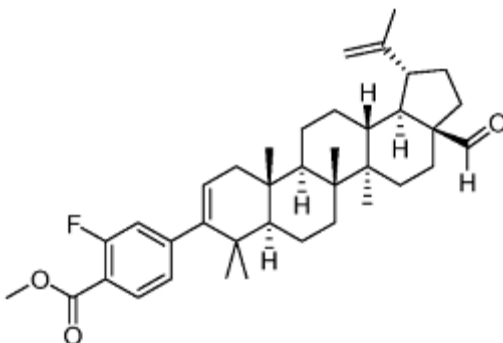
5

El compuesto del título se preparó en 80 % de rendimiento en 3 etapas (etapas 2-4) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente por la formación del aldehído de C28. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,89 (3H, d, J=1,3 Hz), 0,94 (3H, s), 0,99 (3H, s), 1,00 (3H, s), 1,02 (3H, s), 1,72 (3H, s), 1,96-0,81 (m, 19H), 2,04-2,17 (3H, m), 2,90 (1H, td, J=11,1, 5,9 Hz), 3,92 (3H, s), 4,65 (1H, dd, J=2,1, 1,4 Hz), 4,78 (1H, d, J=2,0 Hz), 5,36 (1H, dd, J=6,3, 1,8 Hz), 7,16 (1H, t, J=7,5 Hz), 7,68 (1H, dd, J=9,5, 1,5 Hz), 7,74 (1H, dd, J=7,9, 1,6 Hz), 9,70 (1H, d, J=1,5 Hz). RMN ¹⁹F (376 MHz, MeOD) δ ppm-115,50 (1 F, s); MS m/z 575,5 (M+H)⁺, 2,93 min (método 2).

10

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

15



El compuesto del título se preparó en 84 % de rendimiento en 3 etapas (etapas 2-4) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente por la formación del aldehído de C28. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,93 (3H, s), 0,94 (3H, s), 0,96 (3H, s), 0,98 (3H, s), 1,01 (3H, s), 1,72 (3H, s), 1,96-0,80 (m, 19H), 2,04-2,16(3H, m), 2,90 (1H, td, J=11,1, 5,9 Hz), 3,93 (3H, s), 4,65 (1H, dd, J=2,0, 1,5 Hz), 4,78 (1H, d, J=2,0 Hz), 5,32 (1H, dd, J=6,3, 2,0 Hz), 6,93 (1H, dd, J=11,9, 1,4 Hz), 6,97(1H, dd, J=8,0, 1,5 Hz), 7,82 (1H, t, J=7,8 Hz), 9,70 (1H, d, J=1,5 Hz).RMN ¹⁹F (376 MHz, MeOD) δ ppm-114,87 (1 F, s); MS m/z 575,5 (M+H)⁺, 2,78 min (método 2).

25

Etapas 5: Preparación de aminas de C28

Una suspensión del aldehído correspondiente, una amina (2 eq.) y ácido acético (2-5 eq.) en DCE (2-5 ml) se agitó a TA por 0,5-1h. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (5 eq.). La mezcla resultante se agitó a TA por 18-72 h. La mezcla de reacción se diluyó con 5 ml de carbonato de sodio saturado y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El producto crudo se purificó por Cromatografía instantánea Biotage o se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

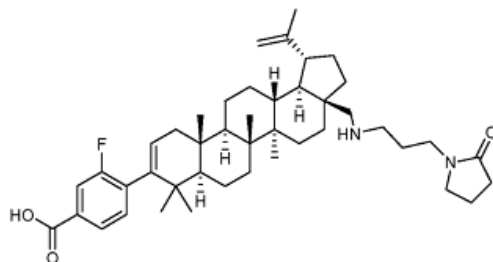
35

Etapas 6: Preparación de ácidos benzoicos

A una solución de amina de C28 de la Etapa 5 en 1,4-dioxano (1 ml) y metanol (0,5 ml) se agregó hidróxido de sodio 1 N (0,5-1 ml). La mezcla se agitó a 65 °C por 2-5 h. La mezcla de reacción cruda se purificó por HPLC preparativa para proporcionar los ácidos benzoicos deseados.

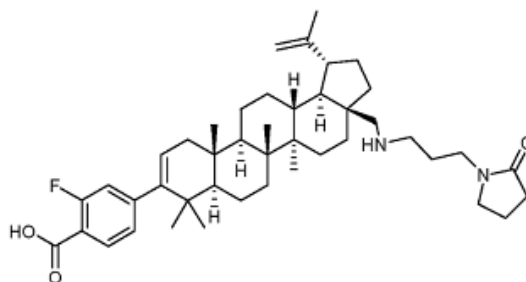
40

EJEMPLO 87. ácido 3-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((3-(2-oxopirrolidin-1-il)propilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



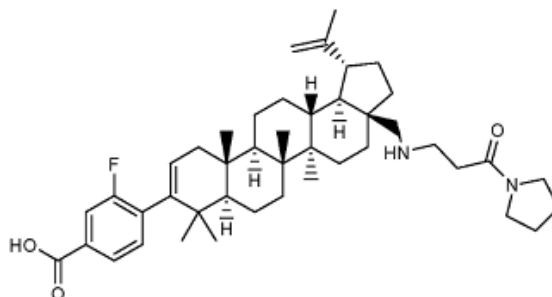
5 El compuesto del título se preparó en 79 % de rendimiento siguiendo las etapas 5 y 6 descritos anteriormente, usando 3-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-formil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo y 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona como la amina reactiva. EM: m/e 687,5 (MH⁺), 1,71 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,91 (s, 3H) 0,96 (s, 3H) 1,05 (s, 3H) 1,08 (s, 3H) 1,17 (s, 3H) 1,73 (s, 3H) 0,85-1,91 (m, 20H) 1,96-2,20 (m, 6H) 2,44 (t, J=8,03 Hz, 2H) 2,47-2,56 (m, 1H) 2,83 (d, J=13,05 Hz, 1H) 3,07 (t, J=7,03 Hz, 2H) 3,21 (d, J=13,05 Hz, 1H) 3,43 (t, J=6,40 Hz, 2H) 3,52 (t, J=7,15 Hz, 2H) 4,62-4,66 (m, 1H) 4,75 (d, J=1,51 Hz, 1H) 5,35 (dd, J=6,02, 1,51 Hz, 1H) 7,22 (t, J=7,65 Hz, 1H) 7,64 (dd, J=9,79, 1,51 Hz, 1H) 7,75 (dd, J=7,91, 1,63 Hz, 1H). RMN ¹⁹F (376 MHz, MeOD) δ ppm-114,92 (s, 1 F).

EJEMPLO 88. ácido 2-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((3-(2-oxopirrolidin-1-il)propilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



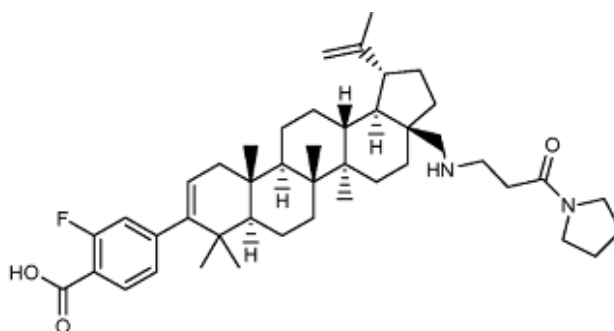
20 El compuesto del título se preparó en 82 % de rendimiento siguiendo las etapas 5 y 6 descritas anteriormente, usando 2-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-formil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo y 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona como la amina reactiva. EM: m/e 687,5 (MH⁺), 1,71 min (método 2). ¹H HNMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,96 (s, 3H) 0,98 (s, 3H) 1,02 (s, 3H) 1,08 (s, 3H) 1,17 (s, 3H) 1,73 (s, 3H) 0,90-1,91 (m, 20H) 1,96-2,20 (m, 6H) 2,44 (t, J=8,03 Hz, 2H) 2,47-2,55 (m, 1H) 2,83 (d, J=13,05 Hz, 1H) 3,06 (t, J=7,03 Hz, 2H) 3,20 (d, J=13,55 Hz, 1H) 3,43 (t, J=6,53 Hz, 2H) 3,51 (t, J=7,15 Hz, 2H) 4,62-4,66 (m, 1H) 4,75 (d, J=1,76 Hz, 1H) 5,35 (dd, J=6,15, 1,88 Hz, 1H) 6,94 (dd, J=11,80, 1,25 Hz, 1H) 7,02 (dd, J=8,03, 1,51 Hz, 1H) 7,83 (t, J=7,91 Hz, 1H). RMN ¹⁹F (376 MHz, MeOD) δ ppm-112,76 (s, 1 F).

EJEMPLO 89. ácido 3-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)propilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



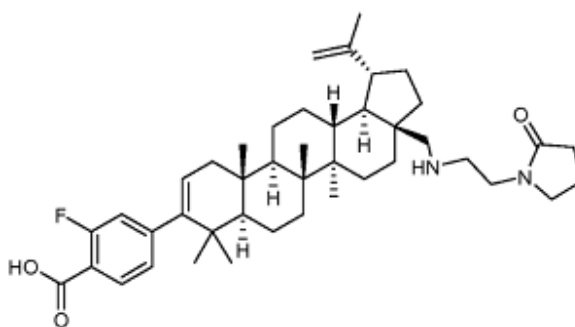
El compuesto del título se preparó en 72 % de rendimiento siguiendo las etapas 5 y 6, usando 3-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-formil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo y clorhidrato de 3-amino-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona como la amina reactiva. EM: m/e 687,5 (MH⁺), 1,76 mm (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,91 (s, 3H) 0,96 (s, 3H) 1,05 (s, 3H) 1,09 (s, 3H) 1,17 (s, 3H) 1,73 (s, 3H) 0,85-1,85 (m, 20H) 1,87-1,96 (m, 2H) 2,01 (dt, J=13,36, 6,74 Hz, 2H) 2,04-2,12 (m, 1H) 2,16 (dd, J=17,07, 6,53 Hz, 1H) 2,48-2,57 (m, 1H) 2,81 (t, J=6,02 Hz, 2H) 2,88 (d, J=12,80 Hz, 1H) 3,33-3,43 (m, 3H) 3,43-3,52 (m, 4H) 4,65 (s, 1H) 4,76 (d, J=1,25 Hz, 1H) 5,35 (dd, J=6,02, 1,51 Hz, 1H) 7,22 (t, J=7,53 Hz, 1H) 7,64 (dd, J=9,79, 1,25 Hz, 1H) 7,75 (dd, J=8,03, 1,51 Hz, 1H). RMN ¹⁹F (376 MHz, MeOD) δ ppm-1 13,36 (s, 1 F).

EJEMPLO 90. ácido 2-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)propilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



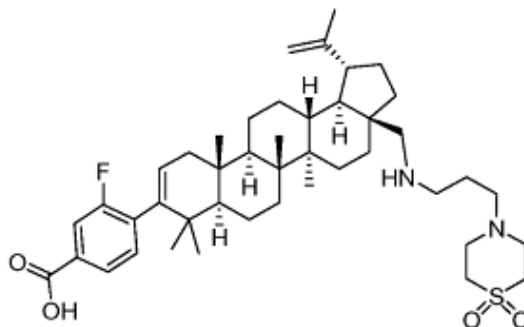
El compuesto del título se preparó en 67 % de rendimiento siguiendo las etapas 5 y 6, usando 2-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-formil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo y clorhidrato de 3-amino-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona como la amina reactiva. EM: m/e 687,5 (MH⁺), 1,74 mm (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,96 (s, 3H) 0,98 (s, 3H) 1,02 (s, 3H) 1,08 (s, 3H) 1,16 (s, 3H) 1,73 (s, 3H) 0,90-1,86 (m, 20H) 1,88-1,96 (m, J=6,78, 6,78, 6,65, 6,40 Hz, 2H) 1,97-2,10 (m, 1H) 2,01 (dt, J=13,74, 6,81 Hz, 2H) 2,16 (dd, J=17,19, 6,40 Hz, 1H) 2,47-2,57 (m, 1H) 2,81 (t, J=6,02 Hz, 2H) 2,88 (d, J=12,55 Hz, 1H) 3,33-3,42 (m, 3H) 3,42-3,52 (m, 4H) 4,65 (s, 1H) 4,76 (d, J=1,76 Hz, 1H) 5,35 (dd, J=5,77, 1,00 Hz, 1H) 6,94 (d, J=11,80 Hz, 1H) 7,02 (dd, J=8,03, 1,25 Hz, 1H) 7,83 (t, J=7,91 Hz, 1H). RMN ¹⁹F (376 MHz, MeOD) δ ppm-112,76 (s, 1 F).

EJEMPLO 91. ácido 2-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



El compuesto del título se preparó en 60 % de rendimiento siguiendo las etapas 5 y 6, usando 2-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-formil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo y oxalato de 1-(2-aminoetil)pirrolidin-2-ona como la amina reactiva. EM: m/e 673,6 (MH⁺), 1,72 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,96 (s, 3H) 0,98 (s, 3H) 1,02 (s, 3H) 1,08 (s, 3H) 1,17 (s, 3H) 1,73 (s, 3H) 2,01-2,21 (m, 4H) 2,44 (t, J=8,16 Hz, 2H) 2,51 (td, J=10,79, 5,52 Hz, 1H) 2,94 (d, J=13,05 Hz, 1H) 3,30 (dt, J=3,26, 1,63 Hz, 3H) 3,55 (t, J=7,15 Hz, 2H) 3,58-3,70 (m, 2H) 4,62-4,67 (m, 1H) 4,76 (d, J=1,76 Hz, 1H) 5,35 (dd, J=6,27, 1,76 Hz, 1H) 6,94 (dd, J=11,92, 1,38 Hz, 1H) 7,02 (dd, J=8,03, 1,51 Hz, 1H) 7,83 (t, J=7,91 Hz, 1H). RMN ¹⁹F (376 MHz, MeOD) δ ppm-112,75 (s, 1 F).

EJEMPLO 92. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((3-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)propil)amino)metil)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-3-fluorobenzoico.



5

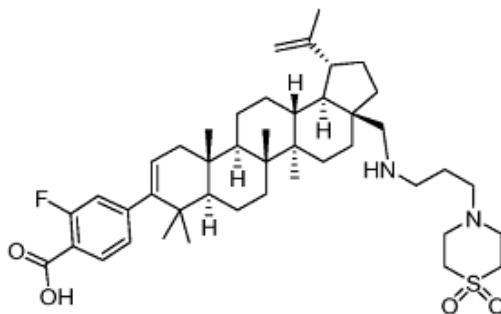
El compuesto del título se preparó siguiendo las etapas 5 y 6 usando 3-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-formil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo y 1,1-dióxido de 4-(3-aminopropil)tiomorfolino como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (70 mg, 68,0 %). CLEM: m/e 737,5 (MH⁺), 2,59 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,77 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,19-7,31 (m, 1H), 5,38 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,78 (s a., 1H), 4,67 (s a., 1H), 3,41 (s a., 4H), 3,30-3,38 (m, 4H), 3,27 (d, J=12,5 Hz, 1H), 3,21 (s a., 2H), 3,00 (t, J=6,4 Hz, 2H), 2,90 (s a., 1H), 2,53 (s a., 1H), 2,10 (s a., 4H), 1,84 (s a., 3H), 1,75 (s a., 7H), 1,54 (s a., 8H), 1,36 (s a., 3H), 1,20 (s a., 5H), 1,11 (s a., 3H), 1,07 (s a., 3H), 0,98 (s a., 3H), 0,94 (s a., 3H).RMN ¹⁹F (376 MHz, MeOD) δ ppm-113,31 (s,1 F).

10

15

EJEMPLO 93. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((3-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)propil)amino)metil)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-2-fluorobenzoico.

20

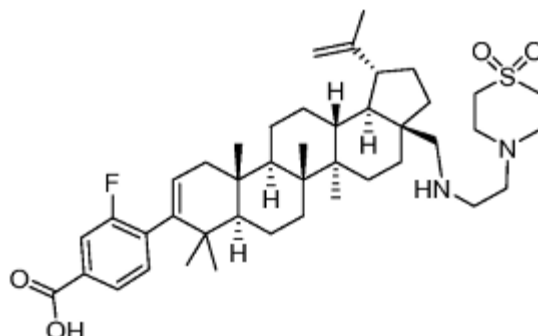


El compuesto del título se preparó siguiendo las etapas 5 y 6 usando 2-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-formil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo y 1,1-dióxido de 4-(3-aminopropil)tiomorfolino como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (50 mg, 55,0 %). CLEM: m/e 737,5 (MH⁺), 2,53 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,85 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,01-7,14 (m, 1H), 6,98 (s a., 1H), 5,37 (s a., 1H), 4,78 (s a., 1H), 4,67 (s a., 1H), 3,56 (s a., 4H), 3,43 (s a., 4H), 3,21 (m, 3H), 3,12 (s a., 2H), 2,90 (s a., 1H), 2,53 (s a., 1H), 2,16 (s a., 4H), 1,75 (s a., 10H), 1,53 (s a., 8H), 1,31 (s a., 3H), 1,19 (s a., 5H), 1,10 (s a., 3H), 1,05 (s a., 3H), 0,99 (d, J=8,5 Hz, 6H).RMN ¹⁹F (376 MHz, MeOD) δ ppm-112,6 (s,1 F).

25

30

EJEMPLO 94. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)amino)metil)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-3-fluorobenzoico.



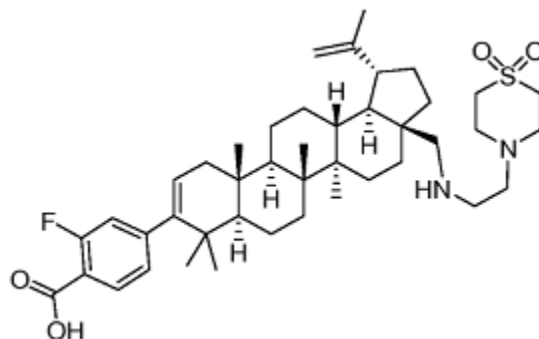
5

El compuesto del título se preparó siguiendo las etapas 5 y 6 usando 3-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-formil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo y 1,1-dióxido de 4-(3-aminoetil)tiomorfolino como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (70 mg, 66,4 %). CLEM: m/e 723,5 (MH⁺), 2,57 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,77 (dd, J=7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,67 (dd, J=9,8, 1,5 Hz, 1H), 7,24 (t, J=7,5 Hz, 1H), 5,36 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,78 (d, J=1,5 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,23-3,45 (m, 3H), 3,16 (d, J=2,5 Hz, 8H), 2,94-3,05 (m, 2H), 2,91 (d, J=13,1 Hz, 1H), 2,55 (td, J=10,5, 5,8 Hz, 1H), 2,17 (dd, J=17,1, 6,5 Hz, 1H), 1,96-2,13 (m, 1H), 1,68-1,93 (m, 10H), 1,43-1,66 (m, 8H), 1,28-1,43 (m, 3H), 1,13-1,25 (m, 5H), 1,09 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, MeOD) δ ppm -113,10 (s, 1 F).

15

EJEMPLO 95. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)etil)amino)metil)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-2-fluorobenzoico.

20

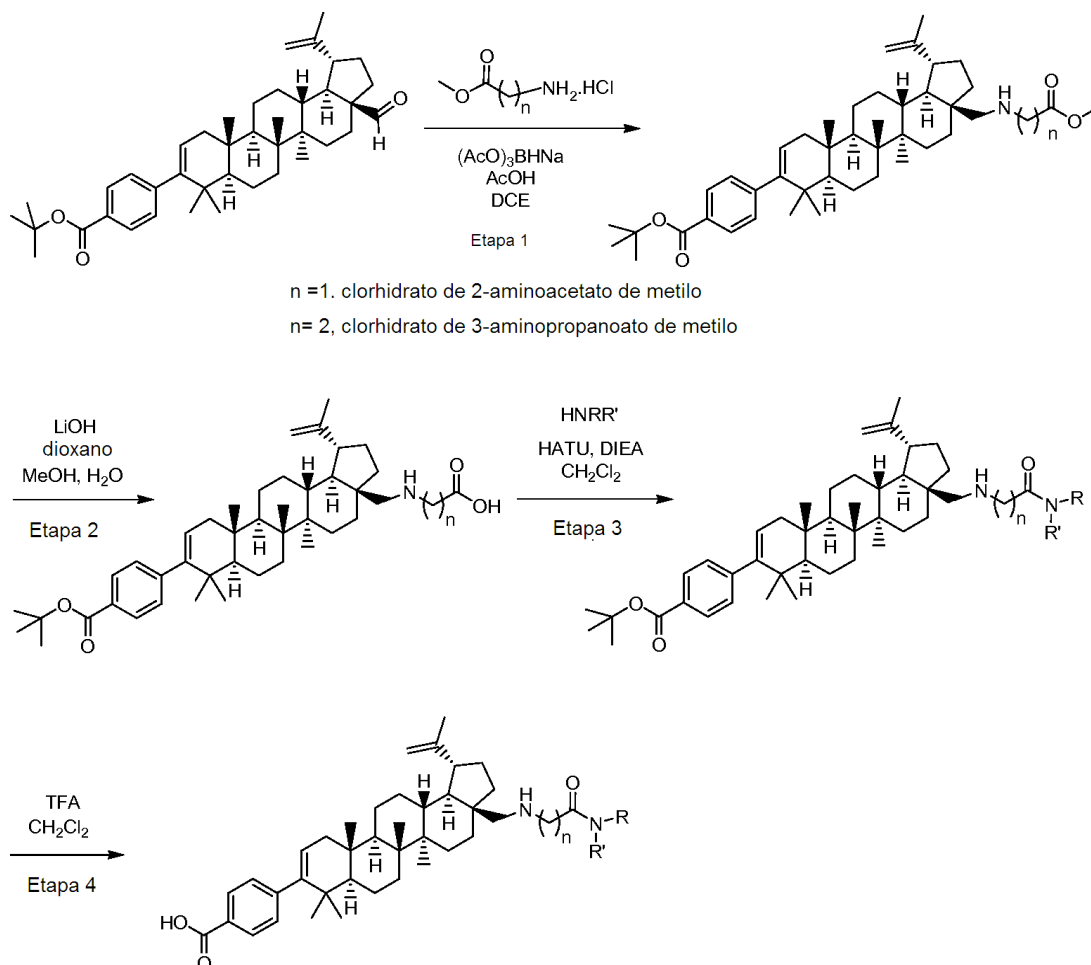


El compuesto del título se preparó siguiendo las etapas 5 y 6 usando 2-fluoro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-formil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo y 1,1-dióxido de 4-(3-aminoetil)tiomorfolino como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (53 mg, 70,7 %). CLEM: m/e 723,5 (MH⁺), 2,56 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,74-7,96 (m, 1H), 6,99-7,16 (m, 1H), 6,78-6,99 (m, 1H), 5,25-5,40 (m, 1H), 4,77 (d, J=1,5 Hz, 1H), 4,58-4,70 (m, 1H), 3,24-3,40 (m, 3H), 3,06-3,24 (m, 8H), 2,93-3,05 (m, 2H), 2,81-2,93 (m, 1H), 2,53 (td, J=10,5, 5,5 Hz, 1H), 2,17 (dd, J=17,2, 6,4 Hz, 1H), 1,94-2,12 (m, 1H), 1,67-1,92 (m, 10H), 1,42-1,66 (m, 8H), 1,21-1,42 (m, 5H), 1,18 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,92-1,02 (m, 6H). RMN ¹⁹F (376 MHz, MeOD) δ ppm -112,49 (s, 1 F), -112,51 (s, 1 F), -112,54 (s, 1 F).

25

30

Procedimiento general para la preparación de aminas de C28 con amida de extremo cap (ejemplos 96-130).



5

Etapa 1: Preparación de aminoacetato metilo o 3-aminopropanoato metilo.

10 A una solución del aldehído (200 mg, 0,334 mmol) en DCE se agregó carbonato de potasio (185 mg, 1,336 mmol). Después de la agitación a TA por 30 min, se agregaron ácido acético (80 mg, 1,336 mmol) y clorhidrato de 2-aminoacetato de metilo o clorhidrato de 3-aminopropanoato de metilo (4 eq. 1,336 mmol). La mezcla se agitó a TA por 10 min, después se agregó triacetoxihidrobtorato de sodio (566 mg, 2,67 mmol). La mezcla se agitó a TA por 15 48 h. La mezcla se diluyó con 7 ml de NaHCO_3 saturado y se extrajo con DCM (3 x 7 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio. El agente de secado se removió por filtración y lo filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de ácido aminoacético o ácido 3-aminopropanoico

20 A una solución del material de la Etapa 1 en dioxano (1 ml) y metanol (5 ml) se agregó hidróxido de litio (5 eq.) seguido por H_2O (0,5 ml). La solución clara se agitó a TA por 12 h. El solvente se evaporó y el sólido amarillo resultante se re-disolvió en diclorometano y el pH se ajustó a ~ 4 agregando HCl. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio. El agente de secado se removió por filtración y lo filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

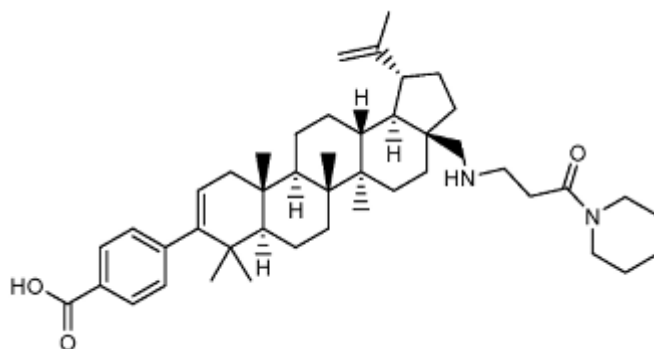
Etapa 3: Preparación de amidas aminoacéticas o amidas 3-aminopropanoicas

30 A la solución de material de la Etapa 2 (1 eq.) en DCM a 0°C se agregó la amina correspondiente (1,5 eq.), HATU (2 eq.) seguido por DIPEA (3 eq.). La suspensión resultante se agitó a TA por 18 h. CL/EM fue consistente con el producto esperado. El solvente se removió *in vacuo* para dar el producto crudo el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación de ácidos benzoicos

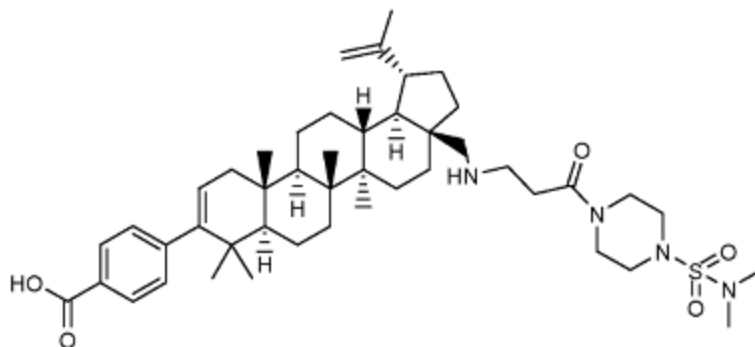
A la solución del material de la Etapa 3 en DCM (4-5 ml) se agregó TFA (0,4-0,5 ml.). La mezcla se agitó a TA por 2-16 h. El solvente se removió bajo presión reducida. El producto crudo resultante se purificó por HPLC preparativa para proporcionar los ácidos benzoicos deseados.

EJEMPLO 96. ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((3-oxo-3-(piperidin-1-il)propilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



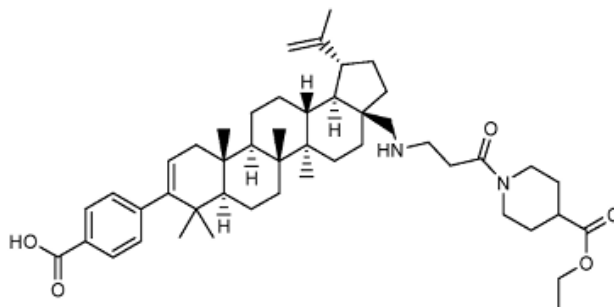
El compuesto del título se preparó en 53 % de rendimiento siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la preparación de aminas de C28 con amida de extremo cap usando piperidina como la amina reactiva. EM: m/e 683,5 (MH⁺), 1,63 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,95 (s, 3H) 0,97 (s, 3H) 1,04 (s, 3H) 1,08 (s, 3H) 1,17 (s, 3H) 1,73 (s, 3H) 0,87-1,85 (m, 26H) 1,99-2,10 (m, 1H) 2,15 (dd, J=16,94, 6,40 Hz, 1H) 2,52 (td, J=10,48, 4,89 Hz, 1H) 2,83-2,90 (m, 3H) 3,26 (d, J=13,80 Hz, 1H) 3,32-3,38 (m, 2H) 3,44-3,50 (m, 2H) 3,54-3,60 (m, 2H) 4,65 (s, 1H) 4,76 (d, J=1,76 Hz, 1H) 5,30 (dd, J=5,90, 1,13 Hz, 1H) 7,21 (d, J=8,28 Hz, 2H) 7,91 (d, J=8,28 Hz, 2H).

EJEMPLO 97. ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(4-(N,N-dimetilsulfamoil)piperazin-1-il)-3-oxopropilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico



El compuesto del título se preparó en 81 % de rendimiento siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la preparación de aminas de C28 con amida de extremo cap usando N,N-dimetilpiperazin-1-sulfonamida como la amina reactiva. EM: m/e 791,5 (MH⁺), 1,74 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,95 (s, 3H) 0,96 (s, 3H) 1,04 (s, 3H) 1,08 (s, 3H) 1,17 (s, 3H) 1,73 (s, 3H) 0,89-1,86 (m, 20H) 1,99-2,10 (m, 1H) 2,15 (dd, J=17,32, 6,53 Hz, 1H) 2,52 (td, J=10,60, 6,15 Hz, 1H) 2,84 (s, 6H) 2,85-2,93 (m, 3H) 3,19-3,28 (m, 4H) 3,33-3,44 (m, 3H) 3,56-3,62 (m, 2H) 3,63-3,76 (m, 2H) 4,65 (s, 1H) 4,76 (d, J=1,51 Hz, 1H) 5,30 (dd, J=6,15, 1,63 Hz, 1H) 7,22 (d, J=8,53 Hz, 2H) 7,92 (d, J=8,53 Hz, 2H).

EJEMPLO 98. ácido 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)-3-oxopropilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

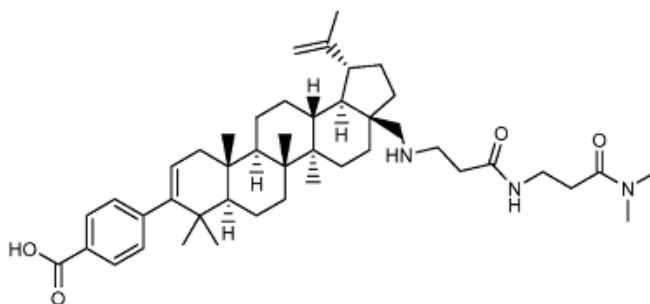


5

El compuesto del título se preparó en 35 % de rendimiento siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la preparación de aminas de C28 con amida de extremo cap usando piperidina-4-carboxilato de etilo como la amina reactiva. EM: m/e 755,5 (MH⁺), 1,62 mm (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,95 (s, 3H) 0,97 (s, 3H) 1,04 (s, 3H) 1,08 (s, 3H) 1,17 (d, J=1,25 Hz, 3H) 1,24 (t, J=7,03 Hz, 3H) 1,73 (s, 3H) 0,87-1,85 (m, 22H) 1,91-2,10 (m, 3H) 2,15 (dd, J=16,94, 6,40 Hz, 1H) 2,46-2,56 (m, 1H) 2,60-2,72 (m, 1H) 2,81-2,95 (m, 4H) 3,16-3,43 (m, 4H) 3,82-3,90 (m, 1H) 4,14 (q, J=7,11 Hz, 2H) 4,35-4,43 (m, 1H) 4,65 (s, 1H) 4,76 (d, J=1,51 Hz, 1H) 5,30 (dd, J=6,02, 1,51 Hz, 1H) 7,21 (d, J=8,28 Hz, 2H) 7,91 (d, J=8,53 Hz, 2H).

10

15 EJEMPLO 99. ácido 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(3-(dimetilamino)-3-oxopropilamino)-3-oxopropilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

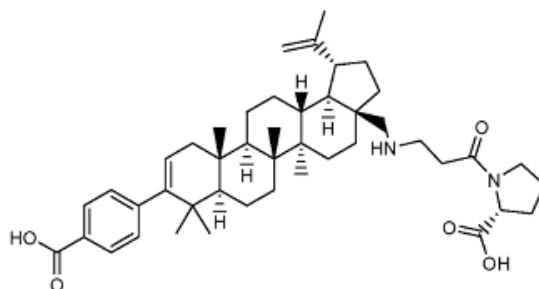


20

El compuesto del título se preparó en 71 de rendimiento siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la preparación de aminas de C28 con amida de extremo cap usando clorhidrato de 3-amino-N,N-dimetilpropanamida como la amina reactiva. EM: m/e 714,6 (MH⁺), 1,67 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,95 (s, 3H) 0,96 (s, 3H) 1,04 (s, 3H) 1,08 (s, 3H) 1,17 (s, 3H) 1,73 (s, 3H) 0,89-1,87 (m, 20H) 1,98-2,10 (m, 1H) 2,15 (dd, J=17,19, 6,40 Hz, 1H) 2,52 (td, J=10,98, 5,65 Hz, 1H) 2,61 (t, J=6,53 Hz, 2H) 2,67 (t, J=6,27 Hz, 2H) 2,87 (d, J=13,05 Hz, 1H) 2,93 (s, 3H) 3,04 (s, 3H) 3,26-3,37 (m, 3H) 3,47 (t, J=6,53 Hz, 2H) 4,64 (s, 1H) 4,76 (d, J=1,76 Hz, 1H) 5,30 (dd, J=6,15, 1,63 Hz, 1H) 7,22 (d, J=8,28 Hz, 2H) 7,92 (d, J=8,53 Hz, 2H).

25

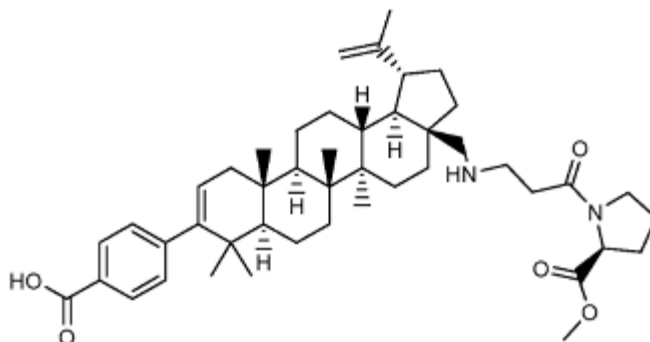
30 EJEMPLO 100. ácido (R)-1-(3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-carboxifenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)metilamino)propanoil)pirrolidina-2-carboxílico.



35

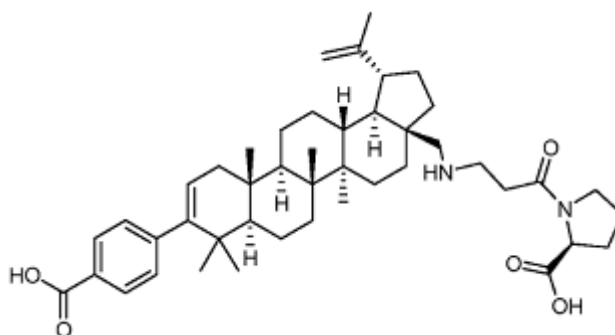
El compuesto del título se preparó en 45 % de rendimiento siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la preparación de aminas de C28 con amida de extremo cap usando pirrolidina-2-carboxilato de (R)-*terc*-butilo como la amina reactiva. EM: m/e 713,5 (MH⁺), 1,59 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,95 (s, 3H) 0,97 (s, 3H) 1,04 (s, 3H) 1,08 (s, 3H) 1,17 (s, 3H) 1,73 (s, 3H) 0,87-1,86 (m, 20H) 1,99-2,11 (m, 4H) 2,15 (dd, J=17,07, 6,02 Hz, 1H) 2,24-2,32 (m, 1H) 2,47-2,56 (m, 1H) 2,84-2,92 (m, 3H) 3,23-3,28 (m, 1H) 3,38 (t, J=5,90 Hz, 2H) 3,51-3,69 (m, 2H) 4,48 (dd, J=8,41, 3,14 Hz, 1H) 4,64 (s, 1H) 4,76 (d, J=1,25 Hz, 1H) 5,30 (dd, J=6,02, 1,76 Hz, 1H) 7,21 (d, J=8,28 Hz, 2H) 7,91 (d, J=8,28 Hz, 2H).

EJEMPLO 101. ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-((S)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



El compuesto del título se preparó en 43 % de rendimiento siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la preparación de aminas de C28 con amida de extremo cap usando clorhidrato de pirrolidina-2-carboxilato de (S)-metilo como la amina reactiva. EM: m/e 727,5 (MH⁺), 1,60 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,95 (s, 3H) 0,96 (s, 3H) 1,04 (s, 3H) 1,08 (s, 3H) 1,18 (s, 3H) 1,73 (s, 3H) 0,87-1,84 (m, 22H) 1,98-2,10 (m, 4H) 2,15 (dd, J=17,07, 6,27 Hz, 1H) 2,22-2,31 (m, 1H) 2,84-2,91 (m, 3H) 3,38 (ddd, J=6,78, 5,14, 4,89 Hz, 2H) 3,53-3,69 (m, 2H) 3,73 (s, 3H) 4,49 (dd, J=8,66, 3,39 Hz, 1H) 4,64 (s, 1H) 4,76 (d, J=1,76 Hz, 1H) 5,30 (dd, J=6,15, 1,63 Hz, 1H) 7,21 (d, J=8,53 Hz, 2H) 7,91 (d, J=8,28 Hz, 2H).

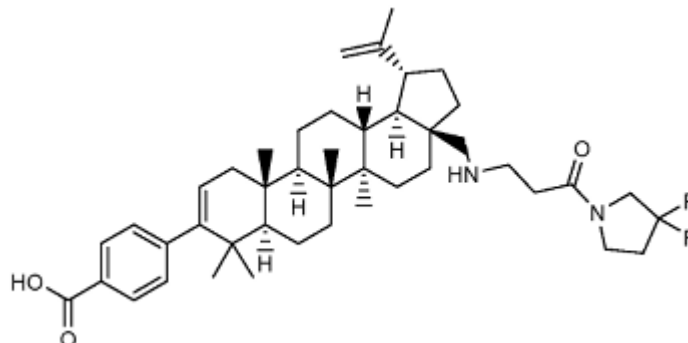
EJEMPLO 102. ácido (S)-1-(3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-carboxifenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)metilamino)propanoil)pirrolidina-2-carboxílico.



A una solución de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-((S)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (10 mg, 0,014 mmol) en dioxano (1 ml) y metanol (2 ml) se agregó hidróxido de sodio 1 N (0,08 ml, 0,08 mmol) y H₂O (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a TA por 45 h. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1 N y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (8,5 mg, 85 %). EM: m/e 713,5 (MH⁺), 1,68 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,95 (s, 3H) 0,97 (s, 3H) 1,04 (s, 3H) 1,08 (s, 3H) 1,18 (s, 3H) 1,73 (s, 3H) 0,87-1,86 (m, 20H) 1,99-2,10 (m, 4H) 2,15 (dd, J=17,32, 6,53 Hz, 1H) 2,24-2,33 (m, 1H) 2,52 (td, J=9,60, 4,14 Hz, 1H) 2,83-2,92 (m, 3H) 3,24-3,28 (m, 1H) 3,38 (t, J=6,15 Hz, 2H) 3,52-3,68 (m, 2H) 4,48 (dd, J=8,41, 3,39 Hz, 1H) 4,64 (s, 1H) 4,76 (d, J=1,76 Hz, 1H) 5,30 (dd, J=6,15, 1,63 Hz, 1H) 7,21 (d, J=8,53 Hz, 2H) 7,91 (d, J=8,28 Hz, 2H).

40

EJEMPLO 103. ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-oxopropilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



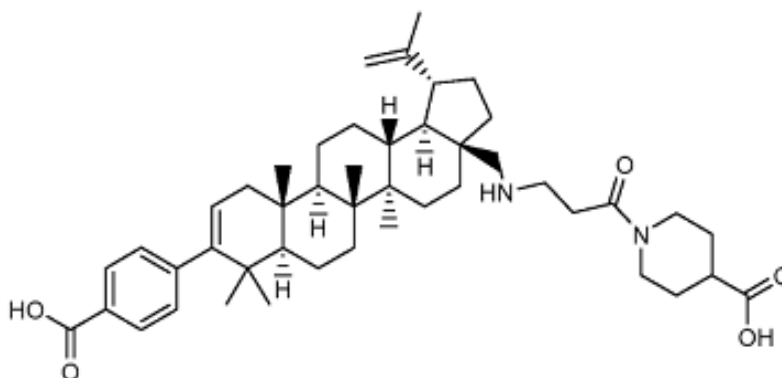
5

El compuesto del título se preparó en 76 % de rendimiento siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la preparación de aminas de C28 con amida de extremo cap usando clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina como la amina reactiva. EM: m/e 705,5 (MH⁺), 1,69 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,95 (s, 3H) 0,96 (s, 3H) 1,04 (s, 3H) 1,08 (s, 3H) 1,17 (s, 3H) 1,73 (s, 3H) 0,86-1,86 (m, 22H) 1,99-2,10 (m, 1H) 2,15 (dd, J=17,32, 6,53 Hz, 1H) 2,37-2,58 (m, 3H) 2,79 (t, J=6,02 Hz, 1H) 2,84 (t, J=6,02 Hz, 1H) 2,89 (d, J=13,05 Hz, 1H) 3,36-3,41 (m, 1H) 3,70 (t, J=7,65 Hz, 1H) 3,77 (d, J=7,78 Hz, 1H) 3,80 (t, 1H) 3,92 (t, J=12,55 Hz, 1H) 4,65 (s, 1H) 4,76 (d, J=1,76 Hz, 1H) 5,30 (dd, J=6,15, 1,63 Hz, 1H) 7,22 (d, J=8,53 Hz, 2H) 7,92 (d, J=8,53 Hz, 2H). RMN ¹⁹F (376 MHz, MeOD) δ ppm -104,01 (d, J=74,56 Hz, 1 F) -103,19 (d, J=26,01 Hz, 1 F).

10

15

EJEMPLO 104. ácido 1-(3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-carboxifenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)metilamino)propanoil)piperidina-4-carboxílico.



20

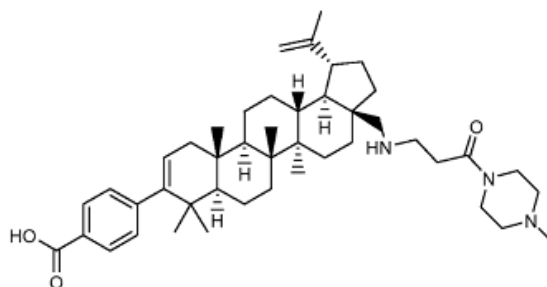
El compuesto del título se preparó en 51 % de rendimiento siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la preparación de aminas de C28 con amida de extremo cap usando piperidina-4-carboxilato de etilo como la amina reactiva, seguido por hidrólisis básica del grupo éster como se describe abajo:

25

A una solución de ácido 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)-3-oxopropilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (16 mg, 0,021 mmol) en dioxano (1 ml) y metanol (2 ml) se agregó hidróxido de sodio 1 N (0,3 ml, 0,1 mmol) y H₂O (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a TA por 10 días. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1 N y se concentró *in vacuo*. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (8 mg). EM: m/e 727,6 (MH⁺), 1,69 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,95 (s, 3H) 0,97 (s, 3H) 1,04 (s, 3H) 1,08 (s, 3H) 1,17 (d, J=2,76 Hz, 3H) 1,73 (s, 3H) 0,87-1,86 (m, 23H) 1,92-2,10 (m, 3H) 2,15 (dd, J=17,32, 6,53 Hz, 1H) 2,47-2,56 (m, 1H) 2,57-2,67 (m, J=7,34, 7,12, 7,12, 3,76 Hz, 1H) 2,83-2,94 (m, 4H) 3,16-3,41 (m, 4H) 3,82-3,91 (m, 1H) 4,35-4,44 (m, 1H) 4,64 (s, 1H) 4,76 (d, J=1,51 Hz, 1H) 5,30 (d, J=5,27 Hz, 1H) 7,22 (d, J=8,28 Hz, 2H) 7,91 (d, J=8,28 Hz, 2H).

35

EJEMPLO 105. ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13, 13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



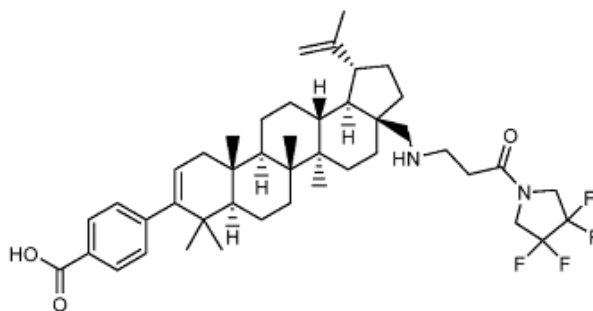
5

El compuesto del título se preparó en 54 % de rendimiento siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la preparación de aminas de C28 con amida de extremo cap usando 1-metilpiperazina como la amina reactiva. EM: m/e 698,5 (MH⁺), 1,64 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,95 (s, 3H) 0,96 (s, 3H) 1,04 (s, 3H) 1,08 (s, 3H) 1,17 (s, 3H) 1,73 (s, 3H) 0,84-1,88 (m, 22H) 1,99-2,22 (m, 2H) 2,46-2,58 (m, 1H) 2,85-3,02 (m, 6H) 3,15-3,51 (m, 11H) 4,65 (s, 1H) 4,76 (d, J=1,00 Hz, 1H) 5,30 (d, J=3,76 Hz, 1H) 7,21 (d, J=8,03 Hz, 2H) 7,92 (d, J=8,28 Hz, 2H).

10

EJEMPLO 106. ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((3-oxo-3-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)propilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b, 12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

15



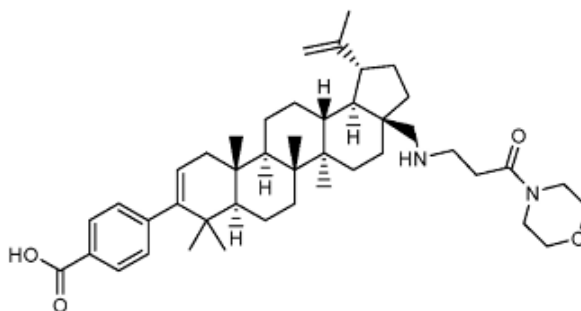
20

El compuesto del título se preparó en 62 % de rendimiento siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la preparación de aminas de C28 con amida de extremo cap usando clorhidrato de 3,3,4,4-tetrafluoropirrolidina como la amina reactiva. EM: m/e 741,5 (MH⁺), 1,75 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,95 (s, 3H) 0,97 (s, 3H) 1,04 (s, 3H) 1,08 (s, 3H) 1,17 (s, 3H) 1,73 (s, 3H) 0,85-1,85 (m, 20H) 1,99-2,10 (m, 1H) 2,15 (dd, J=17,07, 6,53 Hz, 1H) 2,52 (td, J=10,35, 5,40 Hz, 1H) 2,83 (t, J=6,02 Hz, 2H) 2,90 (d, J=12,80 Hz, 1H) 3,25-3,27 (m, 1H) 3,40 (td, J=5,96, 2,13 Hz, 2H) 4,05 (t, J=13,93 Hz, 2H) 4,21 (t, J=13,43 Hz, 2H) 4,65 (s, 1H) 4,76 (d, J=1,76 Hz, 1H) 5,30 (dd, J=6,15, 1,63 Hz, 1H) 7,22 (d, J=8,53 Hz, 2H) 7,91 (d, J=8,28 Hz, 2H). RMN ¹⁹F (376 MHz, MeOD) δ ppm -125,84 (dd, J=8,67, 3,47 Hz, 2 F) -125,07 (d, J=6,94 Hz, 2 F).

25

EJEMPLO 107. ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((3-morfolino-3-oxopropilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

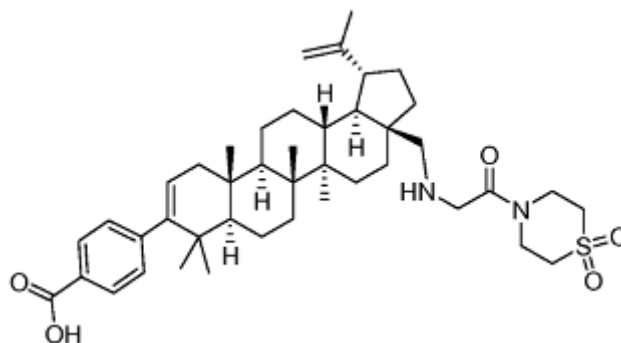
30



35

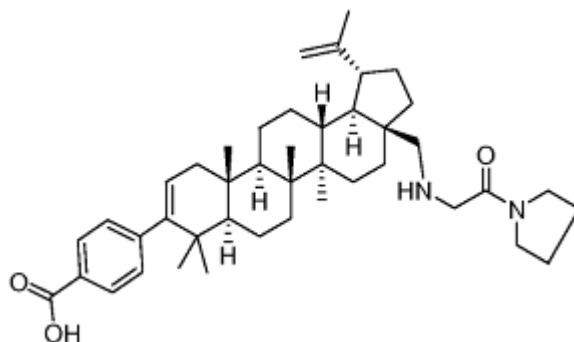
El compuesto del título se preparó en 54 % de rendimiento siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la preparación de aminas de C28 con amida de extremo cap usando morfolino como la amina reactiva. EM: m/e 685,6 (MH⁺), 1,74 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,95 (s, 3H) 0,97 (s, 3H) 1,04 (s, 3H) 1,08 (s, 3H) 1,18 (s, 3H) 1,73 (s, 3H) 0,87-1,86 (m, 20H) 1,99-2,10 (m, 1H) 2,15 (dd, J=17,57, 6,53 Hz, 1H) 2,48-2,56 (m, 1H) 2,84-2,91 (m, 3H) 3,23-3,26 (m, 1H) 3,34-3,41 (m, 2H) 3,49-3,54 (m, 2H) 3,58-3,63 (m, 2H) 3,68 (ddd, J=10,10, 4,96, 4,77 Hz, 4H) 4,65 (s, 1H) 4,76 (d, J=1,51 Hz, 1H) 5,30 (dd, J=6,27, 1,76 Hz, 1H) 7,22 (d, J=8,28 Hz, 2H) 7,92 (d, J=8,28 Hz, 2H).

EJEMPLO 108. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)-2-oxoetil)amino)metil)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



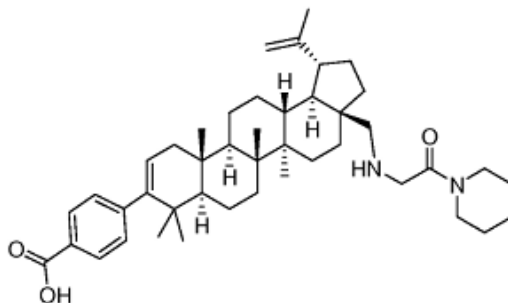
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la preparación de aminas de C28 con amida de extremo cap usando clorhidrato de 2-aminoacetato de metilo y 1,1-dióxido de tiomorfolino como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (6,5 mg, 33,3 %). CLEM: m/e 719,2 (MH⁺), 2,32 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,94 (m, J=8,3 Hz, 2H), 7,24 (m, J=8,5 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=6,1, 1,6 Hz, 1H), 4,76 (d, J=1,5 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,22-4,35 (m, 2H), 4,18 (s a., 2H), 3,92 (s a., 2H), 3,35-3,41 (m, 1H), 3,25-3,30 (m, 2H), 3,20 (d, J=9,0 Hz, 2H), 2,86-2,94 (m, 1H), 2,48 (d, J=5,5 Hz, 1H), 2,09-2,20 (m, 2H), 1,90-2,04 (m, 3H), 1,69-1,90 (m, 8H), 1,58-1,66 (m, 3H), 1,47-1,58 (m, 5H), 1,25-1,41 (m, 3H), 1,13-1,25 (m, 4H), 1,11 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,92-1,02 (m, 6H).

EJEMPLO 109. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la preparación de aminas de C28 con amida de extremo cap usando clorhidrato de 2-aminoacetato de metilo y pirrolidina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (12,9 mg, 53,2 %). CLEM: m/e 655,3 (MH⁺), 2,13 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,94 (m, J=8,5 Hz, 2H), 7,24 (m, J=8,5 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=6,1, 1,6 Hz, 1H), 4,76 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,99-4,13 (m, 2H), 3,52 (dt, J=13,6, 6,8 Hz, 4H), 3,38 (m, 1H), 2,81-2,99 (m, 1H), 2,47 (dt, J=11,0, 5,5 Hz, 1H), 2,12-2,27 (m, 2H), 2,02-2,12 (m, 2H), 1,84-2,02 (m, J=6,7, 6,7, 6,5, 6,3 Hz, 5H), 1,77-1,84 (m, 1H), 1,67-1,77 (m, 6H), 1,44-1,67 (m, 8H), 1,26-1,39 (m, 3H), 1,19-1,26 (m, 1H), 1,14-1,19 (m, 4H), 1,08-1,14 (m, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

EJEMPLO 110. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-oxo-2-(piperidin-1-il)etilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



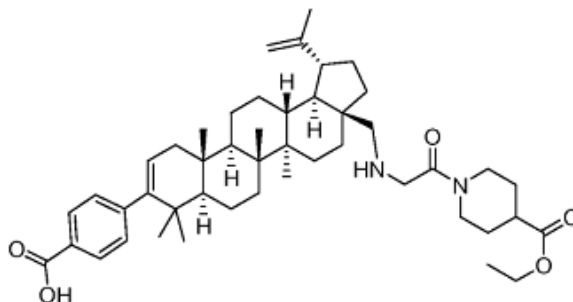
5

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la preparación de aminas de C28 con amida de extremo cap usando clorhidrato de 2-aminoacetato de metilo y piperidina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (10,0 mg, 51,5 %). CLEM: m/e 669,4 (MH⁺), 2,16 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,94 (m, J=8,5 Hz, 2H), 7,24 (m, J=8,5 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=6,1, 1,6 Hz, 1H), 4,76 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,56-3,72 (m, 2H), 3,35-3,46 (m, 2H), 3,3 (m, 1H), 2,86 (d, J=12,5 Hz, 1H), 2,48 (dt, J=11,1, 5,6 Hz, 1H), 2,03-2,22 (m, 2H), 1,84-2,03 (m, 3H), 1,66-1,78 (m, 10H), 1,48-1,65 (m, 10H), 1,29-1,45 (m, 3H), 1,24 (d, J=10,5 Hz, 2H), 1,14-1,20 (m, 4H), 1,11 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).

10

15

EJEMPLO 111. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)-2-oxoetilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



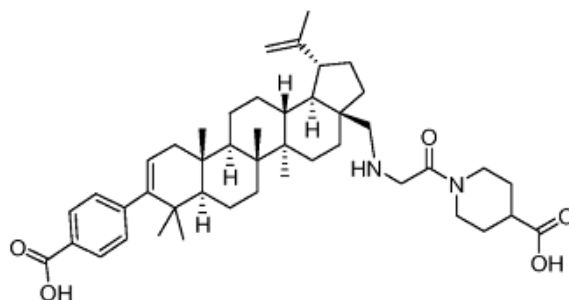
20

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la preparación de aminas de C28 con amida de extremo cap usando clorhidrato de 2-aminoacetato de metilo y piperidina-4-carboxilato de etilo como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (10,0 mg, 68,5 %). CLEM: m/e 741,6 (MH⁺), 2,34 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,94 (m, J=8,3 Hz, 2H), 7,27 (m, 2H), 5,26-5,40 (m, 1H), 4,76 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,30-4,50 (m, 1H), 4,11-4,24 (m, 4H), 3,64-3,82 (m, 1H), 3,18-3,30 (m, 2H), 2,92-3,10 (m, 1H), 2,87 (dd, J=12,4, 4,6 Hz, 1H), 2,60-2,78 (m, 1H), 2,43-2,55 (m, 1H), 2,08-2,25 (m, 2H), 1,85-2,08 (m, 6H), 1,67-1,85 (m, 6H), 1,46-1,67 (m, 8H), 1,20-1,42 (m, 8H), 1,13-1,19 (m, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).

25

30

EJEMPLO 112. Preparación de ácido 1-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-carboxifenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)metilamino)acetil)piperidina-4-carboxílico.

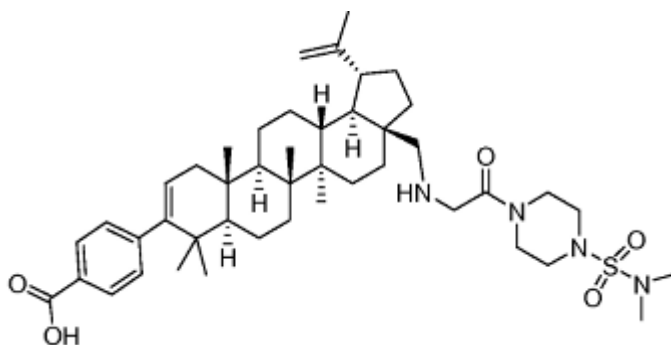


35

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito abajo:

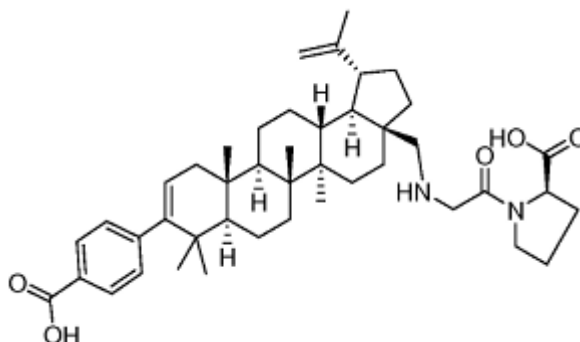
A la solución de ácido 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)-2-oxoetilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (12 mg, 0,016 mmol) en MeOH (3,00 ml) y dioxano (3 ml), se agregó hidróxido de sodio (10 mg, 0,250 mmol) seguido por 0,5 ml de agua. La suspensión resultante se agitó a 25 °C por 4 h. El solvente se removió *in vacuo*, el producto se aisló por HPLC preparativa como un sólido blanco (5 mg, 41,4 %). CLEM: m/e 713,5 (MH⁺), 2,37 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,95 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 5,32 (d, J=4,5 Hz, 1H), 4,76 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,29-4,46 (m, 1H), 4,09-4,25 (m, 2H), 3,64-3,85 (m, 1H), 3,17-3,32 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,87 (dd, J=12,8, 4,8 Hz, 1H), 2,67 (tt, J=10,8, 4,0 Hz, 1H), 2,49 (dt, J=10,9, 5,5 Hz, 1H), 2,07-2,29 (m, 2H), 1,85-2,07 (m, 4H), 1,67-1,85 (m, 8H), 1,43-1,67 (m, 9H), 1,36 (s a., 2H), 1,32 (d, J=6,5 Hz, 2H), 1,24 (d, J=14,8 Hz, 1H), 1,13-1,20 (m, 4H), 1,11 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).

EJEMPLO 113. Preparación de ácido 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(*N,N*-dimetilsulfamoil)piperazin-1-il)-2-oxoetilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



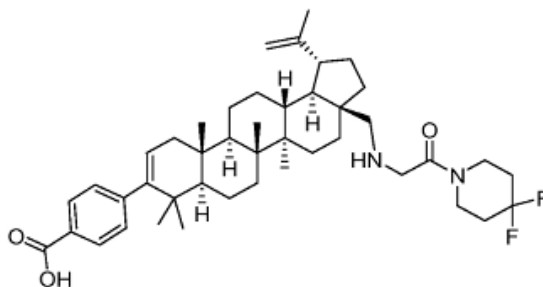
El compuesto del título se preparó del procedimiento general descrito anteriormente para la preparación de aminas de C28 con amida de extremo cap usando clorhidrato de 2-aminoacetato de metilo y *N,N*-dimetilpiperazin-1-sulfonamida como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (9,0 mg, 61,1 %). CLEM: m/e 777,6 (MH⁺), 2,39 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,96 (m, 2H), 7,24 (m, J=8,5 Hz, 2H), 5,28-5,38 (m, 1H), 4,76 (d, J=1,5 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,75 (t, J=5,0 Hz, 2H), 3,46-3,58 (m, 2H), 3,33-3,38 (m, 3H), 3,26-3,31 (m, 2H), 2,79-2,95 (m, 7H), 2,48 (td, J=10,8, 5,8 Hz, 1H), 2,03-2,24 (m, 2H), 1,90-2,03 (m, 3H), 1,77-1,86 (m, 1H), 1,67-1,77 (m, 6H), 1,44-1,67 (m, 8H), 1,34 (d, J=12,0 Hz, 3H), 1,20-1,28 (m, 1H), 1,13-1,20 (m, 4H), 1,11 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).

EJEMPLO 114. Preparación de ácido (R)-1-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-carboxifenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)metilamino)acetil)pirrolidina-2-carboxílico.



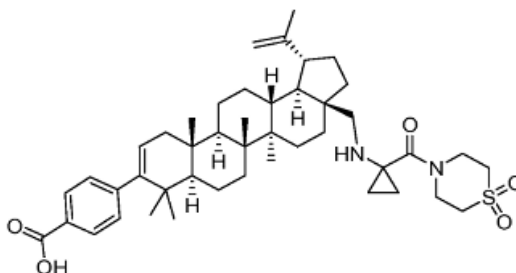
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la preparación de aminas de C28 con amida de extremo cap usando clorhidrato de 2-aminoacetato de metilo y pirrolidina-2-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (9,0 mg, 69,6 %). CLEM: m/e 699,3 (MH⁺), 2,34 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,88-8,01 (m, 2H), 7,17-7,31 (m, 2H), 5,32 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,75 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,61-4,69 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,02-4,24 (m, 2H), 3,64-3,73 (m, 1H), 3,51-3,64 (m, 1H), 3,34-3,43 (m, 1H), 2,75-2,97 (m, 1H), 2,43-2,56 (m, 1H), 2,24-2,43 (m, 1H), 2,01-2,22 (m, 5H), 1,86-2,01 (m, 3H), 1,67-1,81 (m, 6H), 1,44-1,67 (m, 8H), 1,27-1,44 (m, 4H), 1,13-1,27 (m, 5H), 1,10 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).

EJEMPLO 115. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-oxoetilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



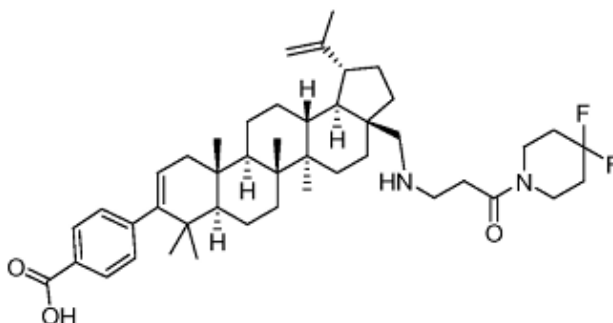
5 El compuesto del título se preparó del procedimiento general descrito anteriormente para la preparación de aminas de C28 con amida de extremo cap usando clorhidrato de 2-aminoacetato de metilo y 4, 4-difluoropiperidina como la
10 amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (28 mg, 86,0 %). CLEM: m/e 705,5 (MH⁺), 2,36 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,94 (m, J=8,3 Hz, 2H), 7,24 (m, J=8,5 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=6,3, 1,8 Hz, 1H), 4,76 (d, J=1,5 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,73-3,88 (m, 2H), 3,50-3,67 (m, 2H), 3,32-3,41 (m, 1H), 2,88 (d, J=12,5 Hz, 1H), 2,47 (td, J=10,9, 5,5 Hz, 1H), 2,02-2,19 (m, 5H), 1,93-2,00 (m, 2H), 1,68-1,85 (m, 7H), 1,44-1,68 (m, 9H), 1,20-1,42 (m, 5H), 1,13-1,19 (m, 4H), 1,09 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,95 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, MeOD) δ ppm -99,61 (p, J=13,5 Hz, 2F).

15 EJEMPLO 116. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((1-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil) carbonil)ciclopropil)amino)metil)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la preparación de aminas de C28 con amida de extremo cap usando clorhidrato de 1-aminociclopropanecarboxilato de metilo y tiomorfolino-1,1-dióxido como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (3mg, 37,5 %). CLEM:
25 m/e 745,6 (MH⁺), 2,76 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 6,38 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,68 (d, J=8,5 Hz, 2H), 3,76 (dd, J=6,3, 1,8 Hz, 1H), 3,20 (d, J=2,0 Hz, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,63 (s a., 4H), 1,59-1,69 (m, 4H), 1,45-1,58 (m, 1H), 1,11-1,27 (m, 1H), 0,87-1,07 (m, 1H), 0,61 (d, J=11,0 Hz, 1H), 0,29-0,52 (m, 2H), 0,08-0,25 (m, 9H), 0,11-0,08 (m, 6H), 0,28-0,11 (m, 6H), 0,30 (s a., 2H), 0,45-0,33 (m, 6H), 0,48 (s, 3H), 0,50 (s, 3H), 0,57 (s, 3H), 0,59 (s, 3H).

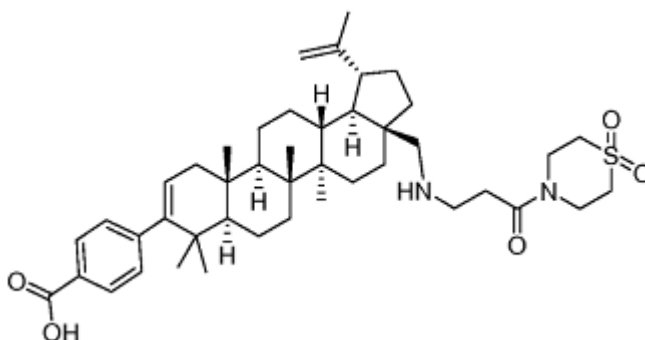
30 EJEMPLO 117. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-oxopropilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b, 12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



35

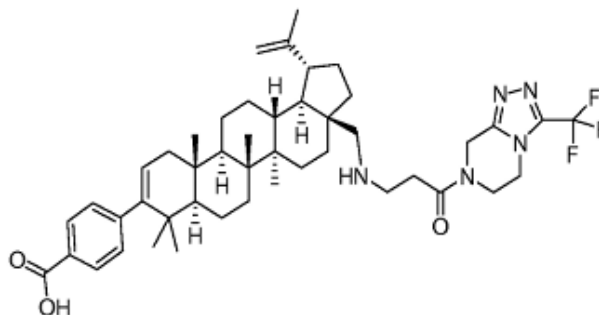
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la preparación de aminas de C28 con amida de extremo cap usando clorhidrato de 3-aminopropanoato y 4, 4-difluoropiperidina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (25 mg, 74,0 %). CLEM: m/e 719,5 (MH⁺), 2,63 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,95 (m, J=8,5 Hz, 2H), 7,23 (m, 2H), 5,26-5,38 (m, 1H), 4,78 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,70-3,85 (m, 2H), 3,59-3,70 (m, 2H), 3,35-3,45 (m, 2H), 3,30 (d, J=13,3 Hz, 1H), 2,84-3,01 (m, 3H), 2,55 (d, J=5,8 Hz, 1H), 1,95-2,20 (m, 6H), 1,68-1,92 (m, 10H), 1,45-1,68 (m, 8H), 1,38 (d, J=3,5 Hz, 1H), 1,32 (s a., 2H), 1,13-1,27 (m, 5H), 1,10 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, MeOD) δ ppm-99,53 (p, J=13,4 Hz, 2F).

- 10 EJEMPLO 118. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((3-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)-3-oxopropil)amino)metil)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



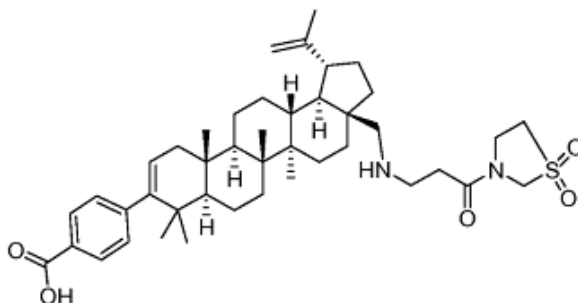
- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la preparación de aminas de C28 con amida de extremo cap usando clorhidrato de 3-aminopropanoato y tiomorfolino 1,1-dióxido como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (25 mg, 72,6 %). CLEM: m/e 733,5 (MH⁺), 2,55 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,97 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 5,26-5,39 (m, 1H), 4,78 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,05-4,19 (m, 2H), 3,92-4,05 (m, 2H), 3,39-3,48 (m, 2H), 3,28-3,32 (m, 1H), 3,20-3,27 (m, 2H), 3,12-3,20 (m, 2H), 2,99 (t, J=5,8 Hz, 2H), 2,93 (d, J=12,8 Hz, 1H), 2,54 (dt, J=10,6, 5,4 Hz, 1H), 2,00-2,24 (m, 2H), 1,68-1,93 (m, 10H), 1,44-1,68 (m, 8H), 1,24-1,44 (m, 4H), 1,13-1,24 (m, 4H), 1,11 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

- 25 EJEMPLO 119. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((3-oxo-3-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)propilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a, 11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



- 30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la preparación de aminas de C28 con amida de extremo cap usando clorhidrato de 3-aminopropanoato y 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (20 mg, 35,7 %). CLEM: m/e 790,5 (MH⁺), 2,48 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,94 (m, J=8,5 Hz, 2H), 7,23 (m, 2H), 5,32 (d, J=6,0 Hz, 1H), 4,94-5,19 (m, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,32-4,44 (m, 1H), 4,28 (s a., 1H), 3,96-4,19 (m, 2H), 3,40-3,59 (m, 2H), 3,26-3,33 (m, 1H), 2,99-3,18 (m, 2H), 2,92 (d, J=12,8 Hz, 1H), 2,54 (s a., 1H), 2,34 (s a., 1H), 2,14 (s a., 3H), 1,52 (s a., 12H), 1,38 (s a., 2H), 1,31 (s a., 3H), 1,14-1,18 (m, 2H), 0,94-1,12 (m, 17H).

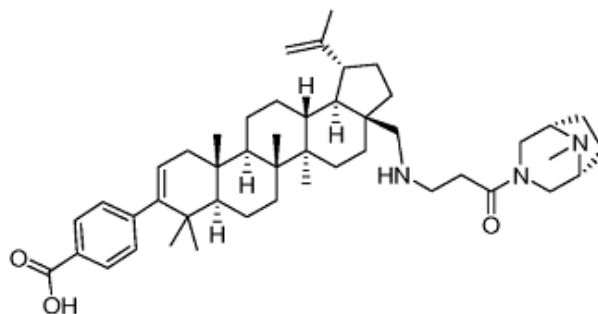
EJEMPLO 120. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((3-(1,1-dioxido-1,3-tiazolidin-3-il)-3-oxopropil)amino)metil)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



5

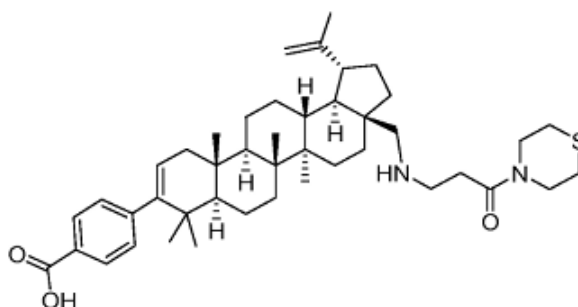
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la preparación de aminas de C28 con amida de extremo cap usando clorhidrato de 3-aminopropanoato y sulfona como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (20 mg, 35,7 %). CLEM: m/e 719,5 (MH⁺), 2,56 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,94 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,24 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,24-5,43 (m, 1H), 4,8 (s, 1H), 4,61-4,72 (m, 1H), 4,02-4,20 (m, 2H), 3,46-3,63 (m, 1H), 3,43 (t, J=7,3 Hz, 2H), 3,35-3,41 (m, 2H), 3,22-3,31 (m, 2H), 2,95 (s a., 1H), 2,88 (s, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,44-2,64 (m, 1H), 2,05-2,22 (m, 2H), 1,67-1,90 (m, 8H), 1,44-1,67 (m, 8H), 1,39 (s a., 5H), 1,16-1,27 (m, 5H), 1,11 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).

EJEMPLO 121. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(((3-((1R,5S)-8-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-3-oxopropilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a, 13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la preparación de aminas de C28 con amida de extremo cap usando clorhidrato de 3-aminopropanoato y (1R,5S)-8-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (7 mg, 71,7 %). CLEM: m/e 724,5 (MH⁺), 2,41 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,92 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 5,25-5,41 (m, 1H), 4,79 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,47-4,61 (m, 1H), 4,03-4,09 (m, 2H), 4,00 (d, J=1,8 Hz, 1H), 3,68 (d, J=14,1 Hz, 1H), 3,39-3,48 (m, 2H), 3,16-3,26 (m, 1H), 2,98-3,13 (m, 1H), 2,78-2,98 (m, 4H), 2,50-2,61 (m, 1H), 2,25-2,47 (m, 2H), 2,13-2,23 (m, 1H), 1,99-2,13 (m, 2H), 1,72-1,91 (m, 10H), 1,50-1,68 (m, 8H), 1,32-1,38 (m, 3H), 1,28-1,32 (m, 2H), 1,24-1,28 (m, 2H), 1,14-1,24 (m, 4H), 1,11 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).

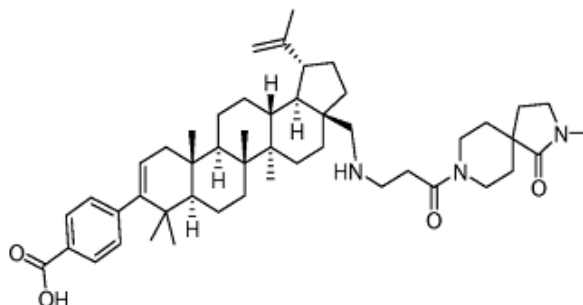
EJEMPLO 122. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(((3-oxo-3-tiomorfolinpropilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



35

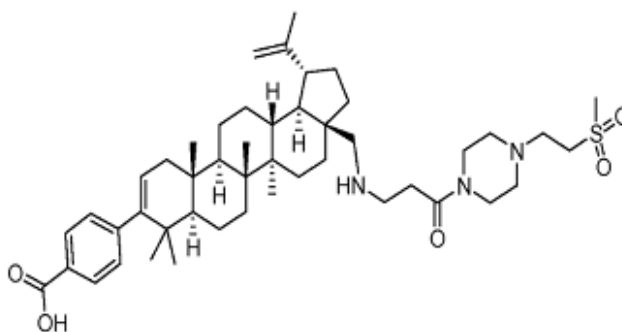
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la preparación de aminas de C28 con amida de extremo cap usando clorhidrato de 3-aminopropanoato y tiomorfolino como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (6 mg, 61,6 %). CLEM: m/e 701,5 (MH⁺), 2,67 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,81-8,00 (m, 2H), 7,18-7,31 (m, 2H), 5,24-5,47 (m, 1H), 4,79 (d, J=1,5 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,85-3,99 (m, 2H), 3,80 (ddd, J=4,8, 2,9, 2,6 Hz, 2H), 3,36-3,49 (m, 2H), 3,25-3,32 (m, 1H), 2,83-2,92 (m, 3H), 2,61-2,79 (m, 4H), 2,47-2,61 (m, 1H), 1,99-2,23 (m, 2H), 1,67-1,92 (m, 10H), 1,47-1,67 (m, 8H), 1,24-1,45 (m, 4H), 1,20 (s, 4H), 1,11 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).

EJEMPLO 123. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((3-(2-metil-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)-3-oxopropilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



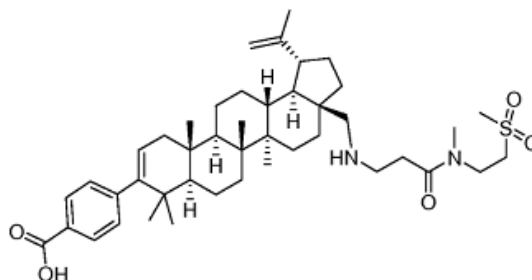
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la preparación de aminas de C28 con amida de extremo cap usando clorhidrato de 3-aminopropanoato y 2-metil-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (7,6 mg, 77 %). CLEM: m/e 766,6 (MH⁺), 2,63 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,94 (m, J=8,3 Hz, 2H), 7,24 (m, J=8,5 Hz, 2H), 5,33 (d, J=4,5 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,38 (d, J=13,6 Hz, 1H), 3,90 (d, J=14,3 Hz, 1H), 3,45 (t, J=6,9 Hz, 2H), 3,34-3,42 (m, 2H), 3,33 (m, 1H), 3,28 (dd, J=5,4, 2,1 Hz, 1H), 3,02-3,15 (m, 1H), 2,91-2,96 (m, 3H), 2,80-2,88 (m, 3H), 2,55 (s a., 1H), 2,01-2,24 (m, 4H), 1,67-1,92 (m, 12H), 1,46-1,67 (m, 10H), 1,39 (s a., 1H), 1,23-1,36 (m, 3H), 1,14-1,23 (m, 4H), 1,11 (s, 3H), 1,02-1,09 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).

EJEMPLO 124. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((3-(4-(2-(metilsulfonil)etil)piperazin-1-il)-3-oxopropilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



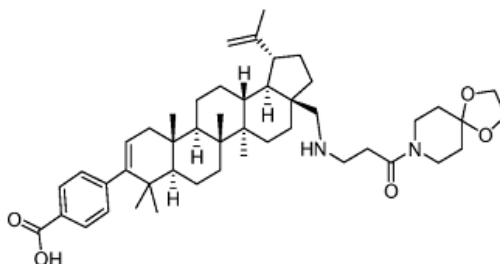
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la preparación de aminas de C28 con amida de extremo cap usando clorhidrato de 3-aminopropanoato y 1-(2-(metilsulfonil)etil)piperazina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (7,0 mg, 71,2 %). CLEM: m/e 790,6 (MH⁺), 2,51 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,94 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 5,24-5,42 (m, 1H), 4,79 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,83 (d, J=5,3 Hz, 2H), 3,63-3,75 (m, 2H), 3,53-3,63 (m, 2H), 3,38-3,47 (m, 2H), 3,35-3,38 (m, 2H), 3,28 (dd, J=3,9, 2,1 Hz, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,88-3,00 (m, 3H), 2,54 (s a., 1H), 2,12-2,27 (m, 1H), 2,09 (d, J=2,8 Hz, 1H), 1,67-1,91 (m, 10H), 1,47-1,67 (m, 8H), 1,39 (s a., 1H), 1,28-1,36 (m, 2H), 1,25 (s a., 1H), 1,14-1,21 (m, 4H), 1,11 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).

EJEMPLO 125. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((3-(metil(2-(metilsulfonil)etil)amino)-3-oxopropilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



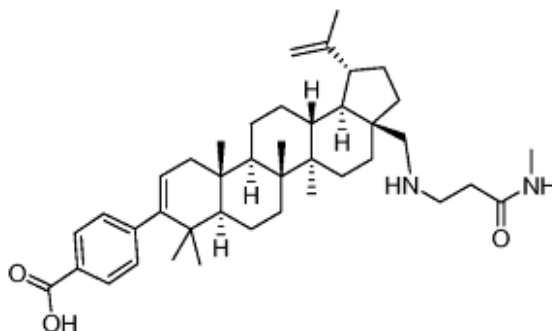
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la preparación de aminas de C28 con amida de extremo cap usando clorhidrato de 3-aminopropanoato y N-metil-2-(metilsulfonil)etanamina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (5,0 mg, 50,0 %). CLEM: m/e 735,5 (MH⁺), 2,24 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,94 (m, J=8,5 Hz, 2H), 7,24 (m, J=8,3 Hz, 2H), 5,33 (dd, J=6,3, 1,8 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,67 (d, J=1,5 Hz, 1H), 3,85-4,06 (m, 2H), 3,35-3,48 (m, 4H), 3,25-3,32 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,82-2,96 (m, 3H), 2,55 (s a., 1H), 2,13-2,27 (m, 1H), 2,11 (d, J=12,3 Hz, 1H), 1,66-1,91 (m, 8H), 1,57-1,66 (m, 2H), 1,52 (d, J=13,8 Hz, 3H), 1,29-1,47 (m, 4H), 1,20 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, H).

15 EJEMPLO 126. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((3-oxo-3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano-8-il)propilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico ácido.



20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la preparación de aminas de C28 con amida de extremo cap usando clorhidrato de 3-aminopropanoato y 1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (3 mg, 30 %). CLEM: m/e 741,6 (MH⁺), 2,65 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,94 (m, J=8,3 Hz, 2H), 7,24 (m, J=8,5 Hz, 2H), 5,33 (dd, J=6,3, 1,8 Hz, 1H), 4,79 (d, J=1,5 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,89-4,03 (m, 4H), 3,65-3,81 (m, 2H), 3,61 (dd, J=7,3, 4,5 Hz, 2H), 3,36-3,43 (m, 2H), 3,22-3,31 (m, 1H), 2,85-3,00 (m, 3H), 2,54 (s a., 1H), 2,18 (dd, J=16,9, 6,4 Hz, 1H), 2,08 (s a., 1H), 1,67-1,91 (m, 11H), 1,48-1,67 (m, 8H), 1,24-1,48 (m, 6H), 1,13-1,24 (m, 5H), 1,11 (s, 3H), 1,02-1,09 (m, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).

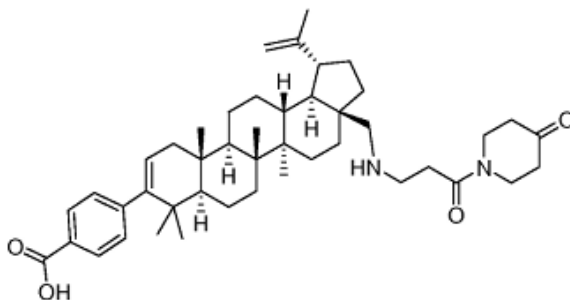
30 EJEMPLO 127. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((3-(metilamino)-3-oxopropilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



35

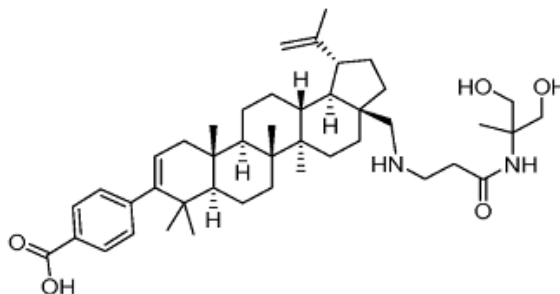
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la preparación de aminas de C28 con amida de extremo cap usando clorhidrato de 3-aminopropanoato y metilamina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (5,0 mg, 50,0 %). CLEM: m/e 629,6 (MH⁺), 2,58 min (método 3).

- 5 EJEMPLO 128. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((3-oxo-3-(4-oxopiperidin-1-il)propilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



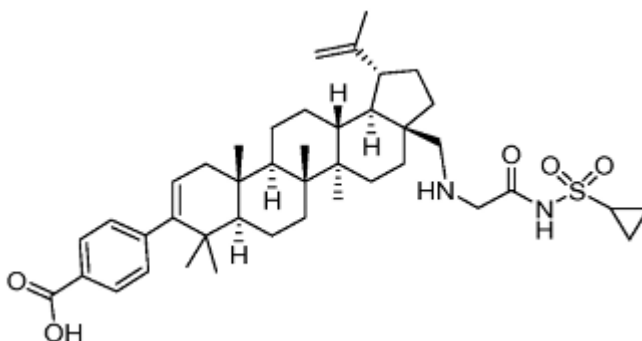
- 10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la preparación de aminas de C28 con amida de extremo cap usando clorhidrato de 3-aminopropanoato y piperidin-4-ona como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (2 mg, 21,6 %). CLEM: m/e 697,6 (MH⁺), 2,61 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,94 (m, J=8,3 Hz, 2H), 7,24 (m, J=8,3 Hz, 2H), 5,25-5,39 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,50-3,63 (m, 2H), 3,35-3,47 (m, 6H), 3,28 (dt, J=3,3, 1,6 Hz, 2H), 3,13-3,25 (m, 1H), 2,81-2,97 (m, 3H), 2,44-2,64 (m, 1H), 2,18 (dd, J=17,2, 6,4 Hz, 2H), 1,67-1,91 (m, 8H), 1,60 (s a., 3H), 1,46-1,57 (m, 4H), 1,24-1,46 (m, 6H), 1,15-1,24 (m, 5H), 1,11 (s, 3H), 1,01-1,09 (m, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).

- 20 EJEMPLO 129. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(1,3-dihidroxi-2-metilpropan-2-ilamino)-3-oxopropilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



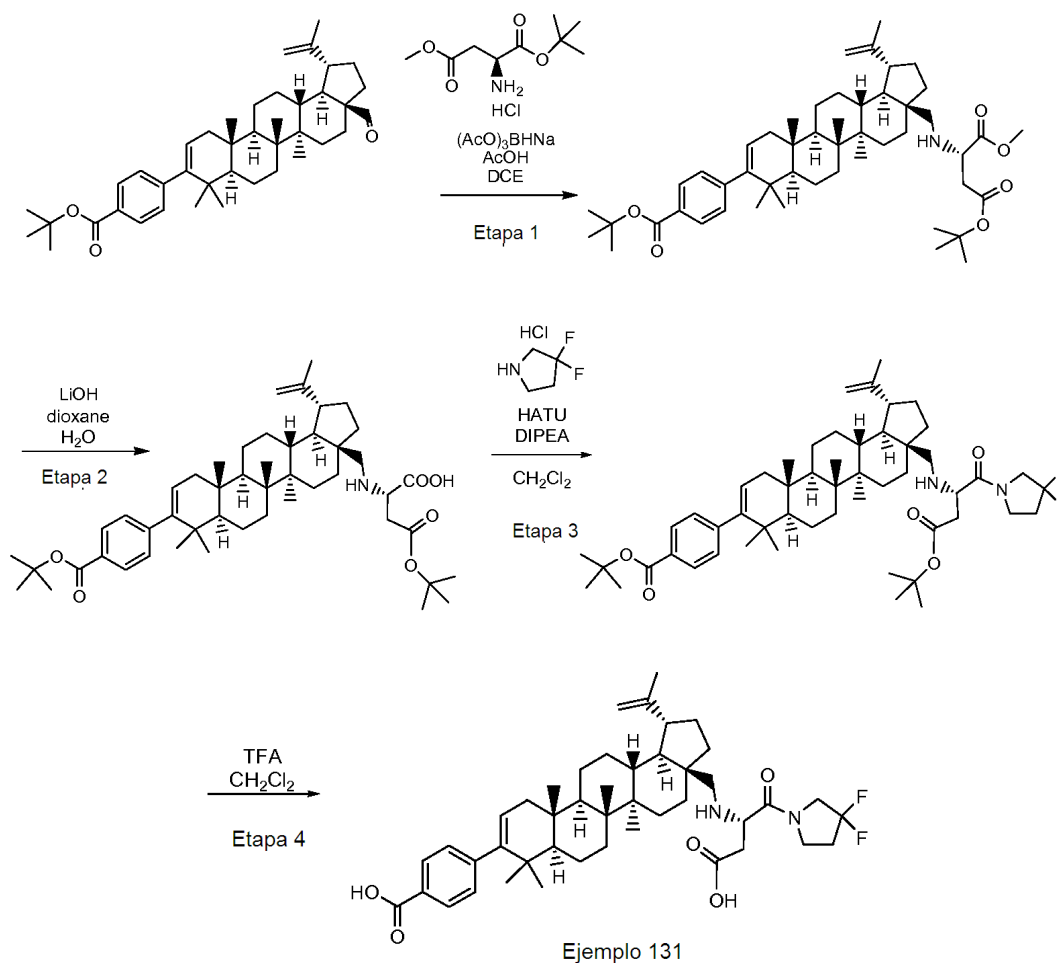
- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la preparación de aminas de C28 con amida de extremo cap usando clorhidrato de 3-aminopropanoato y N,3-dimetiloxetan-3-amina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (1 mg, 11,6 %). CLEM: m/e 703,7 (MH⁺), 2,47 min (método 3).

- 30 EJEMPLO 130. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-oxo-2-(piperidin-1-il)etilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la preparación de aminas de C28 con amida de extremo cap usando clorhidrato de 2-aminoacetato de metilo y piperidina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (10,0 mg, 51,5 %). CLEM: m/e 669,4 (MH⁺), 2,16 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,94 (m, J=8,5 Hz, 2H), 7,24 (m, J=8,5 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=6,1, 1,6 Hz, 1H), 4,76 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,56-3,72 (m, 2H), 3,35-3,46 (m, 2H), 3,3 (m, 1H), 2,86 (d, J=12,5 Hz, 1H), 2,48 (dt, J=11,1, 5,6 Hz, 1H), 2,03-2,22 (m, 2H), 1,84-2,03 (m, 3H), 1,66-1,78 (m, 10H), 1,48-1,65 (m, 10H), 1,29-1,45 (m, 3H), 1,24 (d, J=10,5 Hz, 2H), 1,14-1,20 (m, 4H), 1,11 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).

- 10 EJEMPLO 131. Preparación de ácido 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-carboxi-1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Etapa 1: Preparación de la amina de C28

- 20 A una solución de 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-formil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo (100 mg, 0,167 mmol) en DCE se agregó clorhidrato de (*S*)-1-*tert*-butil 4-metil 2-aminosuccinato (120 mg, 0,501 mmol) y ácido acético (10,03 mg, 0,167 mmol). La mezcla se agitó a TA por 10 min. Después se agregó triacetoxihidrobórato de sodio (106 mg, 0,501 mmol) y se agitó a TA por 48 h. La mezcla se diluyó con 7 ml de una solución acuosa saturada de carbonato de sodio y se extrajo con DCM (3 x 7 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio. El agente de secado se removió por filtración y lo filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: m/e 786,6 (MH⁺), 3,03 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,92 (s, 3H) 0,92 (s, 3H) 0,98 (s, 3H) 0,99 (s, 3H) 1,09 (s, 3H) 1,48 (s, 9H) 1,58 (s, 9H) 1,68 (s, 3H) 0,84-1,78 (m, 20H) 1,86-2,01 (m, 2H) 2,09 (dd, J=17,19, 6,40 Hz, 1H) 2,33 (d, J=11,29 Hz, 1H) 2,40 (td, J=11,04, 5,52 Hz, 1H) 2,53-2,63 (m, 2H) 2,67-2,75 (m, 1H) 3,53 (dd, J=7,28, 6,27 Hz, 1H) 3,68 (s, 3H) 4,57 (s, 1H) 4,68 (d, J=2,01 Hz, 1H) 5,27 (dd, J=6,02, 1,51 Hz, 1H) 7,16 (d, J=8,28 Hz, 2H) 7,88 (d, J=8,28 Hz, 2H).

Etapa 2: Hidrólisis del éster metílico

A una solución de material crudo (0,12 g, 0,142 mmol) de la Etapa 1 en dioxano (1,5 ml) se agregó hidróxido de litio (6,82 mg, 0,285 mmol). La reacción se calentó hasta 63 °C por 4 h. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa (YMC Combiprep ODS 30x50 mm S5, MeOH/H₂O/TFA). EM: m/e 772,6 (MH⁺), 3,02 min (método 3). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se recuperó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

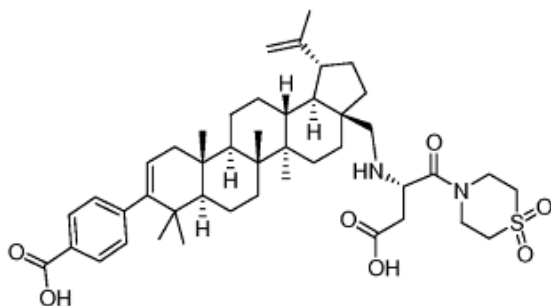
Etapa 3: Preparación de la amida de extremo cap

A una mezcla del material (30 mg, 0,039 mmol) de la Etapa 2, clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (6,69 mg, 0,047 mmol) en DCM (1 ml) se agregó DIPEA (0,034 ml, 0,194 mmol) seguido por HATU (22,16 mg, 0,058 mmol). La solución resultante se agitó a TA por 1 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar producto crudo el cual se recuperó para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: m/e 861,6 (MH⁺), 2,07 min (método 2).

Etapa 4: Preparación del di-ácido.

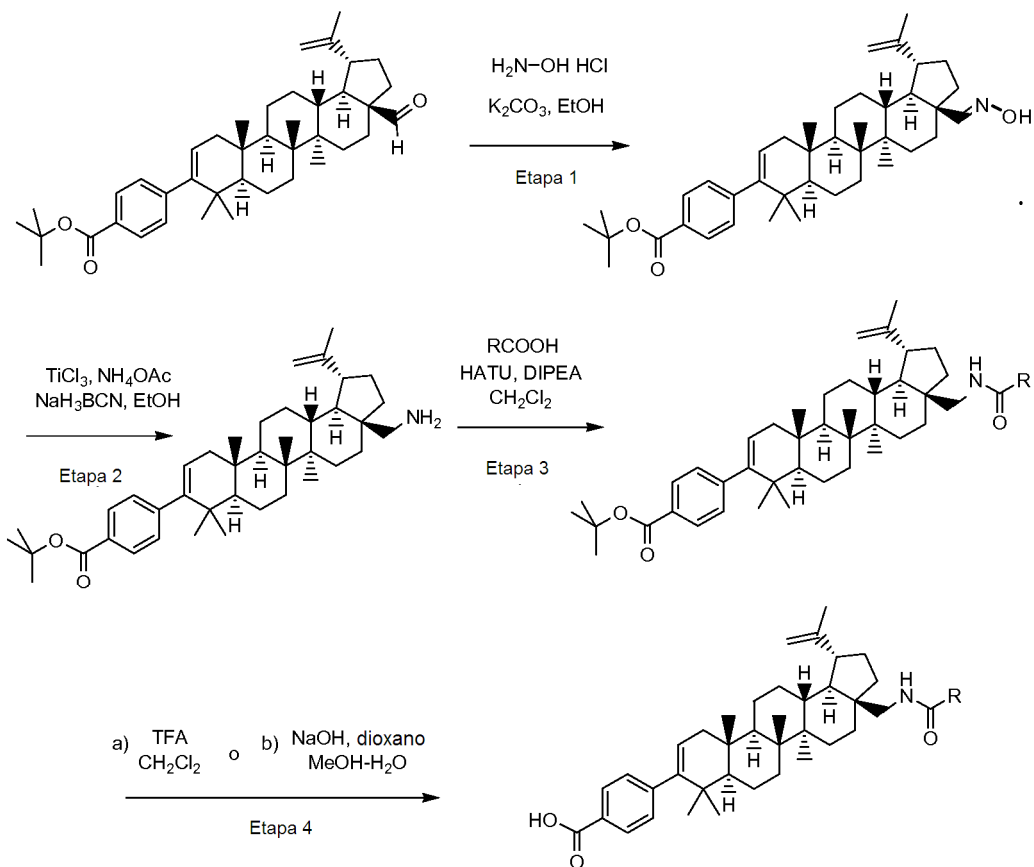
A una solución de material crudo de la Etapa 3 en DCM (2 ml) se agregó TFA (0,5 ml, 6,49 mmol). La mezcla se agitó a TA por 2 h y después se concentró *in vacuo*. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (YMC Combiprep ODS 30x50 mm S5, MeOH/H₂O/TFA) para proporcionar ácido 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-carboxi-1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (15 mg, 51 %). EM: m/e 749,6 (MH⁺), 1,74 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,95 (s, 3H) 0,97 (s, 3H) 1,04 (s, 3H) 1,08 (s, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,72 (s, 3H) 0,86-2,02 (m, 24H) 2,15 (dd, J=16,56, 6,27 Hz, 1H) 2,38-2,61 (m, 3H) 2,71 (t, J=11,54 Hz, 1H) 2,78-2,89 (m, 1H) 2,93-3,04 (m, 1H) 3,75-4,03 (m, 3H) 4,61-4,65 (m, 1H) 4,73 (d, J=1,76 Hz, 1H) 5,30 (dd, J=6,40, 1,88 Hz, 1H) 7,22 (d, J=8,28 Hz, 2H) 7,91 (d, J=8,28 Hz, 2H). RMN ¹⁹F (376 MHz, MeOD) δ ppm -105,07--101,67 (m, 2 F).

EJEMPLO 132. Preparación de ácido 4-tiomorfolinobutanoico, ácido 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((1S)-1-(carboximetil)-2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)-2-oxoetil)amino)metil)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11, 11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de ácido 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-carboxi-1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-5a,5b,8,8, 11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (ejemplo 131) usando clorhidrato de (S)-1-*terc*-butil 4-metil 2-aminosuccinate y 1,1-dióxido de tiomorfolino como la amina reactiva en las etapas 1 y 3 respectivamente. El producto se aisló como un sólido blanco (21 mg, 63,8 %). CLEM: m/e 777,4 (MH⁺), 2,60 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,78-8,01 (m, 2H), 7,13-7,31 (m, 2H), 5,32 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,77 (d, J=1,0 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,18 (d, J=4,3 Hz, 2H), 3,94-4,15 (m, 2H), 3,37-3,49 (m, 1H), 3,19-3,28 (m, 4H), 2,91-3,15 (m, 3H), 2,71-2,86 (m, 1H), 2,48 (d, J=5,8 Hz, 1H), 2,16 (dd, J=17,1, 6,3 Hz, 1H), 1,95-2,09 (m, 2H), 1,90 (d, J=14,6 Hz, 1H), 1,68-1,87 (m, 8H), 1,60 (s a., 2H), 1,47-1,60 (m, 6H), 1,36-1,44 (m, 1H), 1,25-1,36 (m, 3H), 1,16-1,25 (m, 4H), 1,10 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).

Procedimiento general para la preparación de Amidas inversas de C28: Ejemplos 133-147



5 Etapa 1: Preparación de la oxima de C28

A una suspensión del 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-formil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *terc*-butilo (270 mg, 0,451 mmol) en etanol (20 ml) se agregó clorhidrato de hidroxilamina (433 mg, 6,23 mmol) y carbonato de potasio (862 mg, 6,23 mmol). La suspensión se agitó a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 2 h. La mezcla se diluyó con 7 ml de solución de NaHCO_3 saturada y se extrajo con diclorometano (3 x 7 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio. El agente de secado se removió por filtración y lo filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo (cuantitativo) se usó en la siguiente etapa con no purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,90 (2H, d, $J=8,3$ Hz), 7,59 (1H, s), 7,19 (2H, d, $J=8,3$ Hz), 6,96 (1H, s), 5,29 (1H, dd, $J=6,2, 1,6$ Hz), 4,75 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 4,64 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 2,56 (1H, td, $J=11,1, 5,4$ Hz), 2,12 (1H, dd, $J=16,9, 6,3$ Hz), 1,96-2,02 (2H, m), 1,92-1,96 (1H, m), 1,81-1,92 (2H, m), 1,76-1,81 (2H, m), 1,73 (4H, s), 1,63-1,70 (2H, m), 1,61 (9H, s), 1,56 (2H, s a.), 1,48 (2H, s a.), 1,31-1,42 (2H, m), 1,27 (3H, s), 1,08-1,20 (2H, m), 1,07 (3H, s), 1,04 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,94 (6H, s).

20 Etapa 2: Reducción de la oxima de C28

A una solución clara del material crudo de la Etapa 1 (1,205 g, 1,963 mmol) en EtOH (40 ml) se agregó exceso de acetato de amonio (1,059 g, 13,74 mmol) y cianoborohidruro de sodio (863 mg, 13,74 mmol). La mezcla se agitó en un baño de hielo hasta que se enfrió. A esta suspensión se agregó cloruro de titanio (III) (20 % de solución, 10 ml, 1,963 mmol). La mezcla resultante se cubrió bajo nitrógeno, y se agitó a TA por una hora. La solución azul grisácea oscura se trató con una solución de hidróxido de sodio (10 N), 3 ml en 25 ml de agua, junto con 30 ml de cloruro de metileno. La mezcla se agitó vigorosamente al aire abierto hasta que la fase acuosa llegó a ser ligeramente azul. El residuo de titanio suspendido se removió por filtración a través de un lecho corto de celulosa de papel. Lo filtrado claro se separó, la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 X 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se evaporaron a sequedad bajo alto vacío para obtener 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aminometil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *terc*-butilo (1,3 g, 100 %). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 0,94 (s, 6H), 1,00 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,05-1,09 (m, 1H), 1,10 (s, 3H), 1,19-1,35 (m, 3H), 1,35-1,57 (m, 13H), 1,61 (s, 9H), 1,65-1,69 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,75-2,02 (m, 3H), 2,12 (dd, $J=17,00, 6,17$ Hz, 1H), 2,36 (d, $J=13,09$ Hz, 1H), 2,44 (td, $J=10,89, 5,41$ Hz, 1H), 2,89 (d, $J=13,09$ Hz, 1H), 3,73 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 5,29 (d,

J=4,53 Hz, 1H), 7,19 (d, J=8,06 Hz, 2H), 7,90 (d, J=8,31 Hz, 2H).

Etapa 3: Acilación

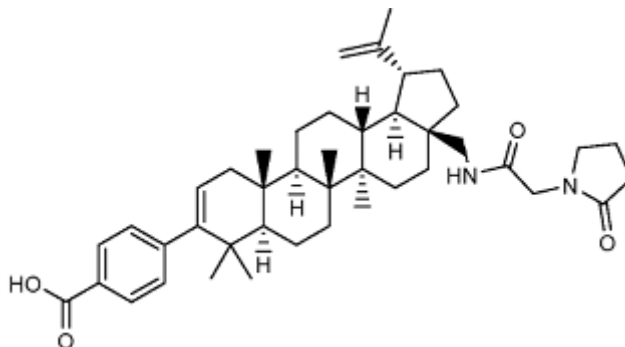
5 A una solución del material de la Etapa 2, 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aminometil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo) y el ácido carboxílico correspondiente (2 eq.) en DCM (5-8 ml) a 0 °C se agregó HATU (2-3 eq.) seguido por DIPEA (4 eq.). La mezcla se agitó a TA por 2-18 h. El solvente se evaporó bajo vacío y el producto crudo resultante se purificó por Cromatografía instantánea Biotage o se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación del ácido benzoico

15 (a) Hidrólisis ácida- A una solución del material de la Etapa 3 en DCM (4-5 ml) se agregó TFA (0,4-0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2-6 h. El solvente se evaporó bajo vacío. El producto crudo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar los ácidos benzoicos deseados.

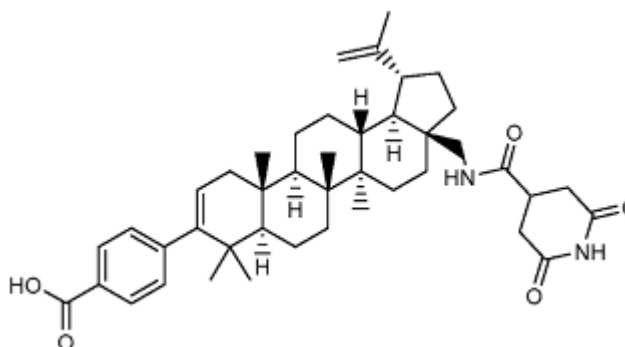
20 (b) Hidrólisis básica- A una solución del material de la Etapa 3 en dioxano (2 ml) y metanol (2 ml) se agregó NaOH (75 mg, 1,875 mmol) y H₂O (0,5 ml). La solución resultante se agitó a 70 °C por 5-10 h. El solvente se evaporó bajo vacío y el producto crudo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar los ácidos benzoicos deseados.

25 EJEMPLO 133. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamido)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



30 El compuesto del título se preparó en 55 % de rendimiento siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la preparación de amidas inversas, usando ácido 2-(2-oxopirrolidin-1-il)acético como el ácido reactivo e hidrólisis ácida. EM: m/e 725,4 (MH⁺), 1,78 min (método 2). RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,94 (s, 3H) 0,96 (s, 3H) 1,03 (s, 3H) 1,04 (s, 3H) 1,18 (s, 3H) 1,70 (s, 3H) 0,89-2,18 (m, 24H) 2,38-2,45 (m, 2H) 2,52 (td, J=10,83, 5,80 Hz, 1H) 2,99-3,06 (m, 1H) 3,45-3,51 (m, 2H) 3,53-3,61 (m, 1H) 3,97 (d, J=2,14 Hz, 2H) 4,59 (s, 1H) 4,72 (s, 1H) 5,27-5,32 (m, 1H) 7,22 (d, J=8,24 Hz, 2H) 7,91 (d, J=8,55 Hz, 2H).

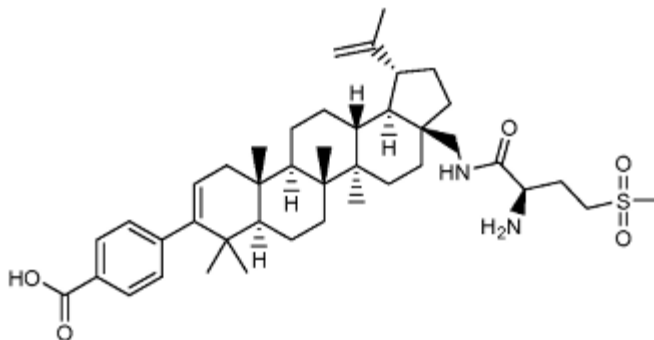
35 EJEMPLO 134. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2,6-dioxopiperidina-4-carboxamido)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



40

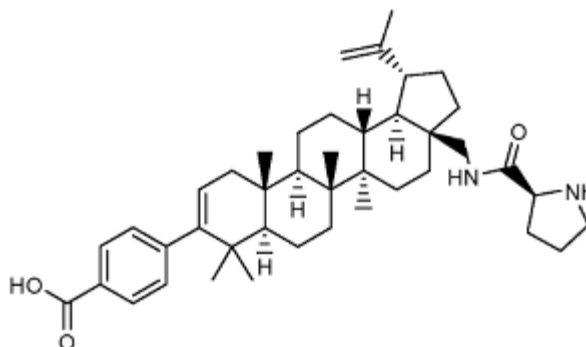
El compuesto del título se preparó en 60 % de rendimiento siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la preparación de amidas inversas, usando ácido 2,6-dioxopiperidina-4-carboxílico como el ácido reactivo e hidrólisis ácida. EM: m/e 683,2 (MH⁺), 1,70 min (método 2). RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 0,97 (s, 3H) 0,99 (s, 3H) 1,06 (s, 3H) 1,07 (s, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,73 (s, 3H) 0,90-1,79 (m, 18H) 1,81-1,96 (m, 2H) 2,03-2,12 (m, 1H) 2,17 (dd, J=16,79, 6,41 Hz, 1H) 2,54 (td, J=11,14, 5,49 Hz, 1H) 2,73 (d, J=6,41 Hz, 4H) 3,05 (dd, J=13,58, 5,95 Hz, 1H) 3,07-3,14 (m, 1H) 3,55 (dd, J=13,28, 5,95 Hz, 1H) 4,62 (s, 1H) 4,74 (s, 1H) 5,32 (d, J=5,80 Hz, 1H) 7,24 (d, J=7,32 Hz, 2H) 7,94 (d, J=7,32 Hz, 2H).

EJEMPLO 135. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-amino-4-(metilsulfonyl)butanamido)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



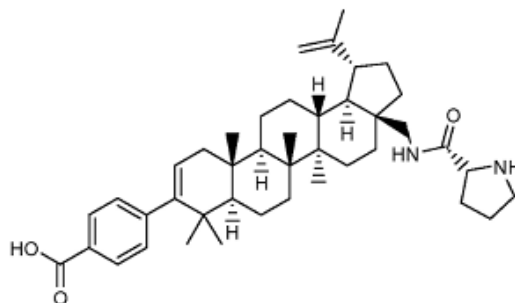
El compuesto del título se preparó en 77 % de rendimiento siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la preparación de amidas inversas, usando ácido (R)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-(metilsulfonyl)butanoico como el ácido reactivo e hidrólisis ácida. EM: m/e 707,2 (MH⁺), 1,54 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,96 (s, 3H) 0,98 (s, 3H) 1,05 (s, 3H) 1,07 (s, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,73 (s, 3H) 0,88-1,80 (m, 18H) 1,81-1,96 (m, 2H) 2,04-2,12 (m, 1H) 2,16 (dd, J=17,07, 6,27 Hz, 1H) 2,33-2,42 (m, 2H) 2,54 (td, J=11,04, 5,52 Hz, 1H) 3,04 (s, 3H) 3,08 (d, J=13,80 Hz, 1H) 3,15-3,24 (m, 1H) 3,68 (d, J=13,30 Hz, 1H) 3,99 (s, 1H) 4,08 (t, J=6,27 Hz, 1H) 4,62 (dd, J=2,13, 1,38 Hz, 1H) 4,75 (d, J=1,76 Hz, 1H) 5,31 (dd, J=6,15, 1,63 Hz, 1H) 7,23 (d, J=8,28 Hz, 2H) 7,93 (d, J=8,53 Hz, 2H).

EJEMPLO 136. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(((S)-pirrolidina-2-carboxamido)metil)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



El compuesto del título se preparó en 31 % de rendimiento siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la preparación de amidas inversas, usando ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico como el ácido reactivo e hidrólisis ácida. EM: m/e 641,7 (MH⁺), 1,77 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,94 (s, 3H) 0,96 (s, 3H) 1,03 (s, 3H) 1,05 (s, 3H) 1,17 (s, 3H) 1,71 (s, 3H) 0,86-2,10 (m, 24H) 2,14 (dd, J=17,19, 6,65 Hz, 1H) 2,39-2,47 (m, 1H) 2,52 (td, J=11,17, 5,52 Hz, 1H) 3,01 (dd, J=13,55, 5,02 Hz, 1H) 3,33-3,36 (m, 1H) 3,38-3,47 (m, 1H) 3,69 (dd, J=13,93, 5,90 Hz, 1H) 4,23 (dd, J=8,03, 7,03 Hz, 1H) 4,61 (s, 1H) 4,73 (d, J=1,76 Hz, 1H) 5,30 (dd, J=6,02, 1,51 Hz, 1H) 7,21 (d, J=8,28 Hz, 2H) 7,91 (d, J=8,28 Hz, 2H) 8,13 (t, J=6,02 Hz, 1H).

EJEMPLO 137. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(((R)-pirrolidina-2-carboxamido)metil)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

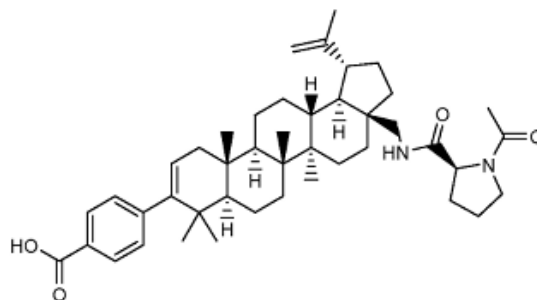


5

El compuesto del título se preparó en 30 % de rendimiento siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la preparación de amidas inversas, usando ácido (R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico como el ácido reactivo e hidrólisis ácida. EM: m/e 641,7 (MH⁺), 1,78 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,94 (s, 3H) 0,96 (s, 3H) 1,03 (s, 3H) 1,05 (s, 3H) 1,17 (s, 3H) 1,71 (s, 3H) 0,88-2,10 (m, 24H) 2,15 (dd, 1H) 2,38-2,48 (m, 1H) 2,53 (td, J=11,23, 5,14 Hz, 1H) 3,18 (dd, J=12,92, 6,65 Hz, 1H) 3,31-3,33 (m, 1H) 3,38-3,49 (m, 1H) 3,53 (dd, J=12,92, 4,39 Hz, 1H) 4,23 (dd, J=7,78, 6,78 Hz, 1H) 4,60 (s, 1H) 4,73 (d, J=2,01 Hz, 1H) 5,30 (dd, J=6,27, 1,51 Hz, 1H) 7,22 (d, J=8,53 Hz, 2H) 7,91 (d, J=8,28 Hz, 2H) 8,13 (t, J=6,53 Hz, 1H).

10

15 EJEMPLO 138. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-1-acetilpirrolidina-2-carboxamido)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



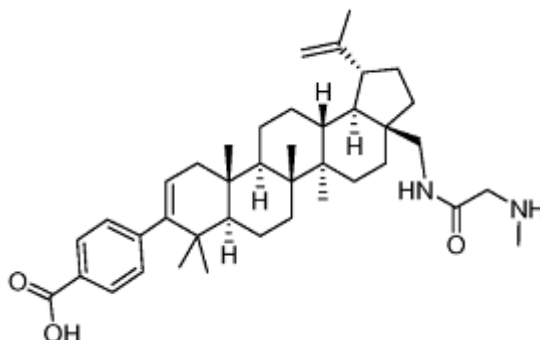
20

El compuesto del título se preparó en 9 % de rendimiento siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la preparación de amidas inversas, usando ácido (S)-1-acetilpirrolidina-2-carboxílico como el ácido reactivo e hidrólisis ácida. EM: m/e 683,6 (MH⁺), 2,01 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,94 (s, 3H) 0,96 (s, 3H) 1,03 (s, 3H) 1,04 (s, 3H) 1,18 (s, 3H) 1,70 (s, 3H) 2,08 (s, 3H) 0,84-2,23 (m, 26H) 2,47-2,56 (m, 1H) 2,99 (dd, J=12,67, 4,89 Hz, 1H) 3,52-3,70 (m, 3H) 4,39 (dd, J=8,66, 3,89 Hz, 1H) 4,59 (s, 1H) 4,72 (d, J=2,26 Hz, 1H) 5,29 (dd, J=5,90, 1,63 Hz, 1H) 7,22 (d, J=8,53 Hz, 2H) 7,91 (d, J=8,53 Hz, 2H).

25

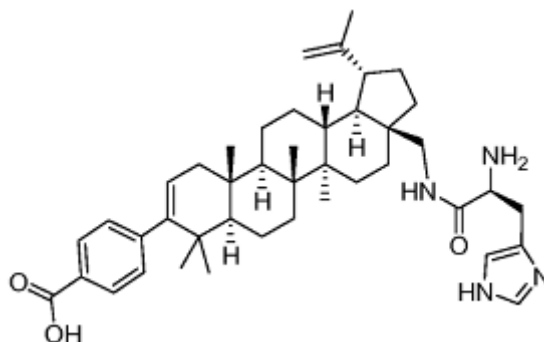
EJEMPLO 139. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(metilamino)acetamido)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

30



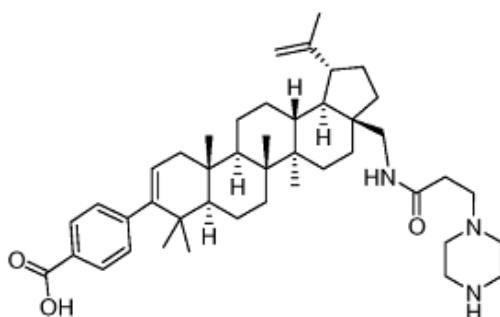
El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la preparación de amidas inversas, usando ácido 2-(*terc*-butoxicarbonil(metil)amino)acético como el reactivo carboxílico ácido e hidrólisis ácida. El producto se aisló como un sólido blanco (14 mg, 76 %). CLEM: m e 615,5 (MH⁺), 2,68 min (método 3). RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,94 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,24 (2H, d, J=8,2 Hz), 5,23-5,37 (1H, m), 4,75 (1H, s a.), 4,62 (1H, d, J=1,2 Hz), 3,81 (2H, s), 3,61 (1H, d, J=13,4 Hz), 3,11 (1H, d, J=13,4 Hz), 2,74 (3H, s), 2,45-2,64 (1H, m), 2,17 (1H, dd, J=17,2, 6,3 Hz), 2,02-2,12 (1H, m), 1,81-1,99 (2H, m), 1,65-1,81 (8H, m), 1,58 (2H, dd, J=9,3, 2,6 Hz), 1,45-1,54 (4H, m), 1,34-1,45 (2H, m), 1,30 (3H, s), 1,18 (3H, s), 1,09-1,16 (2H, m), 1,07 (3H, s), 1,05 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,97 (3H, s).

10 EJEMPLO 140. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-il)propanamido)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



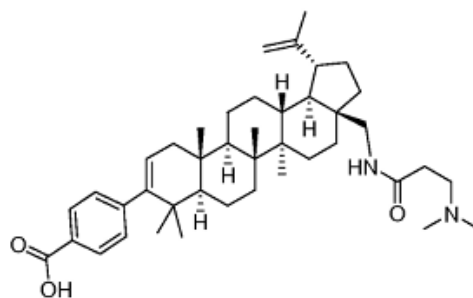
15 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la preparación de amidas inversas, usando ácido (S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(1H-imidazol-4-il)propanoico como el ácido carboxílico reactivo e hidrólisis ácida. El producto se aisló como un sólido blanco (11 mg, 64,2 %). CLEM: m/e 681,5 (MH⁺), 2,59 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,88 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,90 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,20 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,19-5,36 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,58 (s, 1H), 4,25 (t, J=7,1 Hz, 1H), 3,61 (d, J=13,3 Hz, 1H), 3,33-3,42 (m, 1H), 3,26-3,30 (m, 1H), 2,97 (d, J=13,8 Hz, 1H), 2,48 (d, J=5,3 Hz, 1H), 2,13 (dd, J=17,1, 6,0 Hz, 1H), 1,89-2,08 (m, 1H), 1,72-1,87 (m, 2H), 1,63-1,72 (m, 5H), 1,52-1,63 (m, 4H), 1,50 (d, J=7,3 Hz, 1H), 1,46 (d, J=13,6 Hz, 4H), 1,37 (s a., 2H), 1,31 (d, J=3,3 Hz, 1H), 1,20-1,29 (m, 3H), 1,16 (s, 3H), 0,96-1,07 (m, 6H), 0,95 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).

20 EJEMPLO 141. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((3-(piperazin-1-il)propanamido)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



30 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la preparación de amida inversa de C28 e hidrólisis ácida usando ácido 3-(4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)propanoico como el ácido carboxílico reactivo. El producto se aisló como un sólido blanco (17 mg, 77,0 %). CLEM: m/e 684,6 (MH⁺), 2,66 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,90 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,20 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,22-5,33 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,49-3,62 (m, 1H), 3,38-3,49 (m, 4H), 3,30-3,36 (m, 4H), 3,24-3,27 (m, 2H), 3,02 (d, J=13,6 Hz, 1H), 2,68 (t, J=6,7 Hz, 2H), 2,50 (td, J=11,1, 5,8 Hz, 1H), 2,13 (dd, J=17,1, 6,5 Hz, 1H), 2,05 (d, J=10,3 Hz, 1H), 1,86-1,96 (m, 1H), 1,76-1,86 (m, 1H), 1,60-1,76 (m, 7H), 1,55 (s a., 2H), 1,45-1,52 (m, 4H), 1,30-1,42 (m, 2H), 1,18-1,30 (m, 4H), 1,14 (s, 3H), 1,06-1,12 (m, 2H), 1,03 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

EJEMPLO 142. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(dimetilamino)propanamido)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a]crisen-9-il)benzoico.

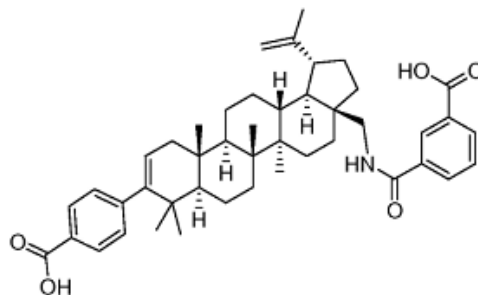


5

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la preparación de amidas inversas, usando ácido 3-(dimetilamino)propanoico como el ácido carboxílico reactivo e hidrólisis ácida. El producto se aisló como un sólido blanco (12 mg, 24,8 %). CLEM: m/e 643,5 (MH⁺), 2,34 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,80-7,99 (m, 2H), 7,20 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,22-5,35 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,55 (d, J=13,6 Hz, 1H), 3,37 (t, J=6,5 Hz, 2H), 2,95-3,11 (m, 1H), 2,86 (s, 6H), 2,68-2,81 (m, 2H), 2,50 (td, J=11,1, 5,3 Hz, 1H), 1,99-2,21 (m, 2H), 1,76-1,99 (m, 2H), 1,60-1,76 (m, 7H), 1,54 (d, J=6,8 Hz, 2H), 1,42-1,52 (m, 4H), 1,31-1,42 (m, 2H), 1,20-1,31 (m, 3H), 1,11-1,20 (m, 4H), 1,06-1,11 (m, 2H), 1,03 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

15

EJEMPLO 143. Preparación de ácido 3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-carboxifenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)metilcarbamoil)benzoico.

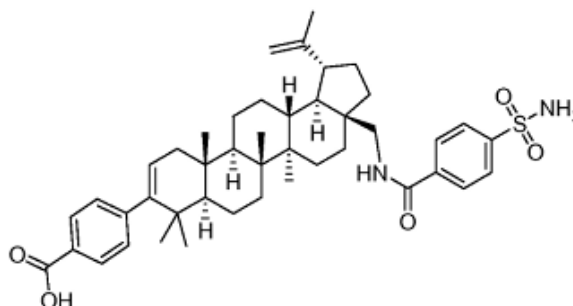


20

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la preparación de amidas inversas usando ácido 3-(metoxicarbonil)benzoico como el ácido carboxílico reactivo e hidrólisis básica. El producto se aisló como un sólido blanco (22 mg, 46,0 %). CLEM: m/e 692,4 (MH⁺), 2,68 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,43 (s, 1H), 8,27 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,12 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,62 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,24-7,33 (m, 2H), 6,06-6,25 (m, 1H), 5,26-5,41 (m, 1H), 4,77 (d, J=1,5 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,73-3,88 (m, 1H), 3,28-3,41 (m, 1H), 2,55-2,65 (m, 1H), 2,04-2,25 (m, 2H), 1,83-2,03 (m, 2H), 1,64-1,82 (m, 6H), 1,61 (s, 2H), 1,51 (s a., 4H), 1,32-1,48 (m, 3H), 1,23-1,32 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 1,12 (s a., 1H), 1,06 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).

30

EJEMPLO 144. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-((4-sulfamoilbenzamido)metil)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



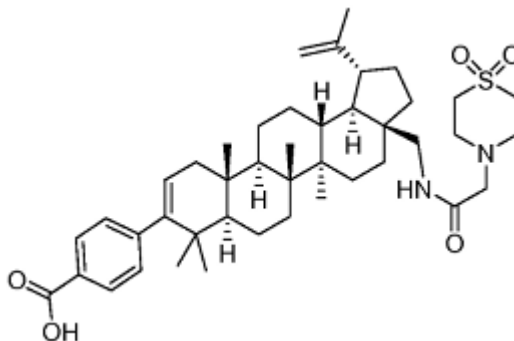
35

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la preparación de amidas inversas usando ácido 4-sulfamoilbenzoico como el ácido carboxílico reactivo e hidrólisis básica. El producto se aisló como un sólido blanco (35 mg, 53,6 %). CLEM: no coincide con el producto deseado (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,82-7,97 (m, 6H), 7,09-7,28 (m, 2H), 5,29 (d, J=4,5 Hz, 1H), 4,73 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,70-3,81 (m, 1H), 3,12-3,26 (m, 1H), 2,58 (td, J=11,1, 5,7 Hz, 1H), 2,14 (dd, J=17,2, 6,4 Hz, 2H), 1,85-2,00 (m, 1H), 1,61-1,85 (m, 8H), 1,34-1,59 (m, 8H), 1,23-1,33 (m, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,07-1,19 (m, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

5

10

EJEMPLO 145. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)acetil)amino)metil)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



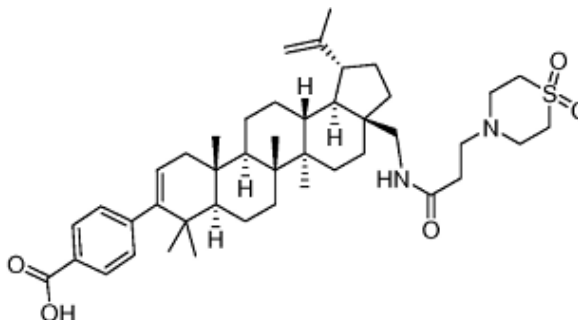
15

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la preparación de amida inversa, usando 1,1-dióxido del acético 4-tiomorfolinoácido como el ácido carboxílico reactivo e hidrólisis básica. El producto se aisló como un sólido blanco (14 mg, 35,8 %). CLEM: m/e 719,3 (MH⁺), 2,40 min (método 3). RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,86-8,01 (m, 2H), 7,24 (d, J=8,2 Hz, 2H), 5,32 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,58-3,71 (m, 3H), 3,42 (d, J=4,3 Hz, 4H), 3,33-3,38 (m, 4H), 3,04-3,15 (m, 1H), 2,55 (td, J=11,1, 5,6 Hz, 1H), 2,13-2,23 (m, 2H), 1,92-2,04 (m, 1H), 1,81-1,92 (m, 1H), 1,64-1,81 (m, 8H), 1,46-1,64 (m, 6H), 1,35-1,46 (m, 2H), 1,24-1,35 (m, 2H), 1,20 (s, 3H), 1,14-1,19 (m, 1H), 1,11 (d, J=10,4 Hz, 2H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

20

25

EJEMPLO 146. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((3-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)propanoil)amino)metil)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



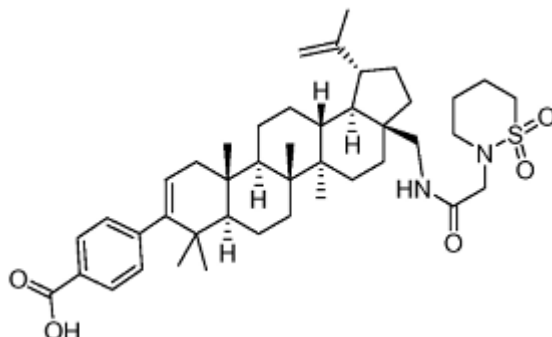
30

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la preparación de amidas inversas, usando ácido 3-(1,1-dioxo-16,4-tiazinan-4-il)propanoico como el ácido carboxílico reactivo e hidrólisis básica. El producto se aisló como un sólido blanco (14 mg, 35,8 %). CLEM: m/e 733,3 (MH⁺), 2,33 min (método 3). RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,94 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,24 (d, J=8,2 Hz, 2H), 5,32 (d, J=4,9 Hz, 1H), 4,74 (d, J=1,5 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,77 (s a., 1H), 3,76 (d, J=6,1 Hz, 3H), 3,58 (d, J=13,4 Hz, 1H), 3,50-3,54 (m, 4H), 3,48 (t, J=6,7 Hz, 2H), 3,07 (d, J=13,7 Hz, 1H), 2,77 (t, J=6,7 Hz, 2H), 2,53 (td, J=11,2, 5,6 Hz, 1H), 2,17 (dd, J=17,2, 6,3 Hz, 1H), 2,03-2,13 (m, 1H), 1,93 (td, J=13,6, 4,0 Hz, 1H), 1,85 (td, J=12,2, 3,4 Hz, 1H), 1,64-1,81 (m, 8H), 1,46-1,64 (m, 6H), 1,34-1,46 (m, 2H), 1,22-1,34 (m, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,10-1,12 (m, 2H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

35

40

EJEMPLO 147. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)acetil)amino)metil)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



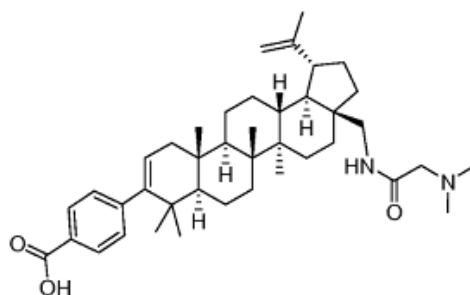
5

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la preparación de amida inversa de C28 usando ácido (1,2-dioxo-1,6-[1,2]tiazinan-2-il)acético como el ácido carboxílico reactivo e hidrólisis básica. El producto se aisló como un sólido blanco (30 mg, 34,8 %). CLEM: m/e 719,6 (MH⁺), 2,99 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,98 (m, J=8,3 Hz, 2H), 7,23 (m, J=8,3 Hz, 2H), 6,60 (t, J=6,0 Hz, 1H), 5,25-5,34 (m, 1H), 4,73 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,85-3,95 (m, 2H), 3,51-3,61 (m, 1H), 3,37-3,51 (m, 2H), 3,06-3,20 (m, 3H), 2,51 (td, J=11,1, 5,6 Hz, 1H), 2,19-2,33 (m, 2H), 2,07-2,18 (m, 1H), 2,04 (d, J=8,8 Hz, 1H), 1,89 (s a., 4H), 1,81 (td, J=1 1,8, 4,0 Hz, 2H), 1,60-1,75 (m, 8H), 1,50-1,60 (m, 2H), 1,37-1,50 (m, 4H), 1,16-1,37 (m, 4H), 1,05-1,16 (m, 4H), 1,02 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,91-0,97 (m, 6H).

10

15

EJEMPLO 148. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(dimetilamino)acetamido)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



20

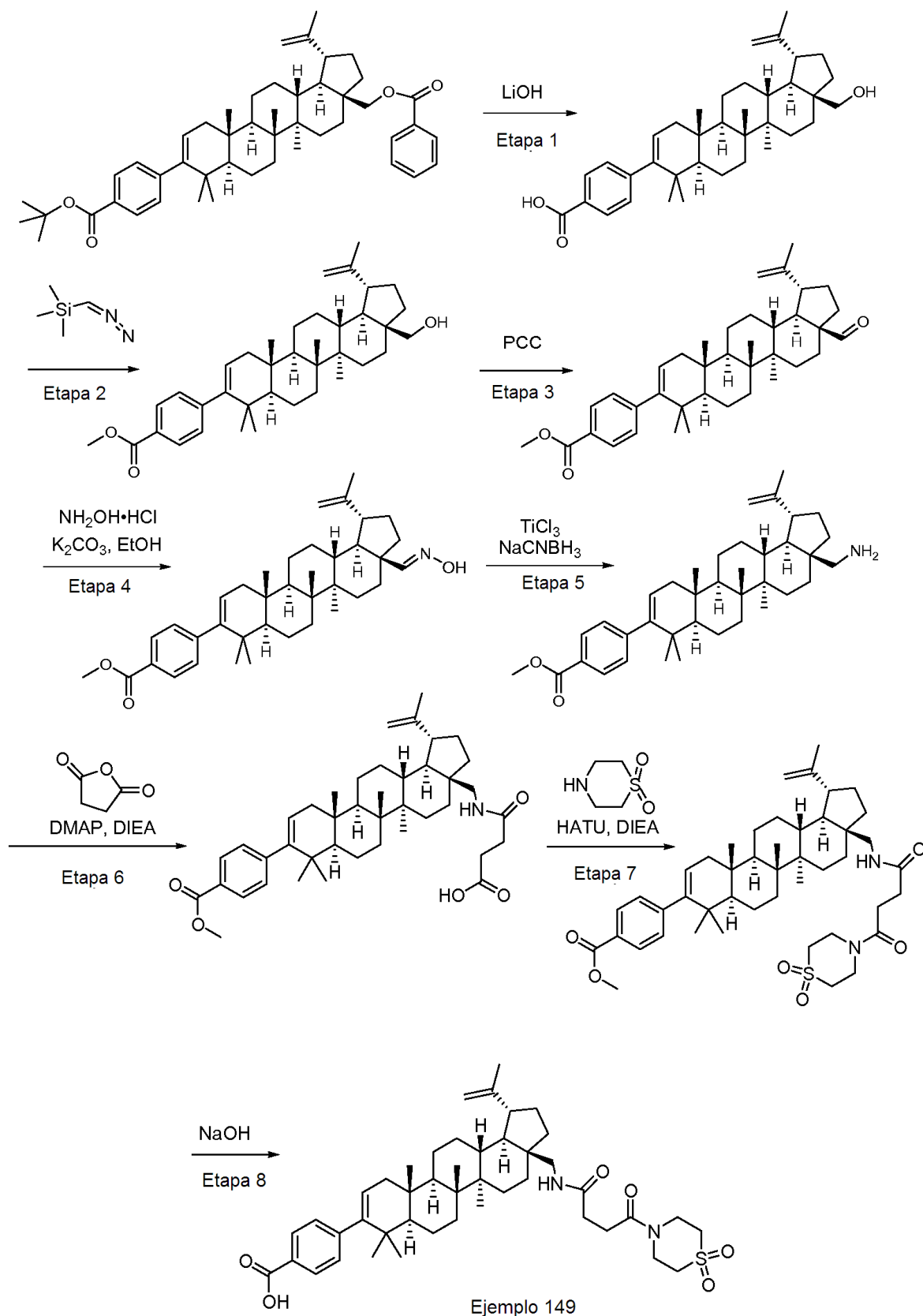
A una solución de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(metilamino)acetamido)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, ejemplo 139, (10 mg, 0,016 mmol) y formaldehído (0,488 mg, 0,016 mmol) en MeOH (1 ml) se agregó ácido acético (1,860 μl, 0,033 mmol) y cianoborohidruro de sodio (1,022 mg, 0,016 mmol). Una solución clara se formó también después del mezclado. La mezcla se agitó a TA por 2H, CL/EM mostró la masa del producto esperado. La mezcla se diluyó con 7 ml de NaHCO₃ saturado y se extrajo con diclorometano (3x7 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄. El agente de secado se removió por filtración y lo filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2 mg, 18,6 %). CLEM: m/e 629,4 (MH⁺), 2,72 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,90 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,20 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,19-5,42 (m, 1H), 4,72 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,58 (s a., 1H), 3,04-3,17 (m, 1H), 2,89 (s, 6H), 2,46-2,60 (m, 1H), 2,10-2,18 (m, 2H), 1,80 (s a., 2H), 1,65-1,77 (m, 7H), 1,63 (s, 1H), 1,58 (s a., 2H), 1,38-1,55 (m, 4H), 1,19-1,34 (m, 4H), 1,13-1,19 (m, 4H), 1,06-1,13 (m, 2H), 1,04 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

25

30

35

EJEMPLO 149. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((dimetilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Etapa 1. Hidrólisis del éster

A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(benzoiloximetil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *terc*-butilo (7,2 g, 10,21 mmol) en 1,4-dioxano (75 ml) y agua (25 ml) se agregó hidróxido de litio (1,285 g, 30,6 mmol) y la mezcla se agitó a 75 °C. Se agregó dioxano (50 ml) para disolver todos los sólidos y la agitación se continuó por 24 h. El solvente se removió y el residuo se redisolvió en CH₂Cl₂, lo sólido blanco insoluble se recolectó para proporcionar ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(hidroximetil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (2,2 g, 39,5 %) CLEM: m/e 545,4 (MH⁺), 2,68 min (método 2).

Etapa 2. Formación del éster metílico

A una solución de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(hidroximetil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (4,23 g, 10 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂ (50 ml) y MeOH (5 ml) se agregó (trimetilsilil)diazometano (5,00 ml, 10,00 mmol). La solución se agitó a TA por 2 h bajo nitrógeno. CL/EM no mostró SM sobrante. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(hidroximetil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (4,37 g, 100 %). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: m/e 559,4 (MH⁺), 3,29 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,95 (m, J=8,3 Hz, 2H), 7,22 (m, J=8,6 Hz, 2H), 5,22-5,39 (m, 1H), 4,72 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,49-4,67 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,87 (s, 1H), 3,38 (d, J=10,6 Hz, 1H), 2,37-2,60 (m, 1H), 2,05-2,21 (m, 1H), 1,96 (d, J=11,1 Hz, 2H), 1,90 (d, J=13,1 Hz, 1H), 1,61-1,82 (m, 7H), 1,55 (s a., 8H), 1,37-1,52 (m, 2H), 1,18-1,37 (m, 4H), 1,08-1,18 (m, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,95 (s, 6H).

Etapa 3. Oxidación de alcohol de C28 a aldehído

A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(hidroximetil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (1 g, 1,789 mmol) en CH₂Cl₂ (70 ml) se agregó PCC (1,157 g, 5,37 mmol). La mezcla marrón oscuro resultante se agitó a TA por 4 h. El análisis TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite y gel de sílice, se lavó con exceso de CH₂Cl₂. Lo filtrado se concentró *in vacuo*. La mezcla cruda se purificó por Biotage en fase normal de gel de sílice. Las fracciones que contienen el producto esperado se combinaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-formil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo como un sólido (0,8 g). CLEM: m/e 557,2 (MH⁺), 3,67 min (método 2).

Etapa 4. Formación de Oxima

A una suspensión de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-formil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (800 mg, 1,437 mmol) en etanol (60 ml) se agregó clorhidrato de hidroxilamina (1298 mg, 18,68 mmol) y carbonato de potasio (2581 mg, 18,68 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA por 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con 17 ml de solución NaHCO₃ saturado y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. El agente de secado se removió por filtración y lo filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: m/e 572,3 (MH⁺), 3,26 min (método 2).

Etapa 5. Reducción de Oxima

A la solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((hidroxiimino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (800 mg, 1,399 mmol), en etanol (40 ml) se agregó exceso de acetato de amonio (1078 mg, 13,99 mmol) y cianoborohidruro de sodio (879 mg, 13,99 mmol). La mezcla se agitó en un baño de hielo hasta que se enfrió. A esta suspensión se agregó una solución acuosa de cloruro de titanio(III) (Aldrich Chemicals, se usó 20 % de solución como suministro, 10 ml, 1,963 mmol). La mezcla resultante se cubrió con nitrógeno, se removió baño de hielo y la agitación continuó a TA por una hora. La CLEM mostró que la reacción se completó. En este punto, la mezcla fue azul grisácea oscura. Se agregó una solución de hidróxido de sodio, (3 ml, 10 N) en 25 ml agua en la mezcla de reacción, junto con 30 ml cloruro de metileno. La mezcla se agitó vigorosamente hasta que la fase azul oscuro flotó en la superficie de la fase orgánica. La mezcla se filtró a través de un obturador de celulosa de papel, lo filtrado fue claro. La capa orgánica se recolectó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 X 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se removió *in vacuo* para proporcionar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aminometil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo

como un sólido blancuzco (-800 mg). El material crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: m/e 558,5 (MH⁺), 2,53 min (método 2).

Etapa 6. Acilación de amina

5 A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aminometil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (30 mg, 0,054 mmol) en DCM (2 ml) se agregó dihidrofurano-2,5-diona (16,15 mg, 0,161 mmol) seguido por DMAP (6,57 mg, 0,054 mmol) y DIPEA (9,39 μ l, 0,054 mmol). La mezcla se agitó a TA por 18 horas. El
10 solvente se removió *in vacuo* y el residuo resultante que contienen ácido 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)metilamino)-4-oxobutanoico se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: m/e 658,5 (MH⁺), 3,27 min (método 3).

15 Etapa 7. Acoplamiento de Amida

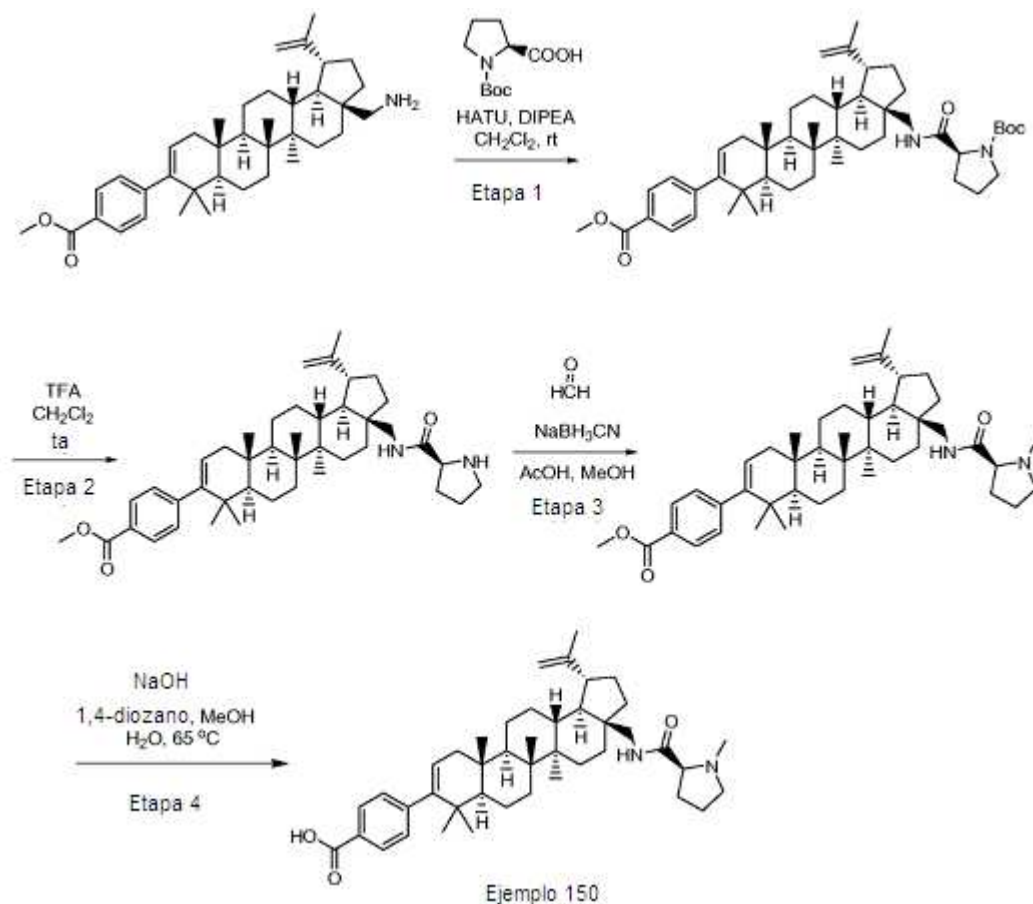
A una solución de 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4 ácido -(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)metilamino)-4-oxobutanoico (35,4 mg, 0,054 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C se agregó
20 tiomorfolino-1,1-dióxido (7,27 mg, 0,054 mmol), HATU (40,9 mg, 0,108 mmol) seguido por N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (20,86 mg, 0,161 mmol). La solución resultante se agitó a TA por 18 h. Solvente se removió *in vacuo*, lo sólido resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: m/e 775,5 (MH⁺), 2,95 min (método 3).

25 Etapa 8. Saponificación de éster de benzoato

A una solución del material de la Etapa 7 (40 mg, 52 mmol) en dioxano (1,5 ml) se agregó hidróxido de sodio (0,5 ml, 1 N, 500 mmol). La solución resultante se agitó a 63 °C por 12 h. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa. El producto se aisló como un sólido blanco (26 mg, 62,9 %). CLEM: m/e
30 761,6 (MH⁺), 2,57 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,94 (m, J=8,3 Hz, 2H), 7,24 (m, J=8,5 Hz, 2H), 5,25-5,38 (m, 1H), 4,74 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,98-4,12 (m, 4H), 3,56 (s, 1H), 3,28 (s a., 2H), 3,07-3,22 (m, 2H), 3,01 (d, J=13,6 Hz, 1H), 2,69-2,83 (m, 2H), 2,46-2,65 (m, 3H), 2,17 (dd, J=17,2, 6,4 Hz, 2H), 1,84 (d, J=12,5 Hz, 2H), 1,64-1,81 (m, 8H), 1,45-1,64 (m, 6H), 1,39 (s a., 2H), 1,22-1,33 (m, 4H), 1,12-1,22 (m, 4H), 1,06 (d, J=3,5 Hz, 6H), 0,87-1,04 (m, 6H).

35

EJEMPLO 150. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(((S)-1-metilpirrolidina-2-carboxamido)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



5

Etapa 1: Preparación de la amida de C28

A una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aminometil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (25 mg, 0,045 mmol), ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (11,58 mg, 0,054 mmol) en DCM (1 ml) se agregó DIPEA (29 mg, 0,224 mmol) seguido por HATU (25,6 mg, 0,067 mmol). La solución resultante se agitó a TA por 1 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar producto crudo sin purificación adicional. EM: m/e 755,7 (MH⁺), 2,84 min (método 2).

15

Etapa 2: Desprotección de la amina

A una solución de material crudo de la Etapa 1 en DCM (2 ml) se agregó TFA (0,3 ml, 3,89 mmol). La mezcla se agitó a TA por 2 h. La mezcla se concentró *in vacuo* para dar producto crudo el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: m/e 655,6 (MH⁺), 1,96 min (método 2).

20

Etapa 3: Alquilación de la amina

A una solución de material crudo de la Etapa 2 en metanol (2 ml) se agregó formaldehído (37 % en H₂O) (6,9 mg, 0,086 mmol) y ácido acético (4,9 μl, 0,086 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA por 30 min. Se agregó cianoborohidruro de sodio (5,4 mg, 0,086 mmol) y la mezcla se agitó a TA por 3 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar producto crudo sin purificación adicional. EM: m/e 669,7 (MH⁺), 1,97 min (método 2).

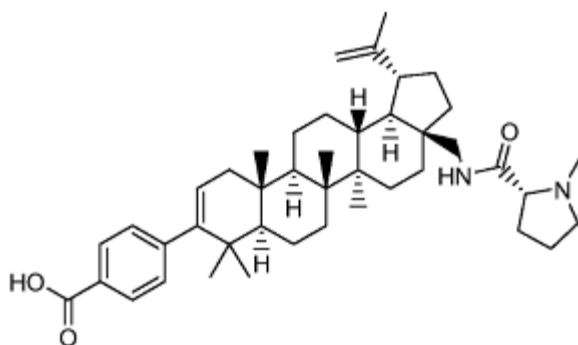
25

Etapa 4: Preparación del ácido benzoico. A una solución de material crudo de la Etapa 3 en 1,4-dioxano (1 ml) y metanol (0,5 ml) se agregó hidróxido de sodio 1 N (0,5 ml). La solución resultante se agitó a 65 °C por 2 h. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (YMC Combiprep ODS 30x50 mm S5) (MeOH/H₂O/TFA) para dar ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(((S)-1-metilpirrolidina-2-carboxamido)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico como un sólido (13 mg, 44 %, 4 etapas). EM: m/e 655,7 (MH⁺), 1,73 min (método 2). RMN ¹H

30

(400 MHz, MeOD) δ ppm 0,94 (s, 3H) 0,96 (s, 3H) 1,03 (s, 3H) 1,04 (s, 3H) 1,18 (s, 3H) 1,71 (s, 3H) 0,86-2,25 (m, 24H) 2,14 (dd, $J=17,19$, 6,40 Hz, 1H) 2,47-2,63 (m, 2H) 2,91 (s, 3H) 3,03 (dd, $J=13,55$, 4,77 Hz, 1H) 3,20 (dt, $J=11,23,8,44$ Hz, 1H) 3,66-3,76 (m, 2H) 4,04 (t, $J=8,16$ Hz, 1H) 4,61 (s, 1H) 4,73 (d, $J=2,01$ Hz, 1H) 5,29 (dd, $J=6,15$, 1,63 Hz, 1H) 7,21 (d, $J=8,53$ Hz, 2H) 7,91 (d, $J=8,53$ Hz, 2H) 8,23 (t, $J=6,15$ Hz, 1H).

5 EJEMPLO 151. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(((R)-1-metilpirrolidina-2-carboxamido)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

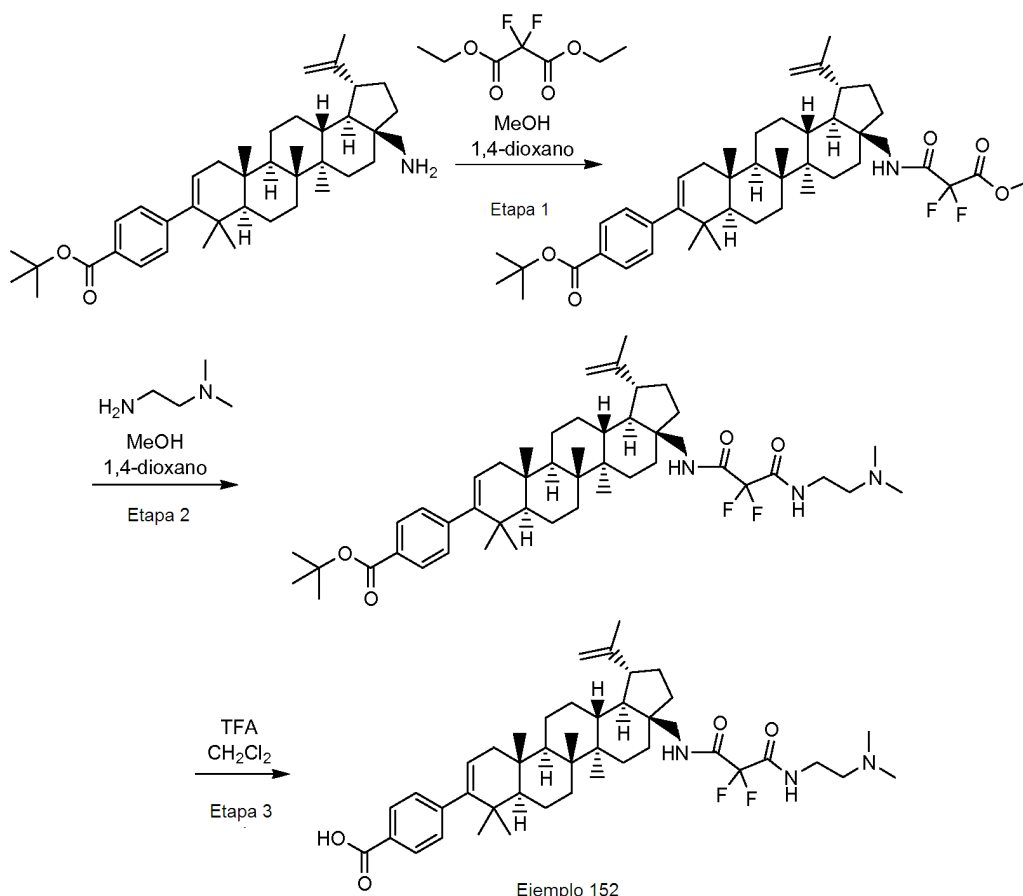


10 El compuesto del título se preparó en 37 % de rendimiento siguiendo el procedimiento descrito anteriormente en la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(((S)-1-metilpirrolidina-2-carboxamido)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, ejemplo 150, usando ácido (R)-1-metilpirrolidina-2-carboxílico como el

15 ácido reactivo. EM: m/e 655,7 (MH^+), 1,73 min (método 2). RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,94 (s, 3H) 0,96 (s, 3H) 1,03 (s, 3H) 1,05 (s, 3H) 1,17 (s, 3H) 1,71 (s, 3H) 0,85-2,25 (m, 24H) 2,14 (dd, $J=17,07$, 6,27 Hz, 1H) 2,48-2,62 (m, 2H) 2,90 (s, 3H) 3,15-3,25 (m, 2H) 3,50-3,57 (m, 1H) 3,67-3,76 (m, 1H) 4,04 (t, $J=8,16$ Hz, 1H) 4,61 (s, 1H) 4,73 (d, $J=2,01$ Hz, 1H) 5,29 (dd, $J=6,15$, 1,63 Hz, 1H) 7,21 (d, $J=8,28$ Hz, 2H) 7,91 (d, $J=8,28$ Hz, 2H) 8,24 (t, $J=5,90$ Hz, 1H).

20

EJEMPLO 152. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(2-(dimetilamino)etilamino)-2,2-difluoro-3-oxopropanamido)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



5

Etapa 1: Preparación de la amida inversa de C28

A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aminometil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo (200 mg, 0,333 mmol) en metanol (5 ml) y 1,4-dioxano (5 ml) se agregó 2,2-difluoromalonato de dietilo (654 mg, 3,33 mmol). La solución resultante se agitó a TA por 6 días. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. El producto crudo se purificó por Biotage (columna de gel de sílice Thomson 25 g; 4:1Hex/EtOAc) para dar 116 mg (47 %) del producto. EM: m/e 736,6 (MH⁺), 2,86 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,93 (s, 6H) 0,99 (s, 3H) 1,02 (s, 3H) 1,13 (s, 3H) 1,60 (s, 9H) 1,71 (s, 3H) 0,85-1,83 (20H) 1,98-2,10 (m, 1H) 2,10 (dd, J=17,07, 6,27 Hz, 1H) 2,49 (td, J=11,04, 5,27 Hz, 1H) 3,16 (dd, J=13,55, 6,27 Hz, 1H) 3,65 (dd, J=14,43, 7,15 Hz, 1H) 3,95 (s, 3H) 4,61-4,65 (m, 1H) 4,73 (d, J=1,76 Hz, 1H) 5,28 (dd, J=6,15, 1,63 Hz, 1H) 6,28 (t, J=7,03 Hz, 1H) 7,18 (d, J=8,53 Hz, 2H) 7,89 (d, J=8,28 Hz, 2H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm-112,49 (s, 2 F).

15

20

Etapa 2: Preparación de la amida de extremo cap

A una solución de la amida de la Etapa 1 (30 mg, 0,041 mmol) en metanol (1 ml) y 1,4-dioxano (1 ml) se agregó *N*1,*N*1-dimetiletano-1,2-diamina (17,97 mg, 0,204 mmol). La solución resultante se agitó a TA por 3 días. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar producto crudo sin purificación adicional. EM: m/e 792,7 (MH⁺), 2,06 min (método 2).

25

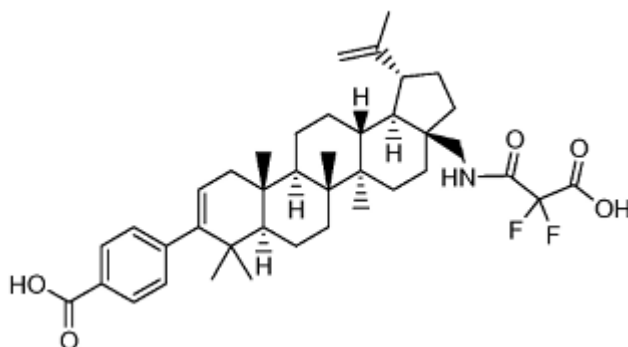
Etapa 3: Preparación del ácido benzoico

A una solución de material crudo de la Etapa 2 (20 mg, 0,025 mmol) en DCM (5 ml) se agregó TFA (0,5 ml, 6,49 mmol). La mezcla se agitó a TA por 2 h. La mezcla se concentró *in vacuo* y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa (YMC Combiprep ODS 30x50 mm S5, MeOH/H₂O/TFA) para proporcionar ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(2-(dimetilamino)etilamino)-2,2-difluoro-3-oxopropanamido)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-

30

octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (18 mg, 96 %). EM: m/e 736,6 (MH⁺), 1,79 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,94 (s, 3H) 0,96 (s, 3H) 1,03 (s, 3H) 1,05 (s, 3H) 1,18 (s, 3H) 1,71 (s, 3H) 0,84-1,88 (m, 20H) 1,97-2,20 (m, 2H) 2,15 (dd, J=17,44, 6,65 Hz, 1H) 2,53 (td, J=10,98, 5,40 Hz, 1H) 2,96 (s, 6H) 3,09 (d, J=13,05 Hz, 1H) 3,32-3,36 (m, 1H) 3,61-3,71 (m, 3H) 4,59-4,62 (m, 1H) 4,73 (d, J=2,01 Hz, 1H) 5,30 (dd, J=6,15, 1,63 Hz, 1H) 7,22 (d, J=8,53 Hz, 2H) 7,91 (d, J=8,53 Hz, 2H). RMN ¹⁹F (376 MHz, MeOD) δ ppm -114,91 (d, J=17,34 Hz, 2 F).

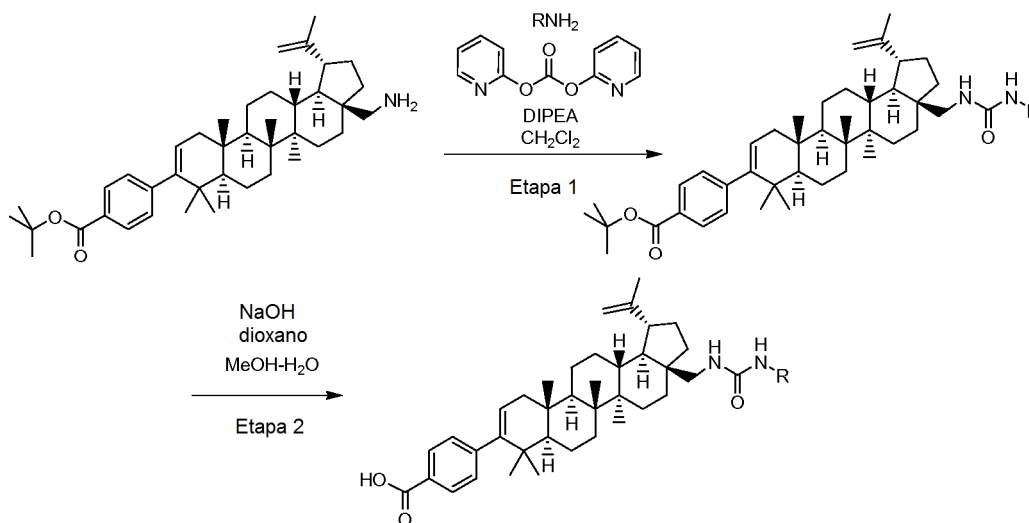
EJEMPLO 153. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-carboxi-2,2-difluoroacetamido)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



A una solución del producto resultante de la Etapa 1 en el ejemplo 152, 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2,2-difluoro-3-metoxi-3-oxopropanamido)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo (20 mg, 0,027 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y metanol (0,5 ml) se agregó hidróxido de sodio 1 N (0,5 ml, 0,500 mmol). La solución resultante se agitó a 65 °C por 2 h. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (YMC Combiprep ODS 30 x 50 mm S5) (MeOH/H₂O/TFA) para dar el compuesto del título como un sólido (2 mg, 9 %). EM: m/e 666,5 (MH⁺), 1,96 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,94 (s, 3H) 0,96 (s, 3H) 1,03 (s, 3H) 1,04 (s, 3H) 1,18 (s, 3H) 1,71 (s, 3H) 0,86-1,89 (m, 20H) 1,93-2,05 (m, 1H) 2,14 (dd, J=17,07, 6,27 Hz, 1H) 2,53 (td, J=11,29, 5,52 Hz, 1H) 3,09 (d, J=13,55 Hz, 1H) 3,62 (d, J=14,05 Hz, 1H) 4,58-4,61 (m, 1H) 4,73 (d, J=1,76 Hz, 1H) 5,29 (dd, J=6,02, 1,51 Hz, 1H) 7,22 (d, J=8,53 Hz, 2H) 7,91 (d, J=8,28 Hz, 2H). RMN ¹⁹F (376 MHz, MeOD) δ ppm -12,65 (s, 2 F).

Procedimientos generales para la preparación de derivados de urea de C28

Ruta sintética 1:



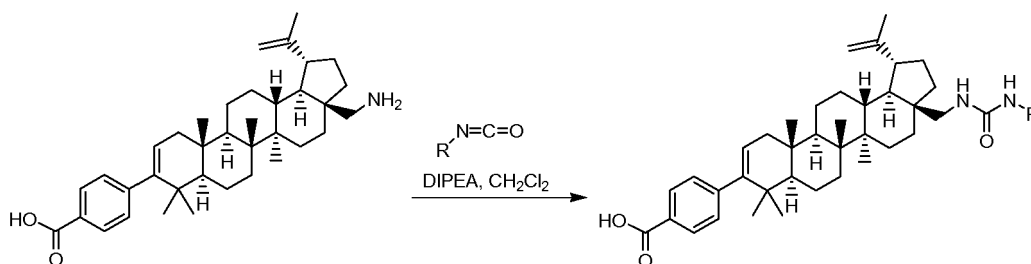
Etapa 1: Preparación de ureas

A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aminometil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *terc*-butilo (100 mg, 0,167 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se agregó carbonato de dipiridin-2-ilo (43,2 mg, 0,200 mmol) seguido por DIPEA (0,070 ml, 0,400 mmol). La solución resultante se agitó a TA por 2 h. La amina correspondiente (1,2 eq.) se agregó seguido por DIPEA (3 eq.). La mezcla se agitó por 18 h. El solvente se removió *in vacuo* y el producto crudo resultante se usó sin purificación adicional.

Etapa 2. Preparación de ácidos benzoicos

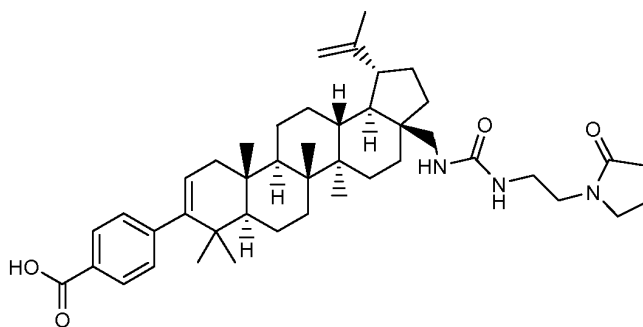
A la solución de la urea resultante de la Etapa 1 en dioxano (2,0 ml) y metanol (2,0 ml) se agregó hidróxido de sodio (5 eq.) y H₂O (0,5 ml). La solución resultante se agitó a 70 °C por 5-10 h. El solvente se removió *in vacuo* y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa para dar los ácidos benzoicos deseados.

Ruta sintética 2:



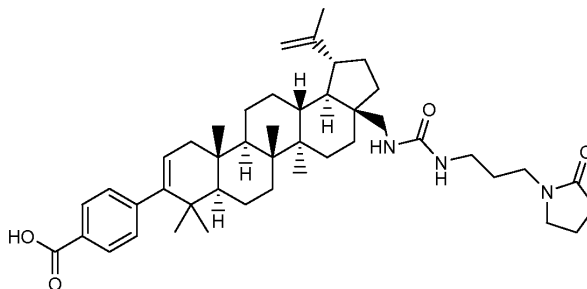
A una solución de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aminometil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (1 eq.) y el isocianato correspondiente (2 eq.) en DCM (8 ml) a 0 °C se agregó DIPEA (3 eq.). La mezcla resultante se agitó a TA por 18 h. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa para dar los ácidos benzoicos deseados.

EJEMPLO 154. Ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((3-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)ureido)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



El compuesto del título se preparó en 19 % de rendimiento siguiendo la ruta sintética 1 descrita anteriormente, usando oxalato de 1-(2-aminoetil)pirrolidin-2-ona como la amina reactiva. EM: m/e 698,3 (MH⁺), 1,77 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,94 (s, 3H) 0,96 (s, 3H) 1,03 (s, 3H) 1,04 (s, 3H) 1,17 (s, 3H) 1,70 (s, 3H) 0,86-1,92 (m, 20H) 2,03 (quin, J=7,59 Hz, 3H) 2,14 (dd, J=17,19, 6,40 Hz, 1H) 2,35 (t, J=8,16 Hz, 2H) 2,51 (td, J=10,98, 5,40 Hz, 1H) 2,93 (d, J=13,05 Hz, 1H) 3,31-3,37 (m, 4H) 3,43 (d, J=13,05 Hz, 1H) 3,51 (t, J=7,03 Hz, 2H) 4,56-4,62 (m, 1H) 4,71 (d, J=2,26 Hz, 1H) 5,29 (dd, J=6,27, 1,76 Hz, 1H) 7,22 (d, J=8,53 Hz, 2H) 7,91 (d, J=8,53 Hz, 2H).

EJEMPLO 155. Ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((3-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)ureido)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



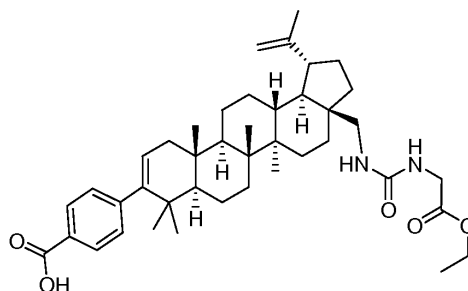
5

El compuesto del título se preparó en 32 % de rendimiento siguiendo la ruta sintética 1 descrita anteriormente, usando 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona como la amina reactiva. EM: m/e 712,3 (MH⁺), 1,85 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,94 (s, 3H) 0,96 (s, 3H) 1,03 (s, 3H) 1,04 (s, 3H) 1,18 (s, 3H) 1,67-1,72 (m, 3H) 0,87-1,93 (m, 22H) 2,04 (quin, J=7,65 Hz, 3H) 2,14 (dd, J=16,94, 6,40 Hz, 1H) 2,38 (t, J=8,03 Hz, 2H) 2,51 (td, J=11,04, 5,02 Hz, 1H) 2,95 (d, J=13,55 Hz, 1H) 3,11 (t, J=6,65 Hz, 2H) 3,32-3,44 (m, 3H) 3,46 (t, J=7,03 Hz, 2H) 4,57-4,61 (m, 1H) 4,71 (d, J=2,01 Hz, 1H) 5,29 (dd, J=6,27,1,51 Hz, 1H) 7,21 (d, J=8,28 Hz, 2H) 7,91 (d, J=8,28 Hz, 2H).

10

EJEMPLO 156. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(2-etoxi-2-oxoetil)ureido)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

15

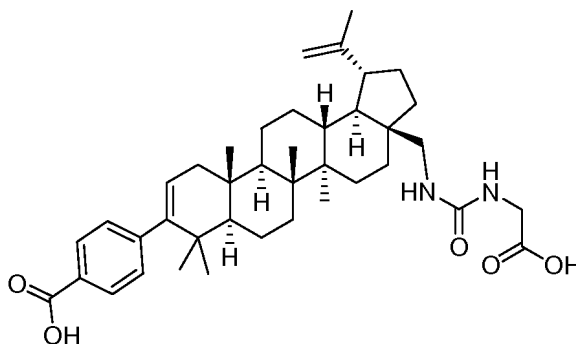


El compuesto del título se preparó siguiendo la ruta sintética 2 descrita anteriormente usando 2-isocianatoacetato de etilo como el reactivo isocianato, el producto se aisló como un sólido blanco (5 mg, 40,4 %). CLEM: m/e 673,5 (MH⁺), 2,90 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,90 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,20 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,15-5,36 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,16 (q, J=7,1 Hz, 2H), 3,44 (d, J=13,6 Hz, 1H), 3,29 (dt, J=3,3,1,6 Hz, 2H), 2,95 (d, J=13,6 Hz, 1H), 2,50 (td, J=11,1, 5,5 Hz, 1H), 2,12 (dd, J=17,2, 6,4 Hz, 1H), 1,94-2,08 (m, 1H), 1,76-1,94 (m, 3H), 1,60-1,76 (m, 8H), 1,41-1,60 (m, 6H), 1,28-1,41 (m, 2H), 1,20-1,28 (m, 5H), 1,10-1,20 (m, 4H), 1,05-1,10 (m, 1H), 1,02 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

20

EJEMPLO 157. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(carboximetil)ureido)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

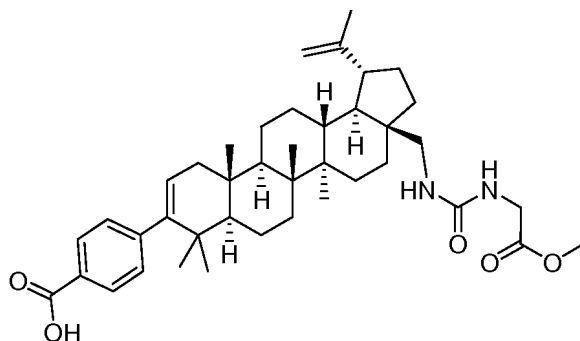
30



Ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(2-etoxi-2-oxoetil)ureido)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (7 mg, 10,40 μ mol) se disolvió en dioxano (2 ml). Se agregó solución de hidróxido de sodio, 1 N (0,021 ml, 0,021 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C por 2 h. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (4 mg, 32,8 %).

5 CLEM: m/e 645,3 (MH⁺), 2,58 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,90 (m, J=8,3 Hz, 2H), 7,20 (m, J=8,3 Hz, 2H), 5,21-5,36 (m, 1H), 4,70 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,44 (d, J=13,8 Hz, 1H), 2,95 (d, J=13,6 Hz, 1H), 2,38-2,60 (m, 1H), 2,13 (dd, J=17,1, 6,5 Hz, 1H), 1,93-2,08 (m, 1H), 1,76-1,93 (m, 2H), 1,60-1,76 (m, 8H), 1,40-1,60 (m, 6H), 1,35-1,40 (m, 1H), 1,29-1,35 (m, 1H), 1,18-1,29 (m, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,05-1,13 (m, 2H), 1,03 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).

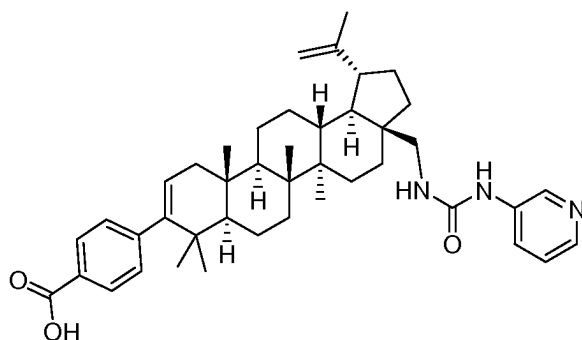
EJEMPLO 158. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(2-metoxi-2-oxoetil)ureido)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(2-etoxi-2-oxoetil)ureido)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (7 mg, 10,40 μ mol) se disolvió en dioxano (2 ml) y metanol (1 ml). Se agregó una solución de hidróxido de sodio (1N, 0,021 ml, 0,021 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C por 2 h. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2 mg, 29,2 %).

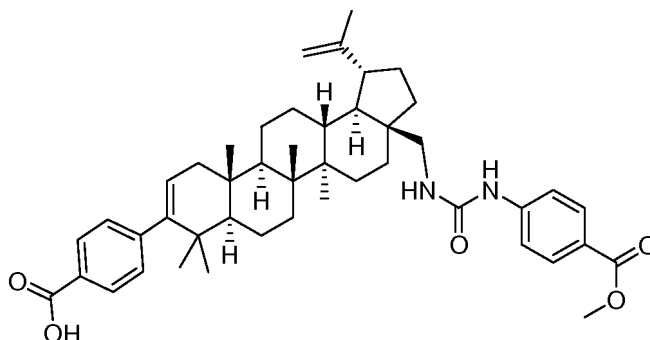
20 CLEM: m/e 659,4 (MH⁺), 2,84 min (método 3). RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,86 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,14 (d, J=7,9 Hz, 2H), 5,23-5,38 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,71-3,78 (m, 3H), 2,95-3,10 (m, 1H), 2,46-2,62 (m, 1H), 2,12-2,25 (m, 1H), 2,05 (s, 1H), 1,99-2,03 (m, 1H), 1,91-1,99 (m, 6H), 1,89 (s a., 2H), 1,76-1,83 (m, 2H), 1,71-1,76 (m, 4H), 1,69 (s a., 1H), 1,48 (s a., 4H), 1,31 (s a., 4H), 1,19 (s, 3H), 1,07 (s a., 3H), 1,05 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).

EJEMPLO 159. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-((3-piridin-3-ilureido)metil)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



El compuesto del título se preparó siguiendo la ruta sintética 2 descrita anteriormente usando 3-isocianatopiridina como el reactivo isocianato. El producto se aisló como un sólido blanco (5 mg, 38,9 %). CLEM: m/e 664,5 (MH⁺), 2,80 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 9,22 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,35 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,13-8,28 (m, 1H), 7,76-7,99 (m, 3H), 7,20 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,23-5,37 (m, 1H), 4,72 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,04 (d, J=13,3 Hz, 1H), 2,45-2,64 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 2H), 1,84 (s a., 2H), 1,62-1,79 (m, 8H), 1,56 (s a., 2H), 1,47 (d, J=10,6 Hz, 4H), 1,39 (d, J=13,6 Hz, 1H), 1,21-1,34 (m, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,10 (d, J=1,3 Hz, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

EJEMPLO 160. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(4-(metoxicarbonil)fenil)ureido)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



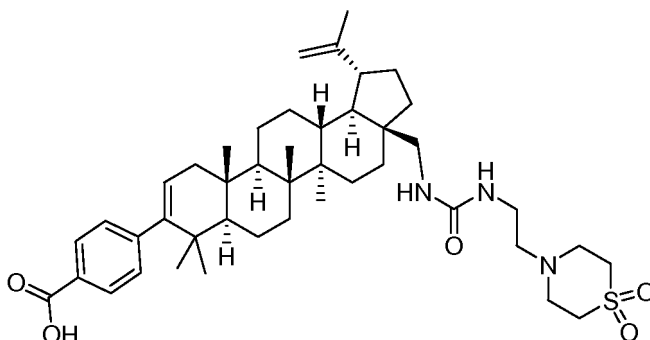
5

El compuesto del título se preparó siguiendo la ruta sintética 2 descrita anteriormente usando 4-isocianatobenzoato de metilo como el reactivo isocianato. El producto se aisló como un sólido blanco (5 mg, 37,7 %). CLEM: m/e 721,5 (MH⁺), 3,07 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,86-7,94 (m, 4H), 7,39-7,51 (m, 2H), 7,15-7,26 (m, 2H), 5,21-5,33 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,51 (s, 1H), 3,03 (d, J=13,8 Hz, 1H), 2,42-2,60 (m, 1H), 2,14 (dd, J=17,0, 6,7 Hz, 2H), 1,61-1,76 (m, 8H), 1,48 (s a., 6H), 1,22-1,35 (m, 5H), 1,15-1,22 (m, 4H), 1,14 (s a., 3H), 1,04 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

10

EJEMPLO 161. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2-(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)etil)carbamoil)amino)metil)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

15



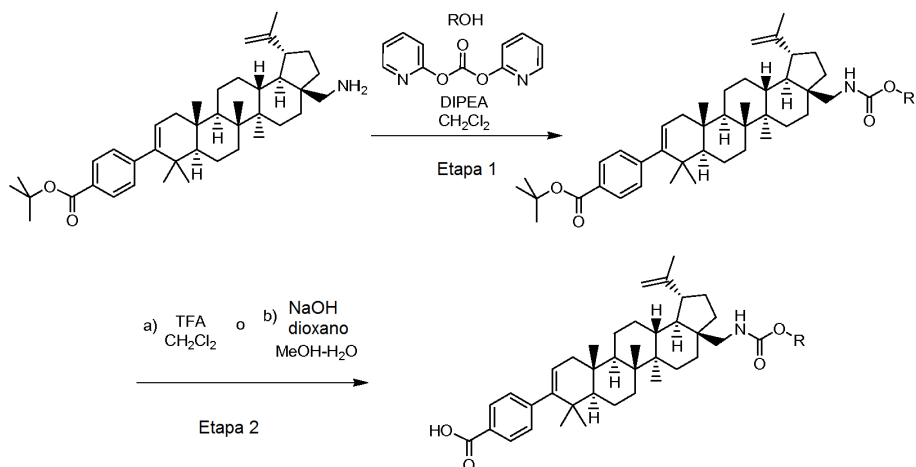
El compuesto del título se preparó siguiendo la ruta 1 descrita anteriormente usando 1,1-dióxido de N-(2-aminoetil)tiomorfolino como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (8 mg, 20,4 %). CLEM: m/e 748,3 (MH⁺), 2,33 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,90 (m, J=8,3 Hz, 2H), 7,20 (m, J=8,3 Hz, 2H), 5,28 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,71 (s a., 4H), 3,35-3,56 (m, 7H), 3,20 (t, J=5,3 Hz, 2H), 2,94 (d, J=13,6 Hz, 1H), 2,37-2,57 (m, 1H), 2,13 (dd, J=17,1, 6,3 Hz, 1H), 1,94-2,08 (m, 1H), 1,80 (s a., 2H), 1,61-1,77 (m, 8H), 1,55 (s a., 2H), 1,48 (s a., 4H), 1,39 (s a., 2H), 1,31 (s a., 1H), 1,19-1,29 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,06-1,12 (m, 2H), 1,04 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

20

25

Procedimiento general para la preparación de derivados de carbamato inversos de C28

Ruta sintética 1:



5

Etapa 1: Preparación de Carbamatos

A la solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aminometil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *terc*-butilo (100 mg, 0,167 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se agregó carbonato de dipiridin-2-ilo (43,2 mg, 0,200 mmol) seguido por DIPEA (0,070 ml, 0,400 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 2 h. A la solución resultante se agregó 2-5 eq. de alcohol correspondiente y 3-6 eq. de DIPEA a 0 °C. La mezcla se agitó por otras 18 h. El solvente se removió *in vacuo* y el producto crudo resultante se usó sin purificación adicional.

15

Etapa 2: Preparación de ácidos benzoicos

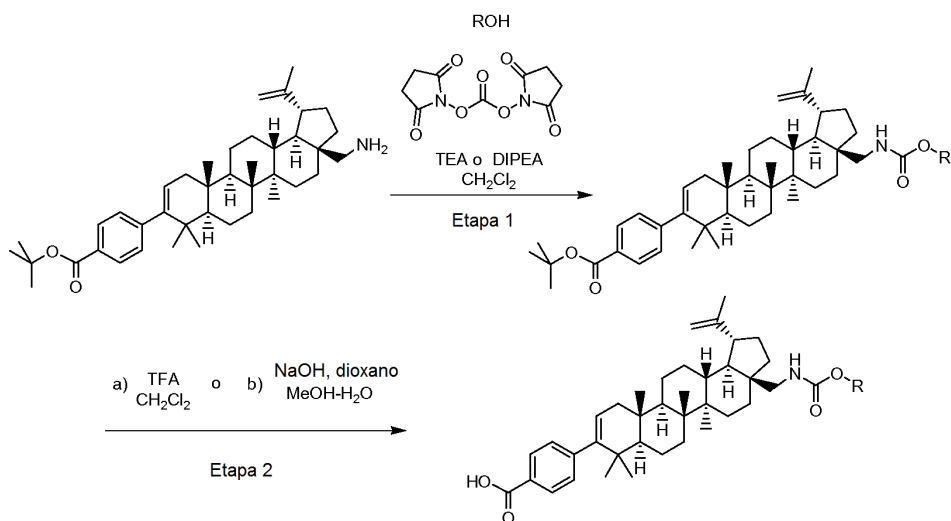
a) Hidrólisis ácida - A una solución del material de la Etapa 1 en DCM (4-5 ml) se agregó TFA (0,4-0,5 ml). La mezcla se agitó a TA por 2-6 h. El solvente se evaporó bajo vacío. El producto crudo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el ácido benzoico deseado.

20

b) Hidrólisis básica - A una solución del material de la Etapa 1 en dioxano (2 ml) y metanol (2 ml) se agregó hidróxido de sodio (75 mg, 1,875 mmol) y H₂O (0,5 ml). La solución resultante se agitó a 70 °C por 5-10 h. El solvente se evaporó bajo vacío y el producto crudo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el ácido benzoico deseado.

25

Ruta sintética 2



30

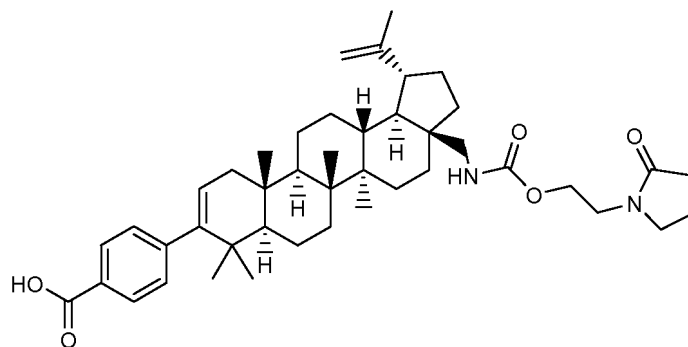
Etapa 1. Preparación de los carbamato

A una suspensión de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-il) carbonato (75 mg, 0,293 mmol) y el alcohol correspondiente (0,322 mmol) en DCM (2 ml) se agregó TEA (0,041 ml, 0,293 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA por 2-4 h. A la solución del intermediario se agregó 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aminometil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo (1 eq.) en DCM (5 ml) seguido por DIPEA (2 eq.). La solución resultante se agitó por dos horas. El solvente se evaporó y el producto crudo resultante se purificó por Biotage para dar carbamatos deseados.

Etapa 2: Preparación de los ácidos benzoicos

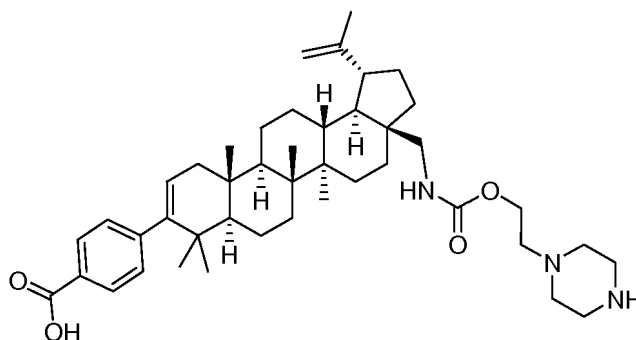
A una solución del material de la Etapa 3 en dioxano (2 ml) y metanol (2 ml) se agregó hidróxido de sodio (75 mg, 1,875 mmol) y H₂O (0,5 ml). La solución resultante se agitó a 70 °C por 5-10 h. El solvente se evaporó bajo vacío y el producto crudo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar los ácidos benzoicos deseados.

EJEMPLO 162. Ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(((2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)carbonilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



El compuesto del título se preparó en 23 % de rendimiento siguiendo la ruta sintética 2 descrita anteriormente para la preparación de los carbamatos inversos de C28, usando 1-(2-hidroxi)etil)pirrolidin-2-ona como el alcohol reactivo. EM: m/e 699,3 (MH⁺), 1,79 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,94 (s, 3H) 0,96 (s, 3H) 1,03 (s, 3H) 1,04 (s, 3H) 1,17 (s, 3H) 1,70 (s, 3H) 0,87-1,96 (m, 20H) 2,03 (dq, J=7,91, 7,65 Hz, 3H) 2,14 (dd, J=17,19, 6,40 Hz, 1H) 2,36 (t, J=8,16 Hz, 2H) 2,49 (td, J=11,04, 5,27 Hz, 1H) 2,91 (d, J=13,05 Hz, 1H) 3,39-3,46 (m, 1H) 3,48-3,57 (m, 4H) 4,17 (ddd, J=5,02, 2,89, 2,64 Hz, 2H) 4,59 (s, 1H) 4,71 (d, J=2,01 Hz, 1H) 5,29 (dd, J=6,40, 1,88 Hz, 1H) 7,22 (d, J=8,28 Hz, 2H) 7,91 (d, J=8,28 Hz, 2H).

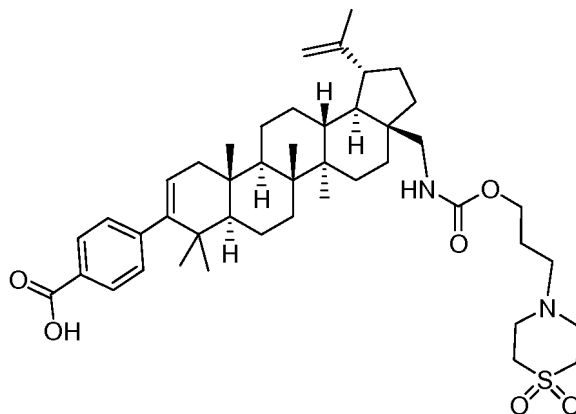
EJEMPLO 163. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(((2-(piperazin-1-il)etoxi)carbonilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



El compuesto del título se preparó siguiendo la ruta sintética 1 descrita anteriormente para la preparación de los carbamatos inversos de C28 usando 4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como el alcohol reactivo e hidrólisis de ácido. El producto se aisló como un sólido blanco (1,5 mg, 3,82 %). CLEM: m/e 700,4 (MH⁺), 2,69 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,90 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,20 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,19-5,37 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,18 (t, J=5,4 Hz, 2H), 3,77-4,02 (m, 2H), 3,49-3,66 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,13-3,24 (m, 3H), 3,03 (s, 1H), 2,80-2,86 (m, 2H), 2,76 (t, J=5,3 Hz, 1H), 2,43-2,55 (m, 1H), 2,04-2,23 (m, 2H), 1,97 (s a., 1H), 1,61-

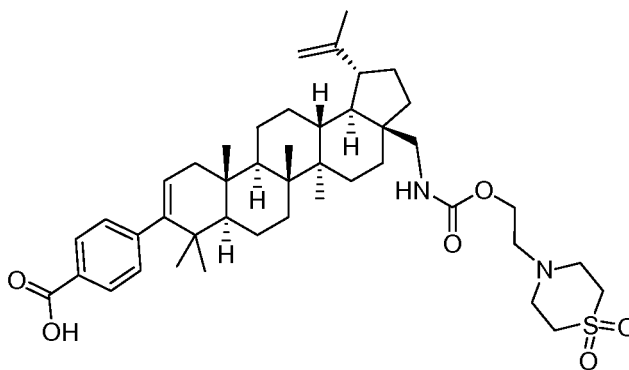
1,76 (m, 8H), 1,52-1,61 (m, 2H), 1,41-1,52 (m, 4H), 1,20-1,41 (m, 8H), 1,16 (s, 3H), 1,02 (d, J=4,0 Hz, 6H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

5 EJEMPLO 164. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((3-(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)propoxi)carbonil)amino)metil)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



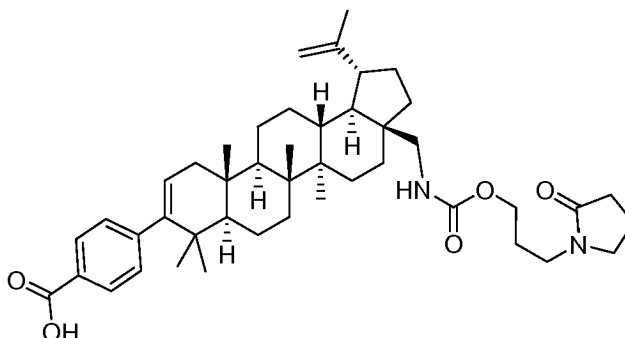
10 El compuesto del título se preparó siguiendo la ruta sintética 2 descrita anteriormente para la preparación de los carbamatos inversos de C28 usando 1,1-dióxido de 4-(3-hidroxiopropil)tiomorfolino como el alcohol reactivo. El producto se aisló como un sólido blanco (15 mg, 38,2 %). CLEM: m/e 763,3 (MH⁺), 2,32 min (método 3). RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,88-7,99 (m, 2H), 7,14-7,32 (m, 2H), 5,25-5,40 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,62 (s a., 1H), 4,16 (t, J=6,1 Hz, 2H), 3,67 (s a., 4H), 3,38-3,53 (m, 5H), 3,14-3,28 (m, 2H), 2,95 (d, J=13,7 Hz, 1H), 2,51 (t, J=6,3 Hz, 1H), 2,17 (dd, J=17,2, 6,3 Hz, 1H), 2,01-2,12 (m, 3H), 1,83 (d, J=1 9 Hz, 1H), 1,64-1,80 (m, 8H), 1,44-1,64 (m, 6H), 1,32-1,44 (m, 3H), 1,22-1,32 (m, 3H), 1,12-1,22 (m, 5H), 1,03-1,09 (m, 6H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

20 EJEMPLO 165. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2-(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)etoxi)carbonil)amino)metil)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11, 11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



25 El compuesto del título se preparó siguiendo la ruta sintética 2 descrita anteriormente para la preparación de los carbamatos inversos de C28 usando 1,2-dióxido de 4-(2-hidroxi-etil)tiomorfolino como el alcohol reactivo. El producto se aisló como un sólido blanco (22 mg, 44,9 %). CLEM: m/e 749,3 (MH⁺), 2,54 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,94 (m, J=8,3 Hz, 2H), 7,24 (m, J=8,5 Hz, 2H), 5,32 (dd, J=6,1,1,6 Hz, 1H), 4,74 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,18-4,40 (m, 2H), 3,52 (dd, J=6,5, 3,8 Hz, 4H), 3,40-3,49 (m, 1H), 3,25-3,38 (m, 6H), 3,22 (t, J=5,0 Hz, 2H), 2,97 (d, J=13,8 Hz, 1H), 2,53 (td, J=11,1, 5,6 Hz, 1H), 2,17 (dd, J=17,2, 6,4 Hz, 1H), 2,00-2,13 (m, 1H), 1,84 (dd, J=12,2, 3,4 Hz, 2H), 1,65-1,81 (m, 8H), 1,53-1,65 (m, 4H), 1,50 (d, J=11,0 Hz, 3H), 1,34-1,46 (m, 2H), 1,22-1,34 (m, 2H), 1,19-1,22 (m, 2H), 1,10-1,15 (m, 1H), 1,03-1,10 (m, 6H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

EJEMPLO 166. Preparación de ácido 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxi)carbonilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



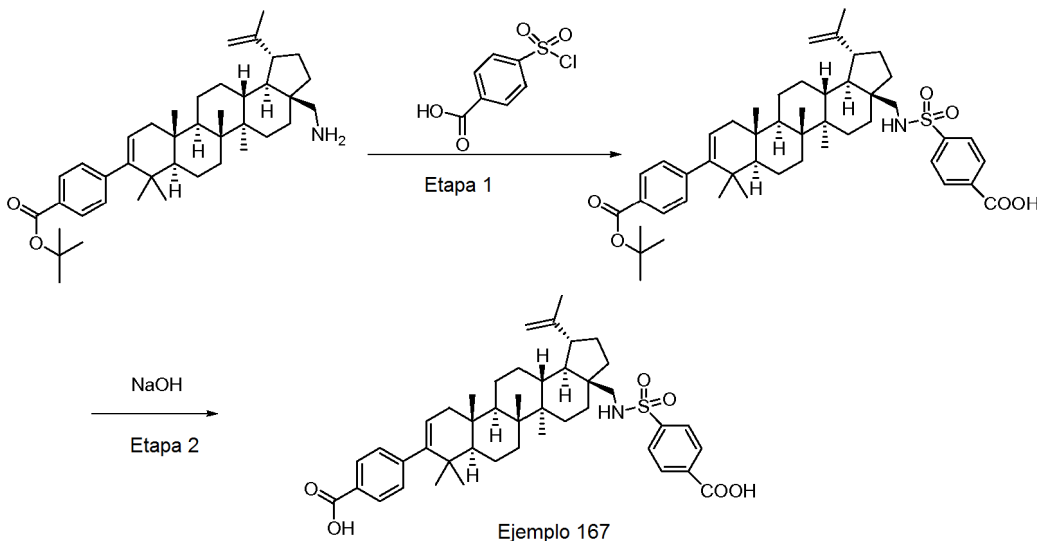
5

El compuesto del título se preparó siguiendo la ruta sintética 2 descrita anteriormente para la preparación de los carbamatos inversos de C28 usando 1-(3-hidroxipropil)pirrolidin-2-ona como el alcohol reactivo. El producto se aisló como un sólido blanco (12 mg, 32,4 %). CLEM: m/e 713,3 (MH⁺), 2,43 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,93 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 5,32 (dd, J=6,3,1,8 Hz, 1H), 4,74 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,94-4,12 (m, 2H), 3,45-3,56 (m, 2H), 3,34-3,45 (m, 3H), 2,95 (d, J=13,8 Hz, 1H), 2,52 (td, J=11,2, 5,6 Hz, 1H), 2,32-2,45 (m, 2H), 2,17 (dd, J=17,2, 6,4 Hz, 1H), 2,01-2,13 (m, 3H), 1,81-2,01 (m, 4H), 1,64-1,81 (m, 8H), 1,45-1,64 (m, 6H), 1,34-1,45 (m, 2H), 1,23-1,34 (m, 2H), 1,20 (s, 3H), 1,15 (dt, J=8,6, 4,4 Hz, 1H), 1,09-1,12 (m, 1H), 1,02-1,09 (m, 7H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

10

15

EJEMPLO 167. Preparación de ácido 4-(N-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-carboxifenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)metil)sulfamoil)benzoico.



20

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

25

A una solución de 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aminometil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo (25 mg, 0,042 mmol) en DCM (2 ml) se agregó ácido 4-(clorosulfonyl)benzoico (9,19 mg, 0,042 mmol) y DIPEA (7,28 μl, 0,042 mmol). La mezcla resultante se agitó por 48 h a TA. La mezcla se diluyó con 7 ml de NaHCO₃ saturado y se extrajo con diclorometano (3 x 7 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄. El agente de secado se removió por filtración y lo filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

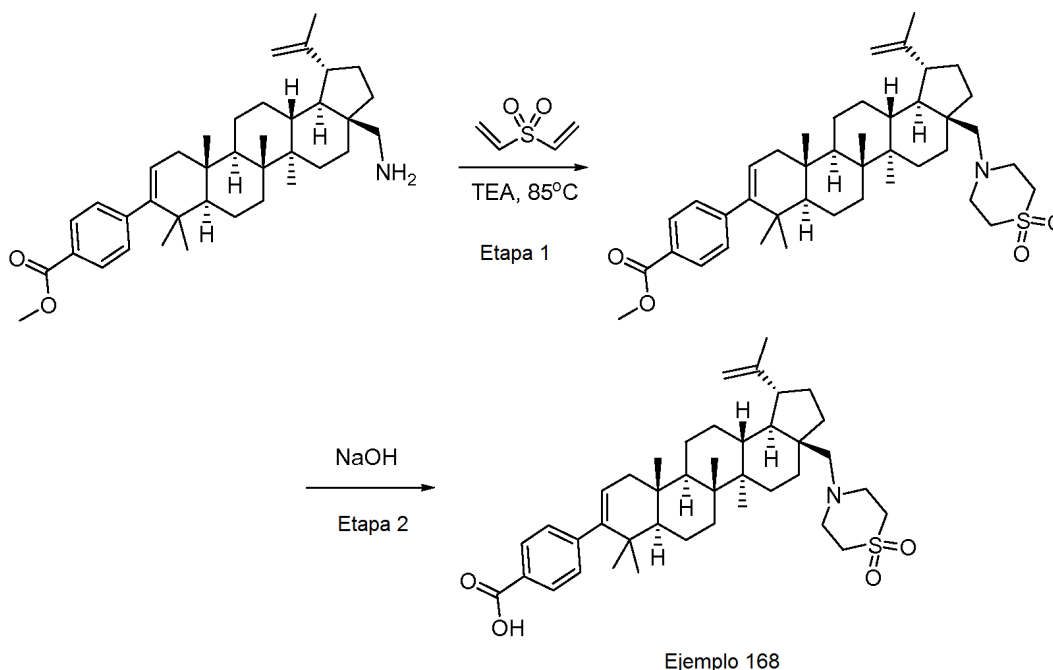
30

Etapa 2: Desprotección de ácido benzoico

Ácido 4-(N-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(*tert*-butoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-penta metil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a] crisen-3a-il)metil)sulfamoil)benzoico (10 mg, 0,013 mmol) de la Etapa 1 se disolvió en dioxano (1 ml) y MeOH (5 ml) se agregó hidróxido de sodio (10,20 mg, 0,255 mmol) (polvo) seguido por 5 gotas de agua. La suspensión resultante se agitó a 70 °C por 6 h. Después de que la reacción se completó, todo el material volátil se removió *in vacuo*. El residuo se re-disolvió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar ácido 4-(N-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-carboxifenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)metil)sulfamoil)benzoico como un sólido blanco (1,8 mg, 18,4 %). CLEM: m/e 728,2 (MH⁺), 2,11 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,24 (m, J=8,5 Hz, 2H), 8,01 (m, J=8,5 Hz, 2H), 7,94 (m, J=8,3 Hz, 2H), 7,24 (m, J=8,3 Hz, 2H), 5,31 (d, J=4,3 Hz, 1H), 4,70 (d, J=2,3 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,05 (s, 1H), 2,62 (d, J=13,1 Hz, 1H), 2,37 (s a., 1H), 2,11 (m, 1H), 1,76-2,01 (m, 4H), 1,65-1,76 (m, 6H), 1,53-1,65 (m, 4H), 1,44 (s a., 5H), 1,31 (d, J=2,8 Hz, 6H), 1,03 (s, 6H), 1,01 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).

EJEMPLO 168. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)metil)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

20



Etapa 1. Adición Michael doble en serie

A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aminometil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (120 mg, 0,215 mmol) en dioxano (0,5 ml) y etanol (0,5 ml) se agregó TEA (0,09 ml, 0,645 mmol) y vinilsulfonileno (50,8 mg, 0,430 mmol), la mezcla de reacción se calentó a 85 °C por 3 h. El solvente se removió *in vacuo*, y el sólido crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: m/e 676,6 (MH⁺), 3,28 min (método 3).

30

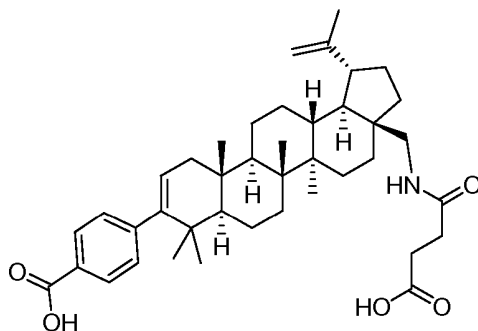
Etapa 2. Hidrólisis de éster metílico

A la solución de el material crudo de la Etapa 1 (88 mg, 0,130 mmol) en dioxano (1,5 ml) se agregó una solución de hidróxido de sodio (0,5 ml, 1 N, 0,500 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 55 °C por 4 h. El solvente se removió *in vacuo*, el sólido resultante se purificó por HPLC preparativa para proporcionar ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)metil)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a]crisen-9-il)benzoico como un sólido blanco (30 mg, 33,1 %). CLEM: m/e 662,5 (MH⁺), 2,98 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,94 (m, J=8,3 Hz, 2H), 7,23 (m, J=8,3 Hz, 2H), 5,24-5,39 (m, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,64 (s a., 4H),

40

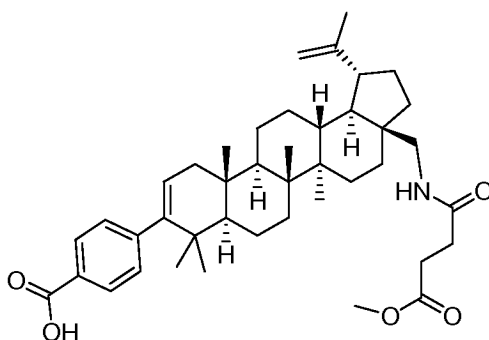
3,42 (s a., 4H), 3,17-3,25 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,08-2,23 (m, 1H), 1,94 (s a., 2H), 1,74 (s, 6H), 1,61 (s a., 2H), 1,55 (s a., 6H), 1,21-1,41 (m, 6H), 1,15-1,21 (m, 4H), 1,07-1,15 (m, 4H), 1,05 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).

- 5 EJEMPLO 169. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-carboxipropanamido)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13, 13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



- 10 A una solución de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aminometil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (20 mg, 0,037 mmol) en DCM (2 ml) se agregó dihidrofuran-2,5-diona (1 1,04 mg, 0,1 10 mmol) seguido por DMAP (4,49 mg, 0,037 mmol) y DIPEA (6,42 µl, 0,037 mmol). La mezcla se agitó a TA por 18 h. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa. El producto se aisló como un sólido blanco (5 mg, 21,1 %). CLEM: m/e 644,5 (MH⁺), 2,80 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,94 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,16-7,34 (m, 2H), 5,32 (dd, J=6,4,1,6 Hz, 1H), 4,74 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,54 (d, J=13,6 Hz, 1H), 3,04 (d, J=13,8 Hz, 1H), 2,57-2,71 (m, 2H), 2,44-2,57 (m, 2H), 2,17 (dd, J=17,2, 6,4 Hz, 1H), 2,09 (dd, J=13,1,1,8 Hz, 1H), 1,85 (dd, J=12,2, 3,4 Hz, 2H), 1,65-1,82 (m, 8H), 1,61 (s a., 2H), 1,53 (d, J=10,5 Hz, 3H), 1,48 (d, J=2,0 Hz, 1H), 1,35-1,45 (m, 3H), 1,24-1,35 (m, 3H), 1,16-1,24 (m, 4H), 1,02-1,16 (m,8H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

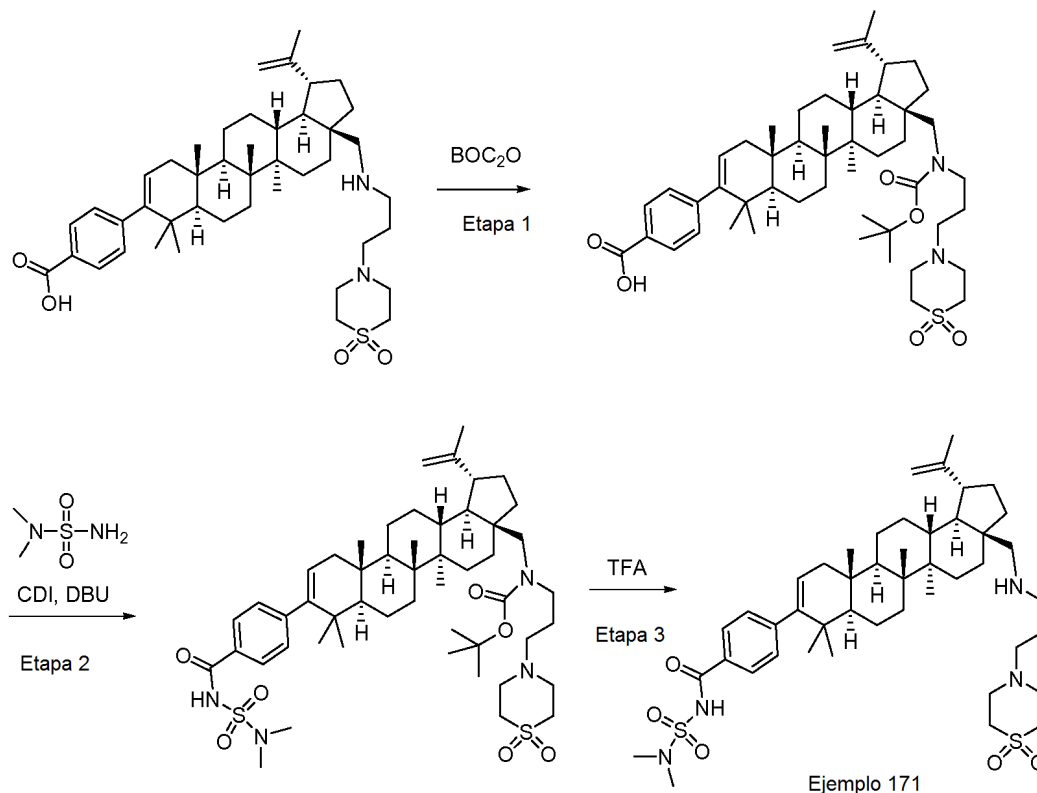
- 25 EJEMPLO 170. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((4-metoxi-4-oxobutanamido)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



- 30 A una solución de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-carboxipropanamido)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (20 mg, 0,037 mmol) en metanol (2 ml) se agregó TFA para formar una solución de TFA-metanol al 0,1 % en v/v. La mezcla se agitó a TA por 28 h. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa. El producto se aisló como un sólido blanco (1,1 mg, 4,55 %). CLEM: m/e 658,5 (MH⁺), 2,90 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,94 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,16-7,34 (m, 2H), 5,32 (dd, J=6,4,1,6 Hz, 1H), 4,74 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,54 (d, J=13,6 Hz, 1H), 3,04 (d, J=13,8 Hz, 1H), 2,57-2,71 (m, 2H), 2,44-2,57 (m, 2H), 2,17 (dd, J=17,2, 6,4 Hz, 1H), 2,09 (dd, J=13,1,1,8 Hz, 1H), 1,85 (dd, J=12,2, 3,4 Hz, 2H), 1,65-1,82 (m, 8H), 1,61 (s a., 2H), 1,53 (d, J=10,5 Hz, 3H), 1,48 (d, J=2,0 Hz, 1H), 1,35-1,45 (m, 3H), 1,24-1,35 (m, 3H), 1,16-1,24 (m, 4H), 1,02-1,16 (m,8H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

40

EJEMPLO 171. Preparación de N-(dimetilsulfamoil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((3-(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)propil)amino)metil)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzamida.



5

Etapa 1. Protección BOC de la amina secundaria

A una solución de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-((3-(1-dioxo-tiomorfolino)propilamino)metil)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (57 mg, 0,079 mmol) en DCM (2 ml) se agregó dicarbonato de di-*tert*-butilo (26,0 mg, 0,119 mmol) seguido por DMAP (9,68 mg, 0,079 mmol) y DIPEA (0,014 ml, 0,079 mmol). La mezcla se agitó a TA por 18 h. El solvente se removió *in vacuo*, y el sólido resultante se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: m/e 819,3 (MH^+), 2,65 min (método 3).

15

Etapa 2. Acoplamiento

A una solución del material de la Etapa 1 (57 mg, 0,070 mmol) en THF (2 ml) se agregó carbonil diimidazol (19,36 mg, 0,119 mmol). La mezcla se agitó a TA por 2 h. Se agregó *N,N*-dimetilsulfamida (24,11 mg, 0,199 mmol) seguido por DBU (0,030 ml, 0,199 mmol). La mezcla resultante se agitó por 12 h a TA. La reacción se apagó por HCl 1 N, y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 ml). Las capas orgánicas se recolectaron y secaron sobre sulfato de sodio. El material obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: m/e 925,6 (MH^+), 2,56 min (método 3).

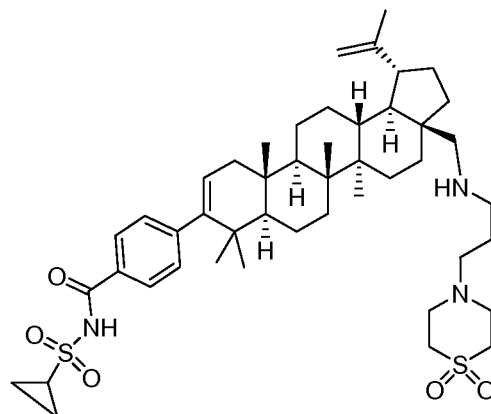
25

Etapa 3. Hidrólisis de De-BOC

A una solución del material de la Etapa 2 (5 mg, 0,0054 mmol) en DCM (5 ml) se agregó TFA (0,5 ml, 6,49 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en dioxano y MeOH y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar N-(dimetilsulfamoil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((3-(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)propil)amino)metil)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzamida como un sólido blanco (1,3 mg, 29,2 %). CLEM: m/e 825,5 (MH^+), 2,41 min (método 3). RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,81 (m, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,28 (m, $J=8,5$ Hz, 2H), 5,27-5,40 (m, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,23-3,31 (m, 1H), 3,13-3,23 (m, 6H), 3,09 (s a., 4H), 3,00 (s, 6H), 2,88 (s, 1H), 2,74 (t, $J=6,7$ Hz, 2H), 2,54 (s a., 1H), 2,17 (s, 1H), 1,96 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 1,76 (s, 8H), 1,54 (s a., 8H), 1,39 (d, $J=3,5$ Hz, 3H), 1,31 (s a., 4H), 1,17-1,23 (m, 4H), 1,11 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).

35

EJEMPLO 172. Preparación de benzamida, N-(ciclopropilsulfonyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((3-(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)propil)amino)metil)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzamida.



5

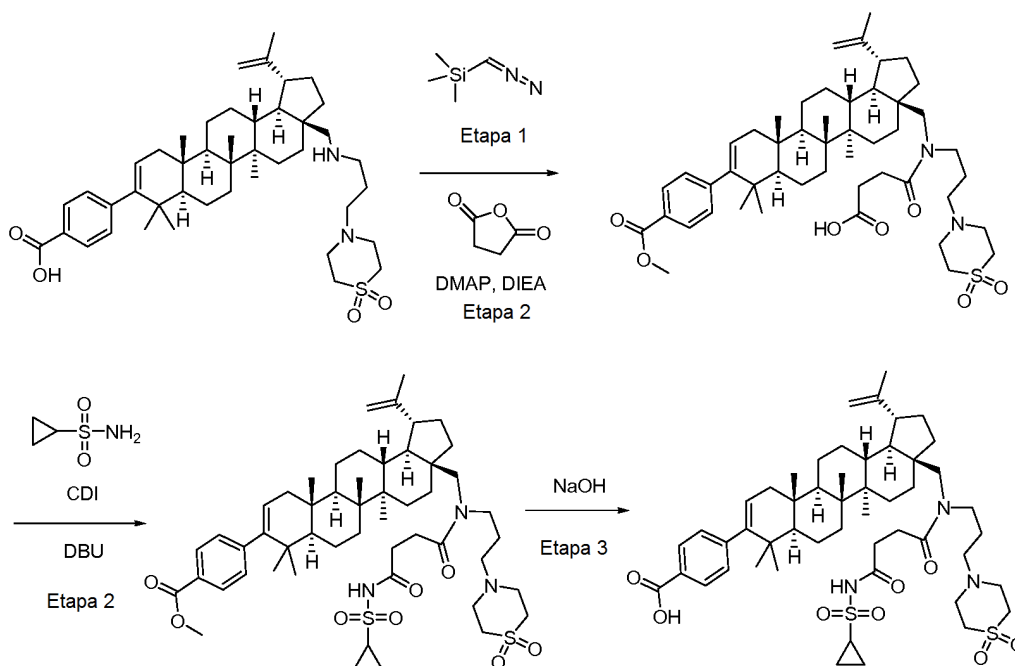
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de N-(dimetilsulfamoyl)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((3-(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)propil)amino)metil)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-

10 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzamida, ejemplo 181, usando ciclopropansulfonamida como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (32 mg, 68,5 %). CLEM: m/e 822,5 (MH⁺), 2,38 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,84 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 5,22-5,38 (m, 1H), 4,78 (d, J=1,5 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,49-3,65 (m, 4H), 3,36-3,46 (m, 4H), 3,19-3,31 (m, 3H), 3,14-3,19 (m, 1H), 3,11 (t, J=7,4 Hz, 2H), 2,89 (d, J=13,1 Hz, 1H), 2,53 (td, J=10,5, 5,6 Hz, 1H), 2,00-2,24 (m, 4H), 1,66-1,91 (m, 10H), 1,43-1,66 (m, 8H), 1,28-1,43 (m, 5H), 1,12-1,28 (m, 7H), 1,09 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

15

EJEMPLO 173. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((4-((ciclopropilsulfonyl)amino)-4-oxobutanoil)(3-(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)propil)amino)metil)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a, 11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

20



Ejemplo 173

Etapa 1. Formación de éster metílico

5 A una solución de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-((3-(1-dioxo-tiomorfolino)propilamino)metil)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (300 mg, 0,42 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) / MeOH (5 ml) se agregó (diazometil)trimetilsilano (2,053 ml, 4,11 mmol). La solución resultante se agitó a TA por 2 h bajo nitrógeno. La CL/EM no mostró SM restante. La mezcla de reacción se concentró para dar (100 %) el producto crudo. CLEM: m/e 733,3 (MH⁺), 2,52 min (método 2).

10 Etapa 2. Acilación

15 A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-((3-(1-dioxo-tiomorfolino)propilamino)metil)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo, (16 mg, 0,022 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) se agregó dihidrofuran-2,5-diona (3,28 mg, 0,033 mmol) seguido por DMAP (3,07 mg, 0,022 mmol) y DIPEA (0,01 ml, 0,065 mmol). La mezcla se agitó a TA por 18 h. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: m/e 833,3 (MH⁺), 2,45 min (método 3).

20 Etapa 3. Formación de sulfonamida

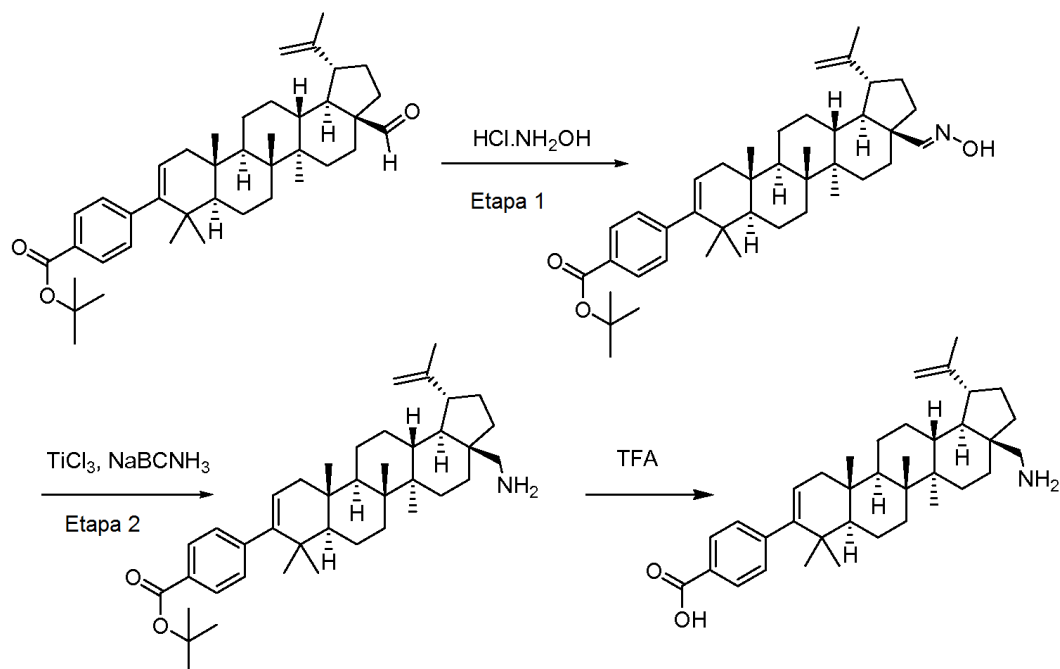
25 A una solución de material de la Etapa 2 (20 mg, 0,024 mmol) en THF (2 ml) se agregó CDI (4,67 mg, 0,029 mmol). La mezcla se agitó a TA por dos horas. A la solución resultante se agregó ciclopropanesulfonamida (5,82 mg, 0,048 mmol), seguido por DBU (7,24 µl, 0,048 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 6 h a TA. El solvente se removió bajo presión reducida, el residuo se redisolvió en CH₂Cl₂ y la solución se lavó con bicarbonato de sodio acuoso. La capa orgánica se recolectó y secó sobre sulfato de sodio. El material obtenido se usó en la siguiente etapa de saponificación sin purificación adicional. CLEM: m/e 936,6 (MH⁺), 2,60 min (método 3).

Etapa 4. Hidrólisis alcalina de éster metílico

30 A una solución de material de la Etapa 3 (18 mg, 0,019 mmol) en dioxano (1,5 ml) se agregó hidróxido de sodio (0,5 ml, 1 N, 500 mmol). La solución resultante se agitó a 63 °C por 12 h el solvente se removió *in vacuo* y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (8 mg, 42 %). CLEM: m/e 922,5 (MH⁺), 2,42 min (método 3), RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,94 (m, J=8,0 Hz, 2H), 7,24 (m, J=8,0 Hz, 2H), 5,33 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,84 (s a., 2H), 3,59-3,75 (m, 4H), 3,48-3,59 (m, 3H), 3,40-3,48 (m, 2H), 3,06-3,21 (m, 1H), 2,84-3,06 (m, 2H), 2,75-2,84 (m, 2H), 2,54-2,75 (m, 3H), 2,03-2,27 (m, 4H), 1,91 (d, J=16,6 Hz, 2H), 1,81 (s a., 2H), 1,65-1,79 (m, 6H), 1,52-1,65 (m, 5H), 1,48 (s a., 2H), 1,35-1,45 (m, 2H), 1,17-1,35 (m, 8H), 1,10-1,17 (m, 4H), 1,02-1,10 (m, 6H), 0,91-1,02 (m, 6H).

40 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito previamente para la preparación del intermediario 3, usando el intermediario de cetona B2 como material de partida (29 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,65 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,05-1,12 (m, 1H), 1,14 (s, 6H), 1,16-1,28 (m, 3H), 1,28-1,42 (m, 2H), 1,42-1,54 (m, 2H), 1,57-1,65 (m, 2H), 1,68 (d, J=14,56 Hz, 2H), 1,73 (d, J=4,52 Hz, 1H), 1,78-1,84 (m, 2H), 1,86 (dd, J=5,90, 4,14 Hz, 1H), 1,90-1,97 (m, 1H), 1,98-2,04 (m, 1H), 2,12 (dd, J=17,07, 6,78 Hz, 1H), 2,93 (dd, J=13,93, 4,14 Hz, 1H), 5,03-5,14 (m, 3H), 5,33 (t, J=3,51 Hz, 1H), 5,58 (dd, J=6,78, 2,01 Hz, 1H), 7,34-7,38 (m, 5H); RMN ¹⁹F (376,46 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm -74,84.

Ejemplo 174. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aminometil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico



5

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

10

A una suspensión de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-formil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo (200 mg, 0,334 mmol) en EtOH (20 ml) se agregó clorhidrato de hidroxilamina (186 mg, 2,67 mmol) y carbonato de potasio (369 mg, 2,67 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La CL/EM mostró la masa del producto esperado. La mezcla se diluyó con 7 ml de NaHCO₃ saturado y se extrajo con diclorometano (3 x 7 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄. El agente de secado se removió por filtración y lo filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo como una espuma blancuzca (~100 %) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: m/e 614,53 (MH⁺), 3,82 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,90 (2H, m, J=8,3 Hz), 7,60 (1H, s), 7,19 (2H, m, J=8,3 Hz), 5,23-5,35 (1H, m), 4,76 (1H, d, J=1,8 Hz), 4,64 (1H, s), 2,56 (1H, td, J=11,0, 5,4 Hz), 2,05-2,19 (1H, m), 1,92-2,05 (2H, m), 1,83-1,92 (2H, m), 1,64-1,82 (7H, m), 1,58-1,64 (9H, m), 1,38-1,57 (9H, m), 1,22-1,31 (2H, m), 1,10-1,20 (2H, m), 1,07 (3H, s), 1,04 (3H, s), 0,97-1,01 (3H, m), 0,85-0,97 (6H, m)

15

20

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

25

Al producto crudo del anterior que contienen 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((hidroxiimino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo (100 mg, 0,163 mmol) en un matraz en forma de pera de 100 ml se agregó EtOH (12 ml) para formar una solución clara. A esta se agregó exceso de NH₄Cl (400 mg, 5,19 mmol) y cianoborohidruro de sodio (300 mg, 4,77 mmol). La mezcla se agitó en un baño de hielo hasta enfriarse. A esta suspensión se agregó cloruro de titanio(III) (4 ml, 0,163 mmol) 20 % de solución. La mezcla resultante se cubrió con manto con nitrógeno. El baño de hielo se removió y la agitación se continuó a TA por una hora. La CLEM mostró que la reacción se completó. En este punto, la mezcla fue verduzca-azul-púrpura. Una solución de hidróxido de sodio (3 ml, 10 N en 25 ml de agua) se agregó en la mezcla de reacción, junto con cloruro de metileno (30 ml).

30

35

La mezcla se agitó vigorosamente hasta que la fase azul oscuro estuvo flotando en la parte superior de la fase orgánica. La mezcla se filtró a través de un obturador de papel para proporcionar un filtrado claro. El filtrado de dos fases se probó por pH de la fase superior (pH), y se tomó la CLEM de la fase inferior. La capa orgánica se recolectó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre NaSO₄

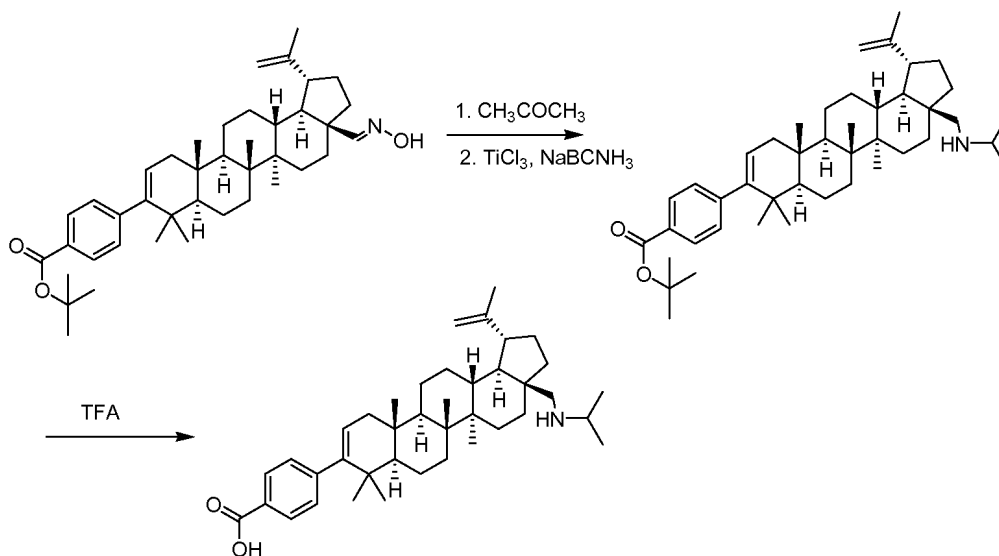
40

para proporcionar un sólido blancuzco (95mg, 97,0 %) el cual se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa). CLEM: m/e 600,58 (MH⁺), 3,03 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,90 (2H, m, J=8,3 Hz), 7,19 (2H, m, J=8,3 Hz), 5,29 (1H, dd, J=6,2,1,6 Hz), 4,71 (1H, d, J=2,3 Hz), 4,61 (1H, s), 2,89 (1H, d, J=12,8 Hz), 2,44 (1H, td, J=11,0, 5,7 Hz), 2,36 (1H, d, J=13,3 Hz), 2,11 (1H, dd, J=17,1, 6,5 Hz), 1,75-1,99 (2H, m), 1,71 (5H, s), 1,57-1,70 (9H, m), 1,36-1,57 (9H, m), 1,18-1,32 (5H, m), 1,06-1,18 (6H, m), 1,01-1,06 (3H, m), 1,00 (3H, s), 0,90-0,97 (6H, m).

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

A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aminometil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo (15 mg, 0,025 mmol) en DCM (4 ml) se agregó TFA (0,4 ml, 5,19 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El color de la solución se volvió rosada. Después de 6H, el solvente se removió *in vacuo* y lo crudo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca (12 mg, 80 %). CLEM: m/e 544,49 (MH⁺), 2,60 min (método 3). RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,94 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,24 (2H, d, J=8,5 Hz), 5,32 (1H, dd, J=6,3,1,7 Hz), 4,77 (1H, d, J=1,8 Hz), 4,66 (1H, s), 3,10-3,24 (1H, m), 2,73-2,84 (1H, m), 2,50 (1H, td, J=10,6, 5,6 Hz), 2,17 (1H, dd, J=17,1, 6,4 Hz), 1,98-2,11 (1H, m), 1,67-1,89 (8H, m), 1,54-1,66 (3H, m), 1,44-1,56 (5H, m), 1,33-1,45 (2H, m), 1,27-1,34 (3H, m), 1,23-1,28 (1H, m), 1,15-1,24 (4H, m), 1,11 (3H, s), 1,06 (3H, s), 0,92-1,02 (6H, m).

Ejemplo 175. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((isopropilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico

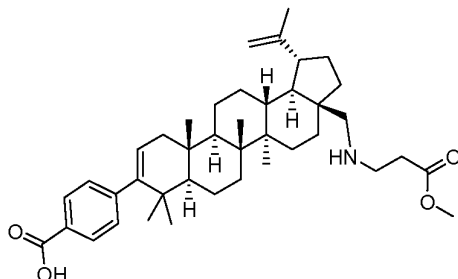


Durante la purificación en cromatografía de gel de sílice de 4-((1R,3aS, 5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((E)-(hidroxiimino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo, se usó acetona. Como un resultado, se formó una pequeña cantidad de la aldimina acetona correspondiente. Este compuesto se trató con TiCl₃, NaBCNH₃ como se describe anteriormente para proporcionar (4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11 aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((isopropilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo). CLEM: m/e 642,69 (M+H)⁺, 2,611 min (método 9 Inicio % de B = 75 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,90 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,19 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,30 (dd, J=6,3,1,8 Hz, 1H), 4,72 (d, J=2,3 Hz, 1H), 4,61 (dd, J=2,1,1,4 Hz, 1H), 2,82-2,75 (m, J=12,8 Hz, 1H), 2,79-2,71 (m, 1H), 2,79-2,71 (m, 1H), 2,48 (td, J=11,0, 5,8 Hz, 1H), 2,21 (d, J=11,5 Hz, 1H), 2,12 (dd, J=17,2, 6,4 Hz, 1H), 2,02-1,75 (m, 5H), 1,75-1,63 (m, 7H), 1,72 (s, 3H), 1,61 (s, 9H), 1,60-1,53 (m, 3H), 1,51-1,35 (m, 6H), 1,12 (s, 3H), 1,11 (d, J=6,3 Hz, 3H), 1,10 (d, J=6,3 Hz, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,94 (s, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CLOROFORMO-d) δ 165,6, 159,8, 150,3, 147,9, 145,9, 129,55, 129,37, 128,0, 123,6, 109,2, 80,4, 52,4, 49,0, 48,6, 47,0, 42,3, 41,3, 40,4, 38,9, 37,1, 36,8, 35,9, 33,7, 33,1, 29,4, 29,1, 28,9, 27,9, 26,7, 24,9, 20,9, 20,7, 19,4, 18,9, 16,1, 15,3, 14,4.

El tratamiento subsecuente con TFA para remover el grupo protector como se describe anteriormente proporcionó el compuesto del título. CLEM: m/e 586,64 (M+H)⁺, 2,14 min (método 9). RMN ¹H parcial (400MHz, CLOROFORMO-d)

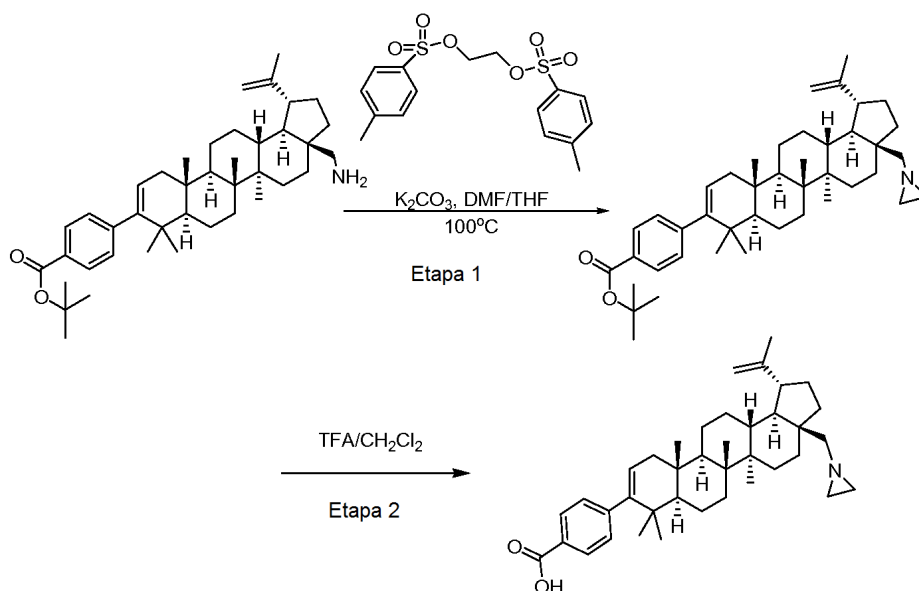
δ 7,99 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,23 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,35-5,28 (m, 1H), 4,73 (d, J=1,5 Hz, 1H), 4,66-4,62 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,95 (s, 6H).

5 Ejemplo 176. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-metoxi-3-oxopropilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico



10 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amina de C-28 usando 3-aminopropanoato de metilo como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (26 mg, 27,5 %). CLEM: m/e 630,3 (MH⁺), 2,39 min (método 9). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,00 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,24 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,31 (d, J=4,5 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,52-3,27 (m, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,81 (s a., 1H), 2,47-2,33 (m, 1H), 2,18-1,95 (m, 2H), 1,93-1,79 (m, 2H), 1,77-1,61 (m, 2H), 1,59-1,38 (m, 7H), 1,37-1,17 (m, 7H), 1,10 (s, 4H), 1,02 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,87-0,95 (s, 3H)

20 Ejemplo 177. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aziridin-1-ilmetil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico



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

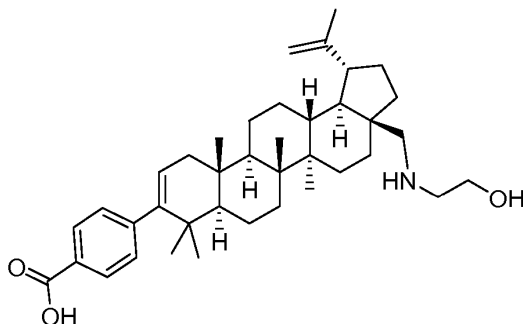
30 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aminometil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *terc*-butilo (200 mg, 0,667 mmol) se disolvió en DMF (10,00 ml) y THF (10,00 ml), se agregó etan-1,2-diil bis(4-metilbencensulfonato) (247 mg, 0,667 mmol), seguido por K₂CO₃ (184 mg, 1,333 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C hasta que no se detectó material de partida por CLEM. Se observó un M+1=626,7 por LC-MS. La mezcla de reacción se redisolvió en CH₂Cl₂ (100 ml), se lavó por agua (2 x 50 ml) y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo resultante se purificó por cromatografía de gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo/hexanos. Se obtuvo una espuma blanca (130 mg, 65 %) CLEM: m/e 426,7 (MH⁺),

4,393 min (método 8). RMN ¹H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,90 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,24-7,11 (m, 2H), 5,30 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,70 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,60 (dd, J=2,3,1,3 Hz, 1H), 2,56 (d, J=21,1 Hz, 1H), 2,44-2,33 (m, 1H), 2,26-2,05 (m, 3H), 2,04-1,89 (m, 1H), 1,86 (d, J=12,0 Hz, 1H), 1,82-1,58 (m, 18H), 1,56-1,37 (m, 7H), 1,35-1,21 (m, 6H), 1,19-1,06 (m, 6H), 1,03 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,93 (m, 6H).

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

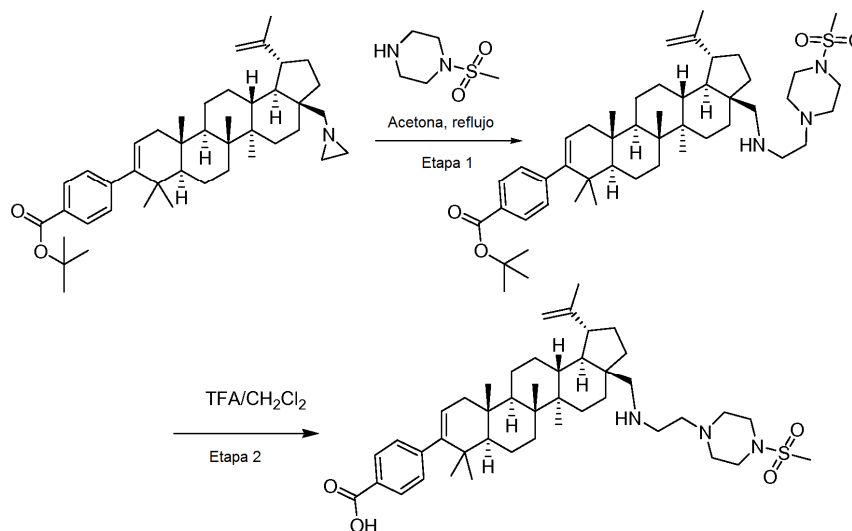
10 A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aziridin-1-ilmetil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo (62 mg, 0,099 mmol) en DCM (4 ml) se agregó TFA (0,4 ml, 5,19 mmol). La mezcla se agitó a TA por 6 h. Los solventes se removieron *in vacuo* y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca (15 mg, 26,6 %) CLEM: m/e 570,36 (MH⁺), 2,363 min (método 9). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,02-7,84 (m, 2H), 7,24 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,33 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,28-3,14 (m, 1H), 2,93-2,72 (m, 1H), 2,59-2,41 (m, 1H), 2,24-1,95 (m, 2H), 1,92-1,68 (m, 12H), 1,56 (s a., 8H), 1,31 (m, 5H), 1,19 (m, 5H) 1,10 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).

20 Ejemplo 178. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-hidroxiethylamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico



25 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aziridin-1-ilmetil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6, 7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico usando 2-bromoetanol como el reactivo de alquilación en la Etapa 1. El producto se aisló como un sólido blanco (21,9 mg, 79,9 %). CLEM: m/e 588,9 (MH⁺), 2,373 min (método 9). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,88 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,23 (d, J=8,2 Hz, 2H), 5,25 (d, J=4,9 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,14 (s a., 1H), 3,08 (m, 2H), 2,80-2,68 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,12-1,94 (m, 2H), 1,93-1,79 (m, 2H), 1,74-1,58 (m, 8H), 1,57-1,29 (m, 8H), 1,28-1,13 (m, 4H), 1,08 (s, 4H) 1,00 (3H, s), 0,96 (3H, s), 0,91 (6H, s).

Ejemplo 179. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)etilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico



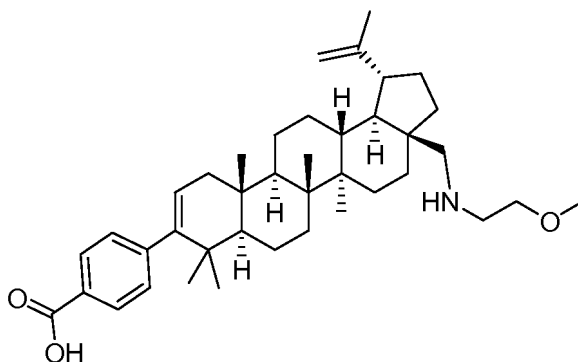
5 Etapa 1. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)etilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo

10 Una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aziridin-1-ilmetil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo (30 mg, 0,048 mmol) y 1-(4-(metilsulfonyl)piperazina (78,7 mg, 0,48 mmol) en acetona (5 ml) se calentó a reflujo en un tubo sellado por 18 h. El compuesto deseado se detectó por CLEM ($M+1=790,7$, 2,96 min, método 9).

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

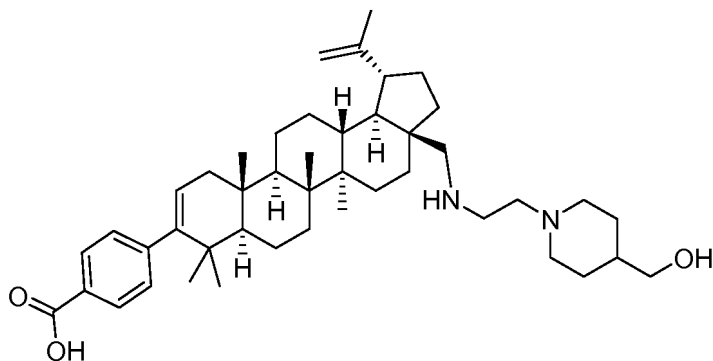
20 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aziridin-1-ilmetil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, etapa 2. El producto se aisló como un sólido blanco (48 mg, 47,5 %). CLEM: m/e 734,5 (MH^+), 2,35 min (método 9). RMN 1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ 7,95 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 5,36-5,27 (m, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,56-3,42 (m, 6H), 3,30 (m, 3H), 3,24-3,09 (m, 4H), 3,06-2,87 (m, 4H), 2,58-2,50 (m, 1H), 2,23-1,99 (m, 2H), 1,94-1,68 (m, 10H), 1,65-1,46 (m, 8H), 1,42-1,24 (m, 4H) 1,19 (m, 4H) 1,10 (3H, s), 1,06 (3H, s), 0,99 (3H, s), 0,97 (3H, s).

30 Ejemplo 180. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-metoxietilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b, 12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico



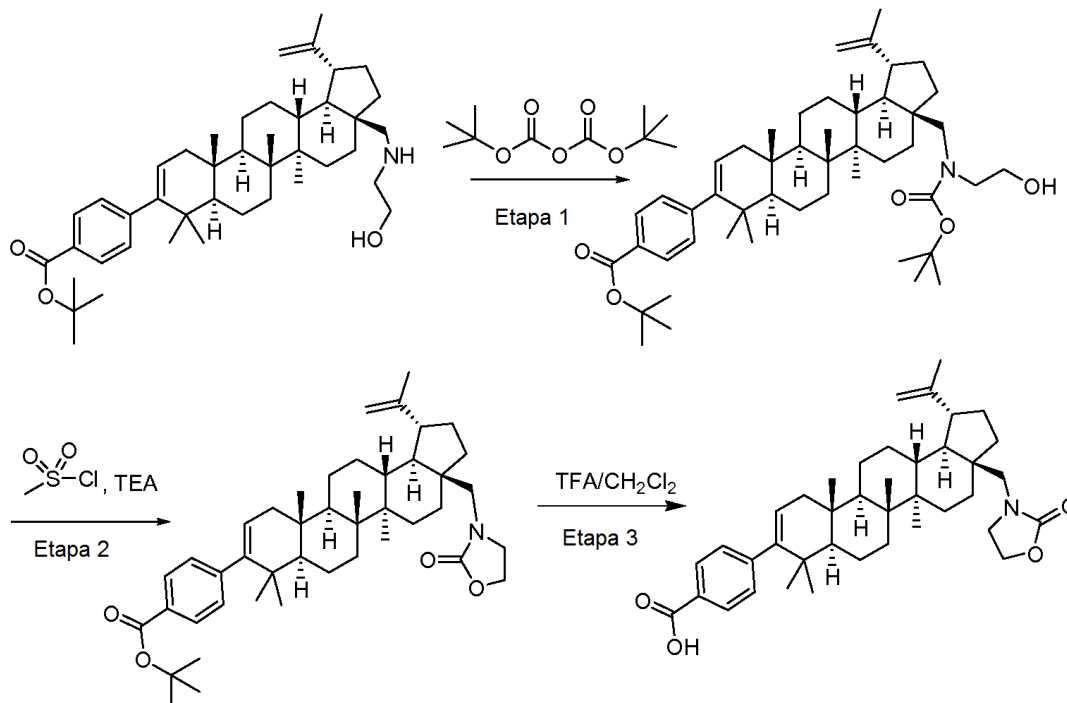
El compuesto del título se preparó a partir de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aziridin-1-ilmetil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)etilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, usando metanol como reactivo en la Etapa 1. El producto se aisló como un sólido blanco (1,6 mg, 5,2 %). CLEM: m/e 602,49 (MH⁺), 2,40 min (método 9). RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,85 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,12 (d, J=7,6 Hz, 2H), 5,29 (s, 1H), 4,79-4,76 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,67-3,64 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,21-3,15 (m, 3H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,19-2,10 (m, 1H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,79 (m, 8H), 1,57 (m, 8H), 1,40-1,24 (m, 7H), 1,18 (m, 4H), 1,09 (3H, s), 1,05 (3H, s), 0,97 (3H, s), 0,96 (3H, s).

Ejemplo 181. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)etilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico



El compuesto del título se preparó a partir de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aziridin-1-ilmetil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)etilamino)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, usando piperidin-4-ilmetanol como reactivo en la Etapa 1. El producto se aisló como un sólido blanco (5 mg, 16,7 %). CLEM: m/e 685,5 (MH⁺), 2,33 min (método 9). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,90 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J=8,0 Hz, 2H), 5,28 (d, J=4,5 Hz, 1H), 4,74 (s a., 1H), 4,63 (s a., 1H), 3,74-3,38 (m, 8H), 3,07 (s a., 2H), 2,98-2,85 (m, 2H), 2,48 (s a., 1H), 2,21-1,93 (m, 4H), 1,90-1,64 (m, 11H), 1,63-1,40 (m, 10H), 1,39-1,24 (m, 4H), 1,23-1,09 (m, 4H), 1,04 (m, 6H), 0,94 (m, 6H).

Ejemplo 182. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-oxooxazolidin-3-il)metil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico



5

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

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-hidroxi)etilamino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo (600 mg, 0,932 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml), se agregó BOC₂O (0,260 ml, 1,118 mmol) seguido por Base de Hunig (0,163 ml, 0,932 mmol) para formar una solución incolora que se agitó a 0 °C por 6 hrs. La CLEM indicó la formación del producto deseado (M+23= 767). El solvente se removió *in vacuo* y el sólido blanco resultante se usó como está en la siguiente etapa.

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

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((*tert*-butoxicarbonil(2-hidroxi)etil)amino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo (133 mg, 0,179 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (5 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó cloruro de metansulfonilo (30,7 mg, 0,268 mmol) seguido por TEA (0,050 ml, 0,357 mmol) y la mezcla se agitó por 18 h. El solvente se removió y el residuo resultante se purificó por cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (100 mg, 83,3 %). RMN ¹H (400MHZ, CLOROFORMO-d) δ 7,95-7,86 (m, J=8,3 Hz, 2H), 7,24-7,10 (m, J=8,3 Hz, 2H), 5,36-5,24 (m, 1H), 4,82-4,68 (m, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,39-4,26 (m, 2H), 3,75-3,59 (m, 2H), 3,46 (d, J=13,8 Hz, 1H), 3,10 (d, J=14,3 Hz, 1H), 2,58-2,39 (m, 1H), 2,24-2,04 (m, 2H), 1,98-1,69 (m, 8H), 1,69-1,58 (m, 12H), 1,57-1,39 (m, 8H), 1,36-1,22 (m, 4H), 1,21-1,07 (m, 5H), 1,07-0,97 (m, 6H), 0,97-0,80 (m, 6H).

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

El compuesto del título se preparó siguiendo la etapa 2 del procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aziridin-1-ilmetil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico. El producto se aisló como un sólido blanco (15 mg, 14,7 %). CLEM: m/e 614,5 (MH⁺), 2,47 min (método 8). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,02 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,24 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,32 (d, J=4,5 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,34 (t, J=7,9 Hz, 2H), 3,81-3,59 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,20-3,00 (m, 1H), 2,51 (td, J=11,2, 5,5 Hz, 1H), 2,26-2,06 (m, 2H), 1,97-1,66 (m, 10H), 1,50-1,22 (m, 10H), 1,15 (s, 4H), 1,06-0,83 (m, 13H).

Datos de Biología para los Ejemplos

- "μM" significa micromolar;
- "ml" significa mililitros;
- "μl" significa microlitros;
- "mg" significa miligramos;
- "μg" significa microgramos;

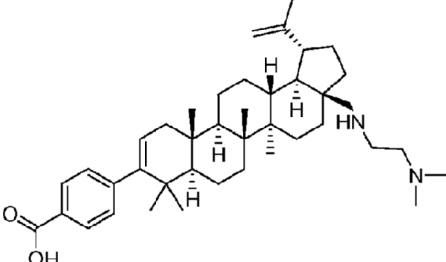
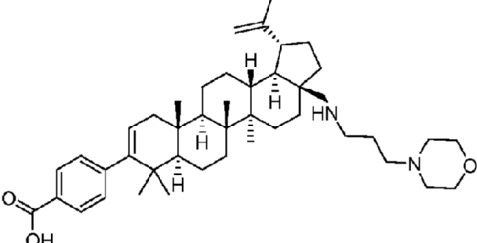
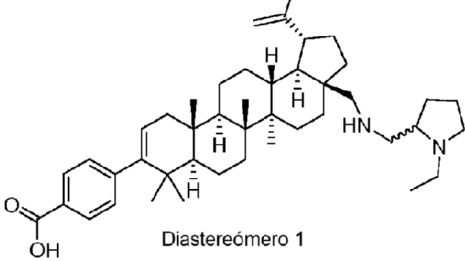
Los materiales y procedimientos experimentales usados para obtener los resultados reportados en las Tablas 1-2 son descritos abajo.

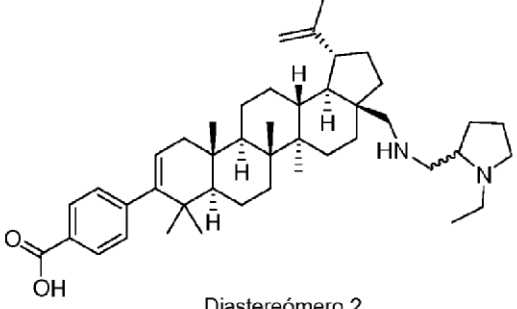
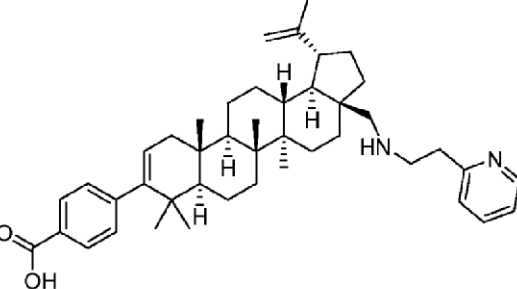
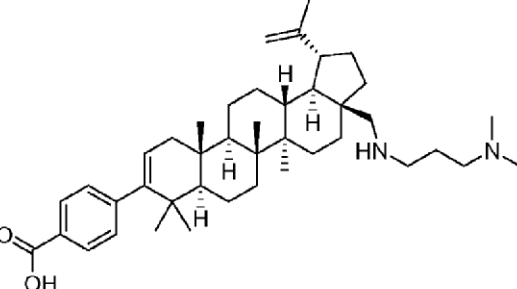
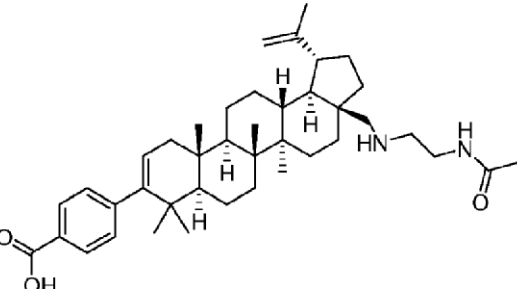
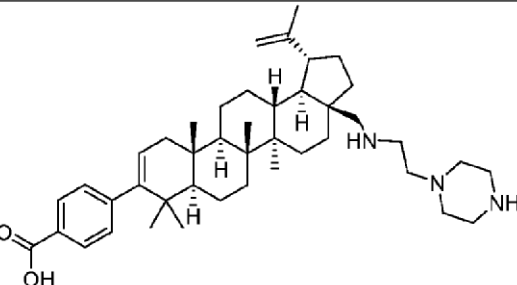
Ensayo de cultivo de células del VIH. Se obtuvieron células MT-2 y 293-T del Programa de Reactivo de Referencia e Investigación del VIH SIDA. Las células MT-2 se propagaron en medio RPM1 1640 suplementado con 10 % de suero bovino fetal inactivado por calor, 100 μg/ml de penicilina G y hasta 100 unidades/ml de estreptomina. Las células 293T se propagaron en medio DMEM suplementado con 10 % de suero bovino fetal inactivado por calor (FBS, por sus siglas en inglés), 100 unidades/ml de penicilina G y 100 μg/ml de estreptomina. El clon de ADN proviral de NL₄₋₃ se obtuvo del Programa de Reactivo de Referencia e Investigación del VIH SIDA. Un virus NL₄₋₃ recombinante, en el cual una sección del gen nef a partir de NL₄₋₃ se reemplazó con el gen de luciferasa Renilla, se usó como un virus de referencia. Además, el residuo Gap P373 se convirtió a P373S. Brevemente, el virus recombinante se preparó por transfección del clon proviral alterado de NL₄₋₃. Las transfecciones se realizaron en células 293T usando LipofectAMINA PLUS de Invitrogen (Carlsbad, CA), de conformidad con las instrucciones del fabricante. El virus se tituló en células MT-2 usando la actividad de la enzima luciferasa como un marcador. La luciferasa se cuantificó usando el kit de Luciferasa Dual de Promega (Madison, WI), con modificaciones al protocolo del fabricante. La solución de Lisis Pasiva diluida se pre-mezcló con el Reactivo de Ensayo de Luciferasa re-suspendido y el Sustrato Stop & Glo re-suspendido (relación 2:1:1). Cincuenta (50) μl de la mezcla se agregaron a cada una de las cavidades aspiradas en placas de ensayo y la actividad de luciferasa se midió inmediatamente en un Wallac TriLux (Perkin-Elmer). Las actividades antivirales de los inhibidores hacia los virus recombinantes se cuantificaron midiendo la actividad de luciferasa en células infectadas por 4-5 días con recombinantes NLRluc en la presencia de diluciones seriales del inhibidor. Los datos de EC₅₀ para los compuestos se muestran en la Tabla 2. La tabla 1 es la clave para los datos en la Tabla 2.

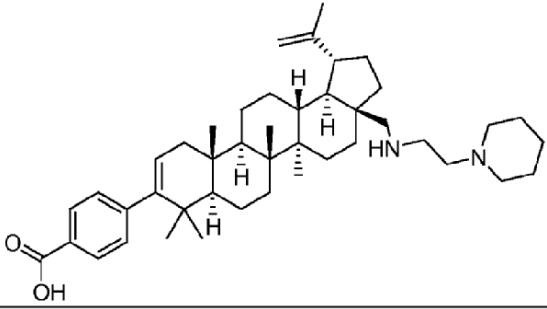
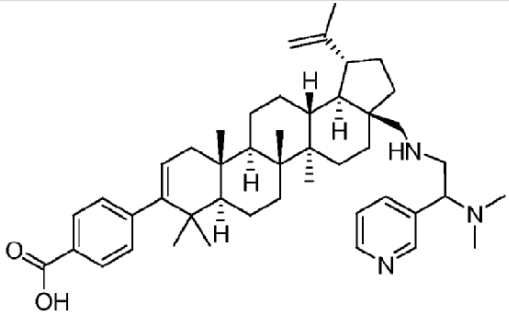
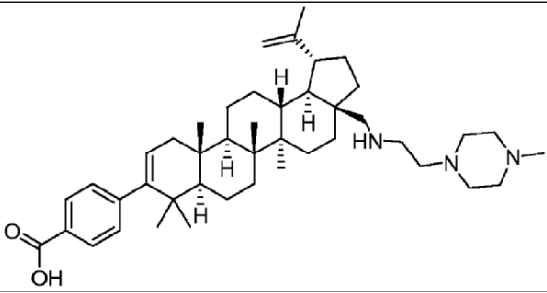
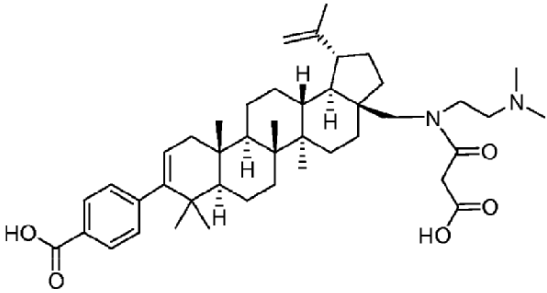
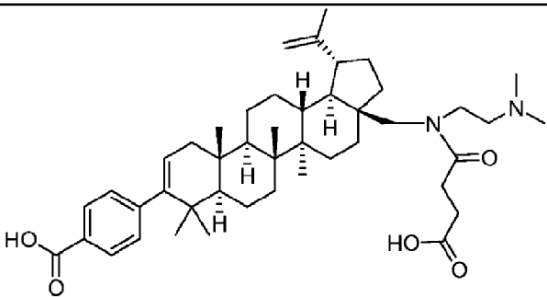
Tabla 1. Clave de Datos Biológicos para EC₅₀

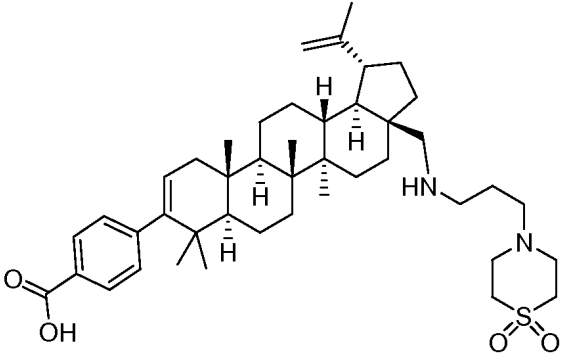
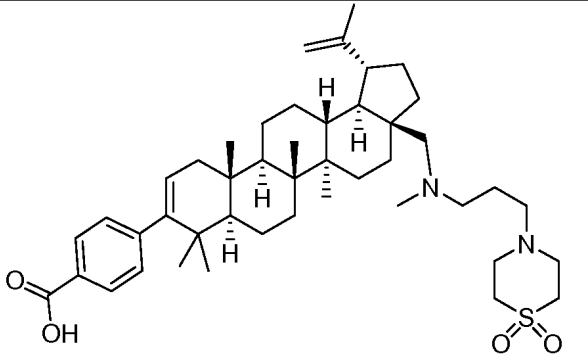
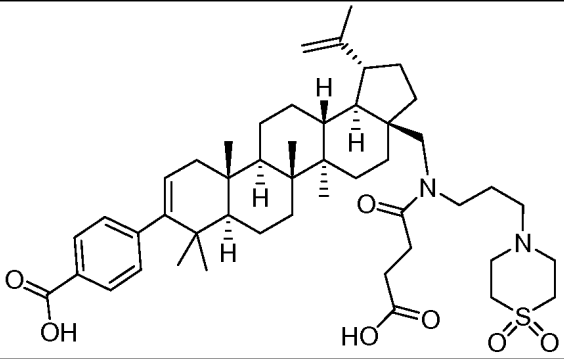
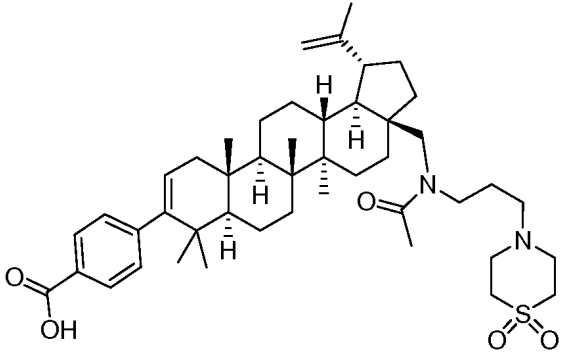
Compuestos con EC ₅₀ > 0,1 μm	Compuestos con EC ₅₀ < 0,1 μm
Grupo "B"	Grupo "A"

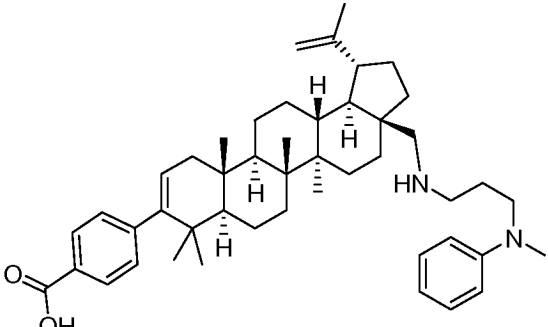
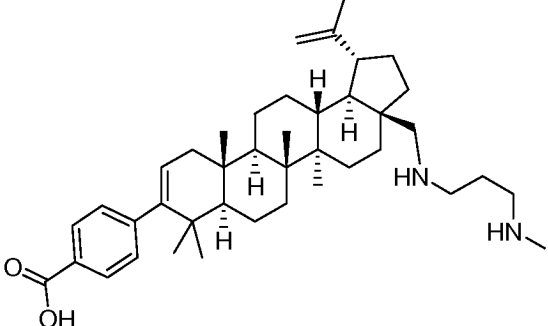
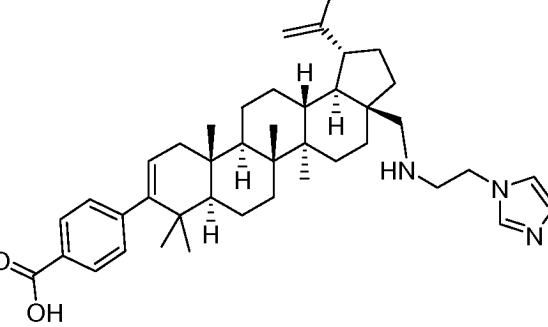
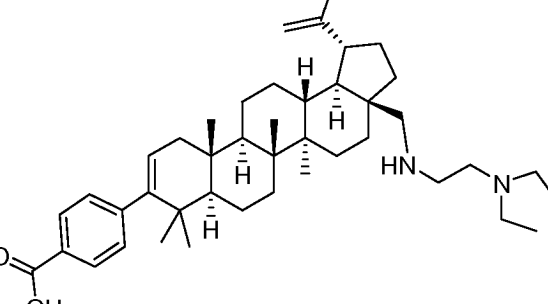
ES 2 552 512 T3

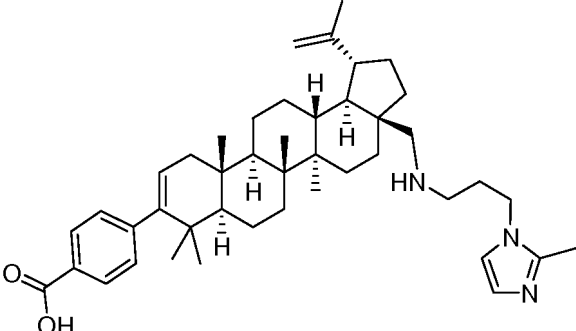
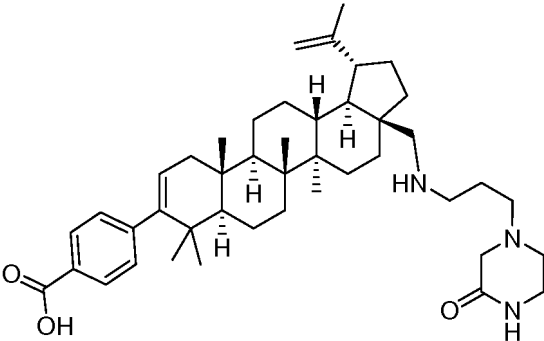
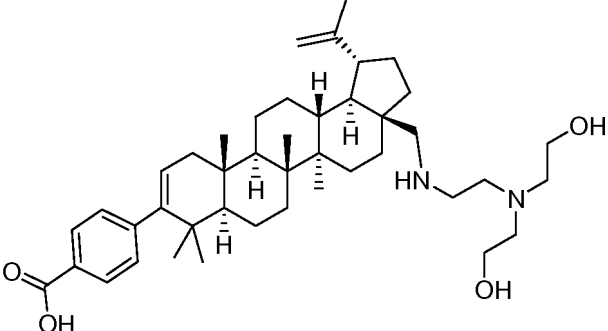
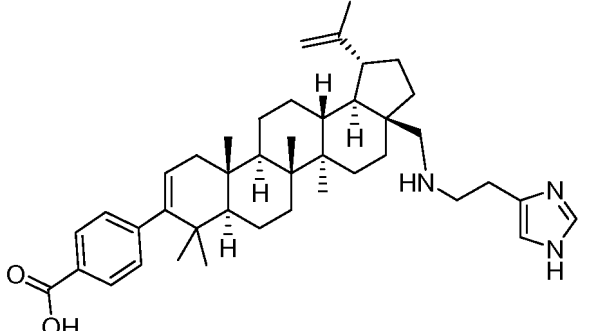
Ejemplo #	Estructura	EC ₅₀
1		A
2		A
3	 <p style="text-align: center;">Diastereómero 1</p>	0,03

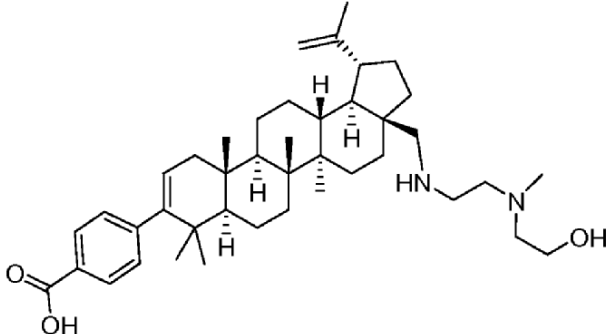
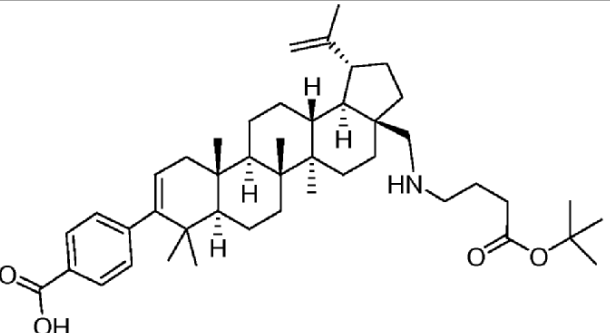
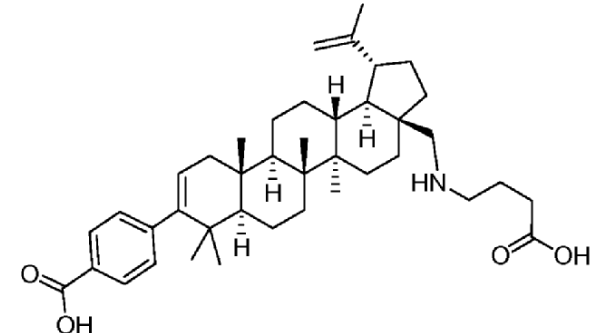
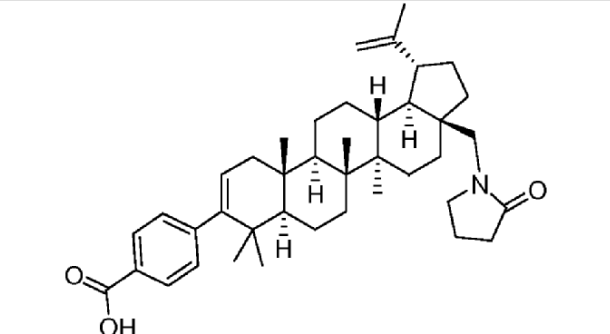
4	 <p style="text-align: center;">Diastereómero 2</p>	A
5		0,02
6		0,03
7		A
8		A

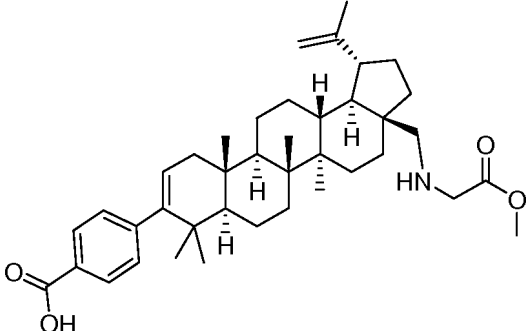
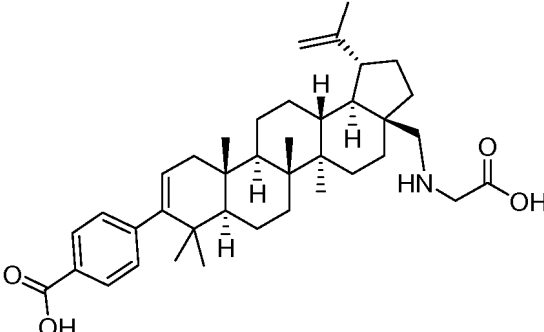
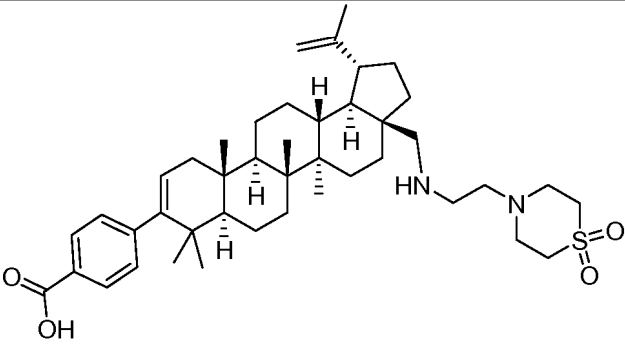
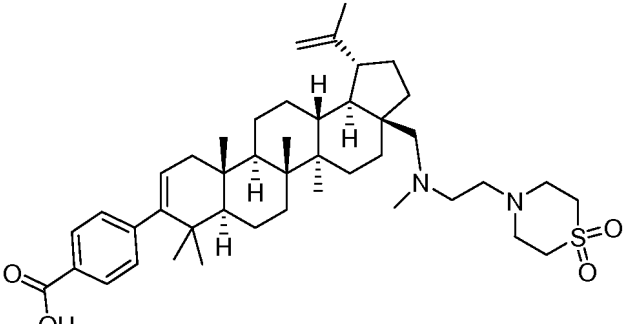
<p>9</p>		<p>A</p>
<p>10</p>		<p>0,004</p>
<p>11</p>		<p>A</p>
<p>12</p>		<p>A</p>
<p>13</p>		<p>A</p>

<p>14</p>		<p>A</p>
<p>15</p>		<p>A</p>
<p>16</p>		<p>A</p>
<p>17</p>		<p>A</p>

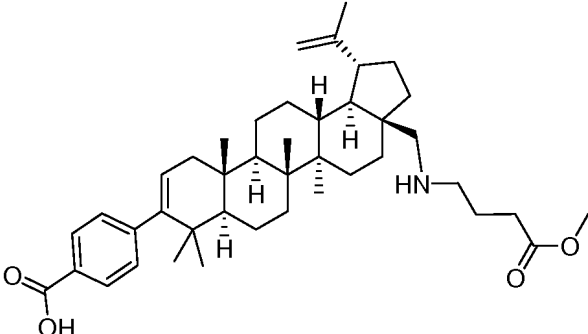
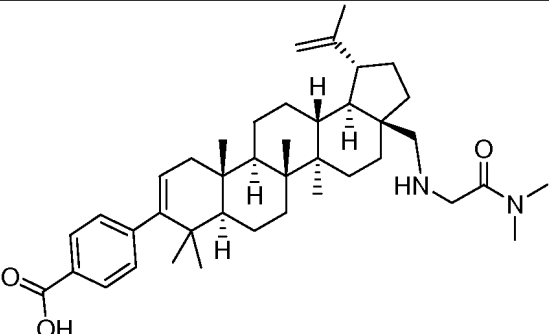
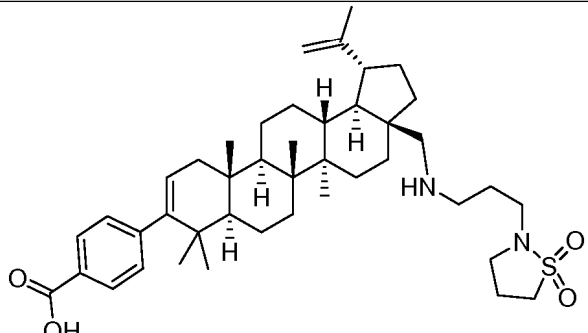
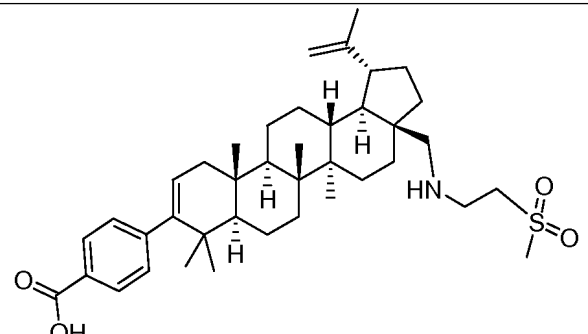
<p>18</p>		<p>A</p>
<p>19</p>		<p>A</p>
<p>20</p>		<p>A</p>
<p>21</p>		<p>A</p>

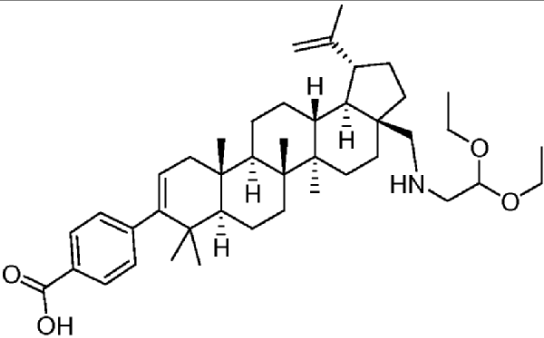
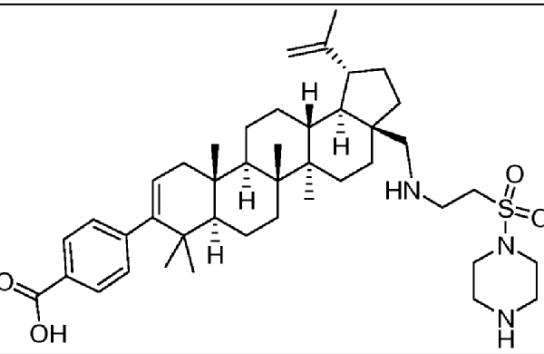
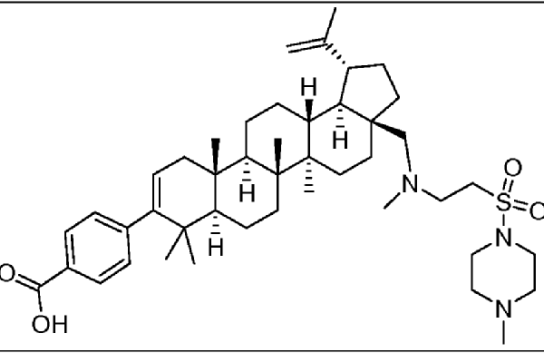
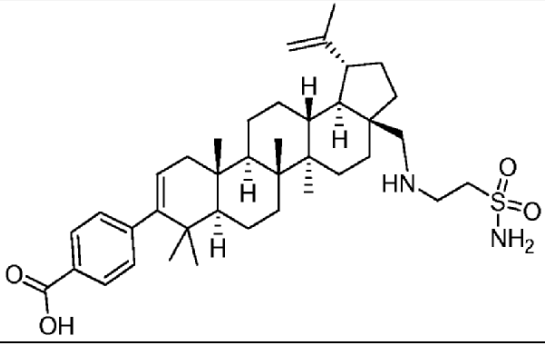
22	 <chem>CC1=CN=CN=C1CCN[C@@H]2[C@H]3[C@H]4[C@@H](C)C=C(C5=C4[C@@H](C)C[C@H]5C(=O)O)C[C@H]3[C@H]2C</chem>	A
23	 <chem>CC1=CN(C)CCN1[C@@H]2[C@H]3[C@H]4[C@@H](C)C=C(C5=C4[C@@H](C)C[C@H]5C(=O)O)C[C@H]3[C@H]2C</chem>	A
24	 <chem>CC1=CN(C)CCN1[C@@H]2[C@H]3[C@H]4[C@@H](C)C=C(C5=C4[C@@H](C)C[C@H]5C(=O)O)C[C@H]3[C@H]2C</chem>	A
25	 <chem>CC1=CN=CN=C1CCN[C@@H]2[C@H]3[C@H]4[C@@H](C)C=C(C5=C4[C@@H](C)C[C@H]5C(=O)O)C[C@H]3[C@H]2C</chem>	A

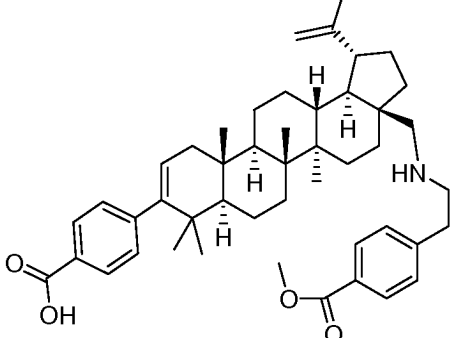
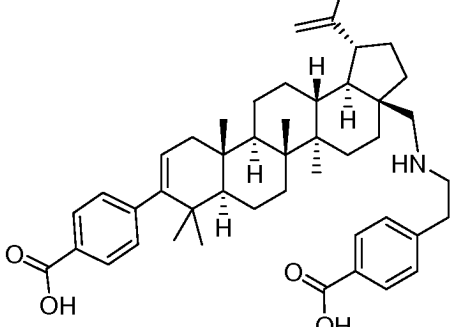
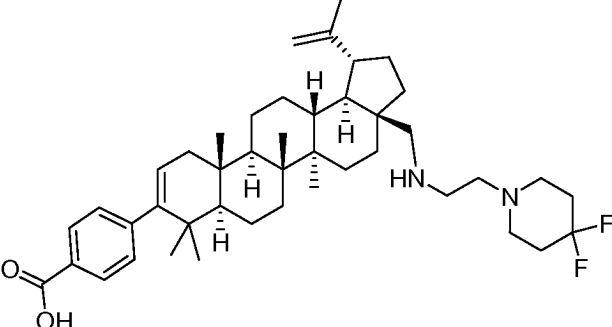
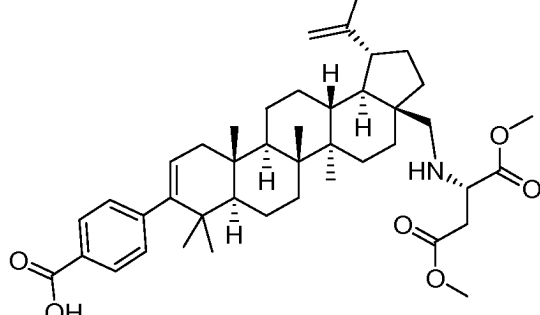
26		A
27		A
28		0,002
29		1,0

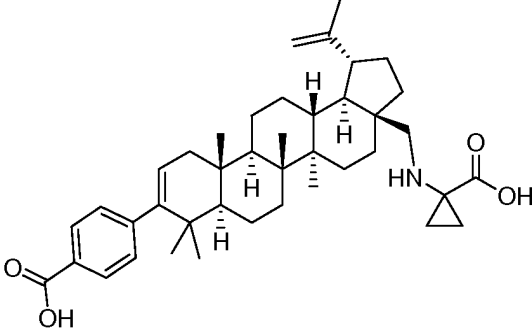
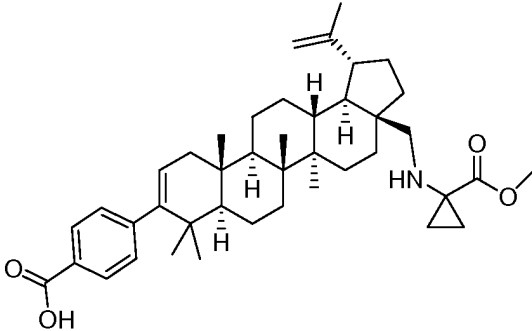
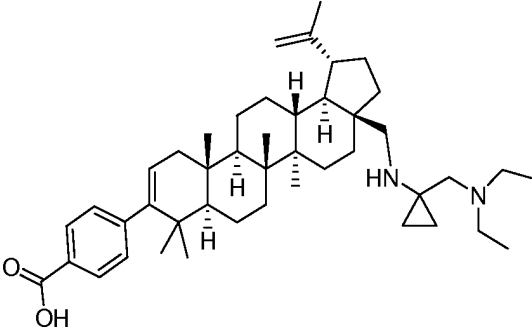
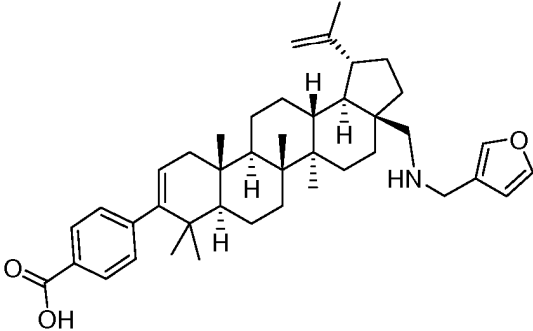
30		A
31		A
32		A
33		A

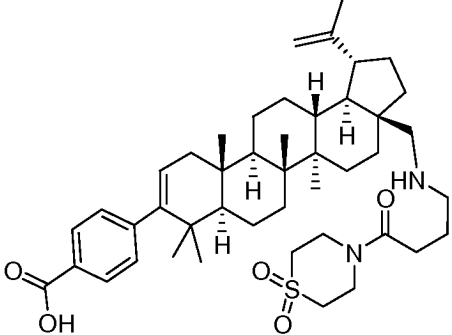
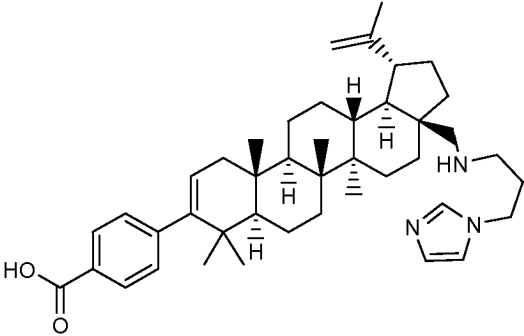
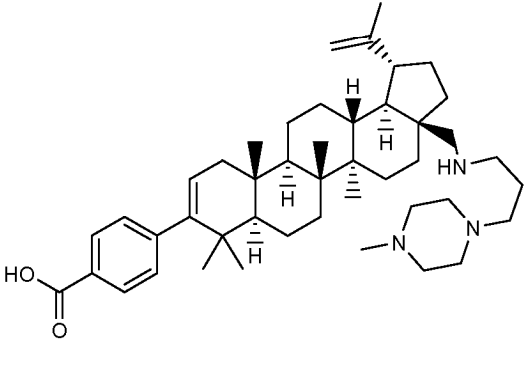
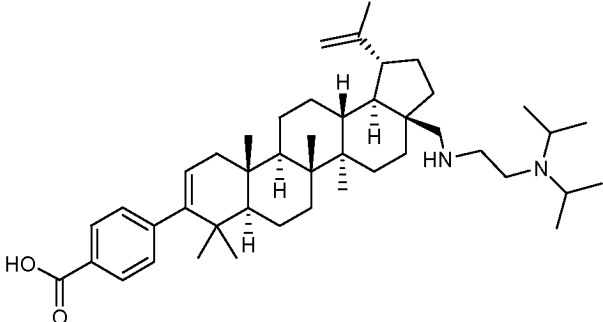
<p>34</p>		<p>A</p>
<p>35</p>		<p>A</p>
<p>36</p>		<p>A</p>
<p>37</p>		<p>A</p>

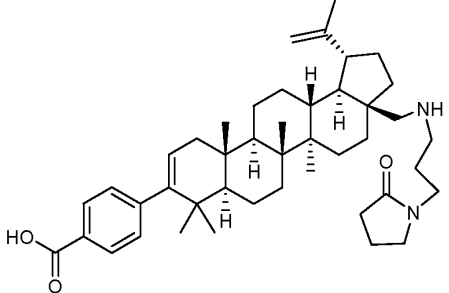
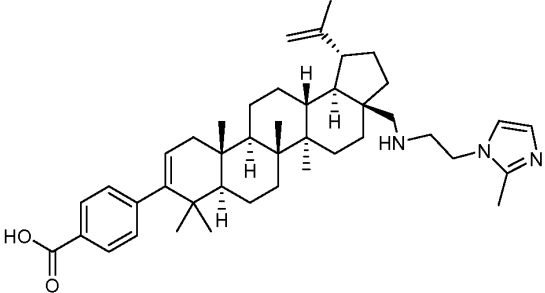
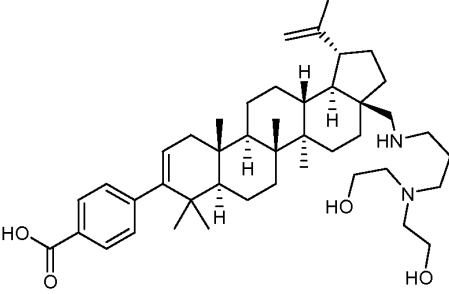
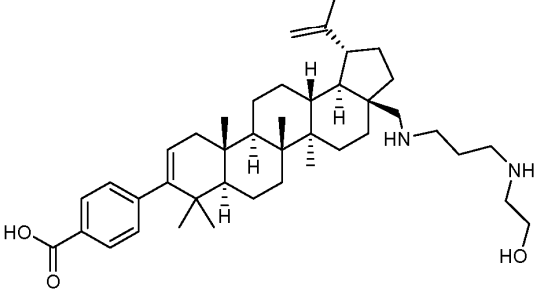
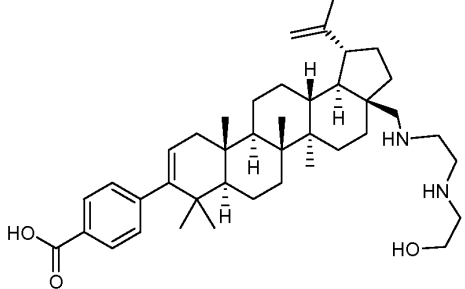
38	 <chem>CC1=C(C)C2=C(C1)C(=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C(=O)O)C4=CC(=C(C=C4)C5C(C)CCN5CCC(=O)OC)C</chem>	A
39	 <chem>CC1=C(C)C2=C(C1)C(=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C(=O)O)C4=CC(=C(C=C4)C5C(C)CCN5CCC(=O)N(C)C)C</chem>	A
40	 <chem>CC1=C(C)C2=C(C1)C(=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C(=O)O)C4=CC(=C(C=C4)C5C(C)CCN5CCCNC6=NS(=O)(=O)C6)C</chem>	A
41	 <chem>CC1=C(C)C2=C(C1)C(=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C(=O)O)C4=CC(=C(C=C4)C5C(C)CCN5CCCNC6=NS(=O)(=O)C6)C</chem>	A

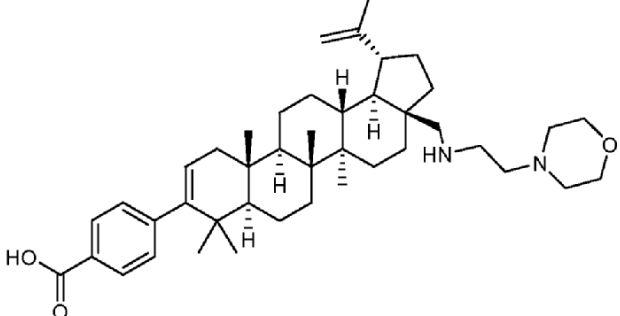
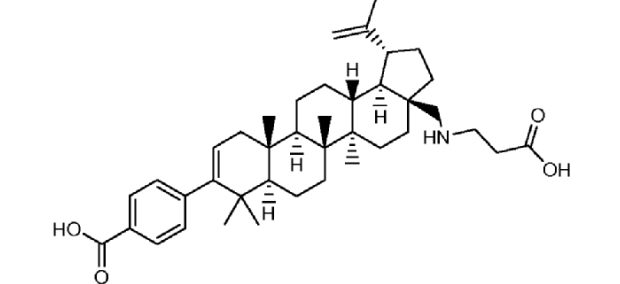
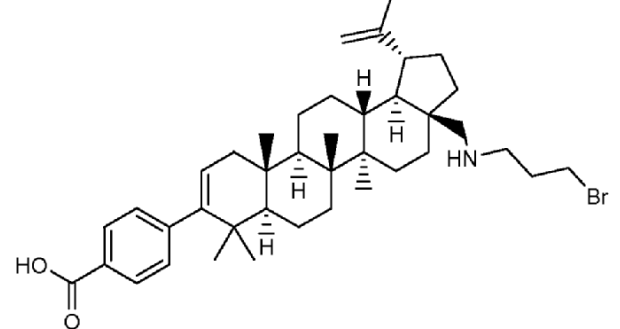
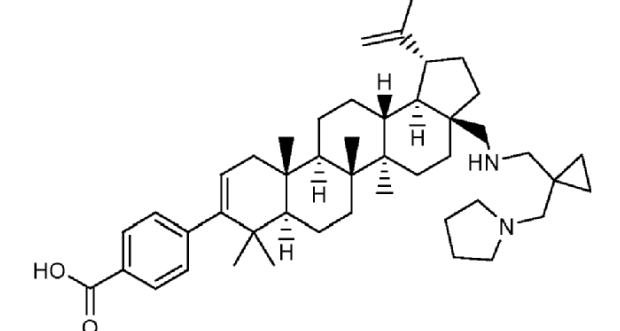
42		A
43		A
44		0,02
45		A

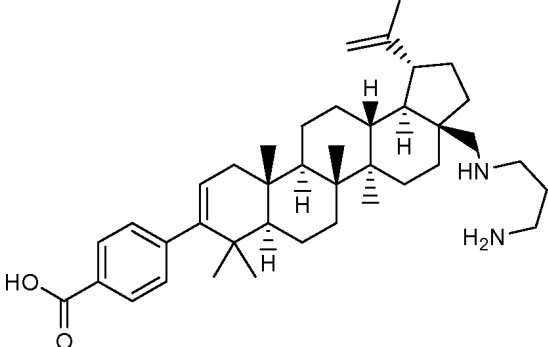
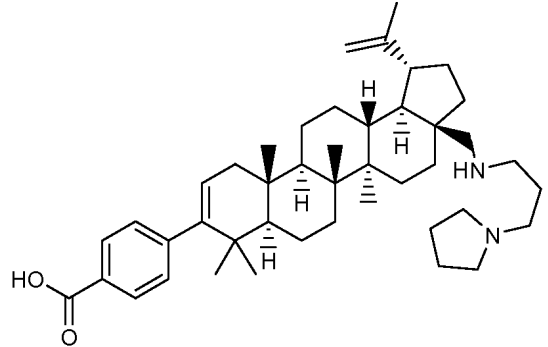
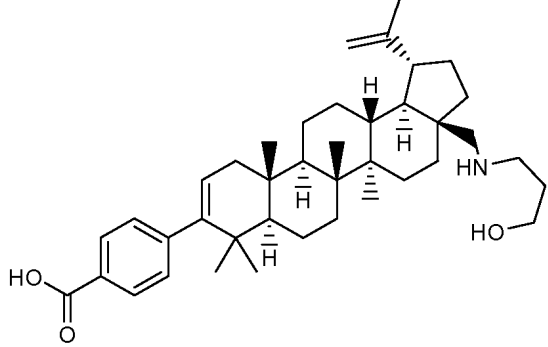
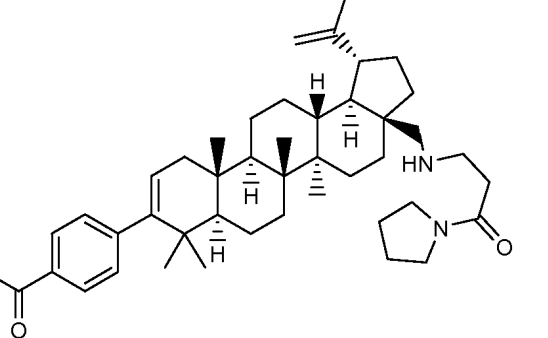
<p>46</p>		<p>A</p>
<p>47</p>		<p>A</p>
<p>48</p>		<p>A</p>
<p>49</p>		<p>A</p>

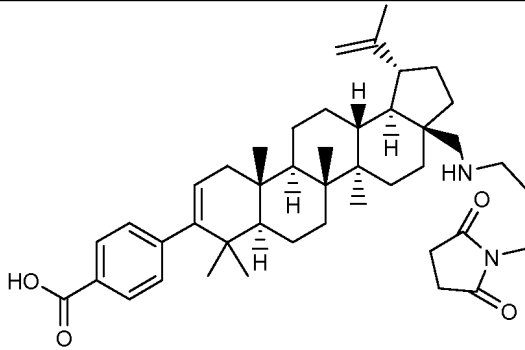
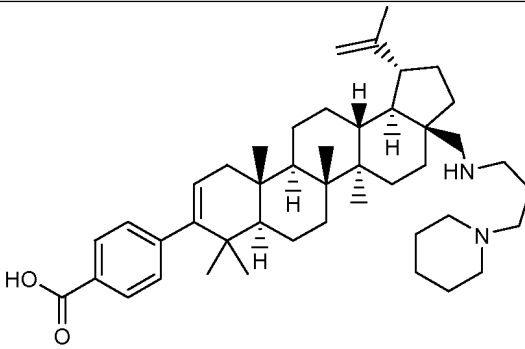
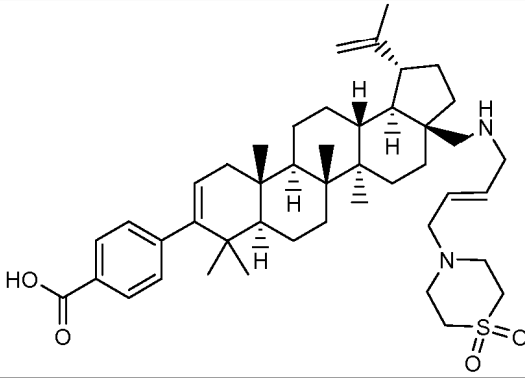
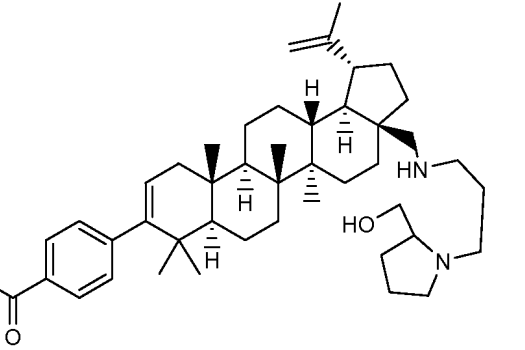
50		A
51		A
52		A
53		A

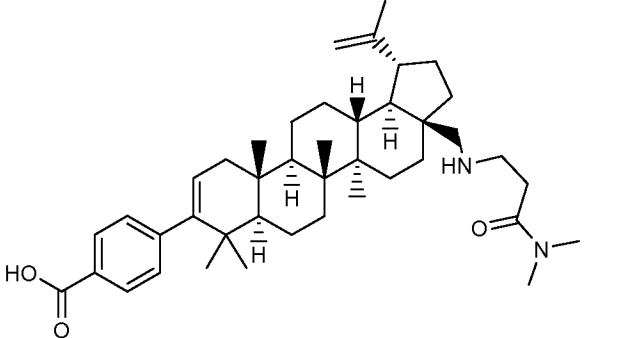
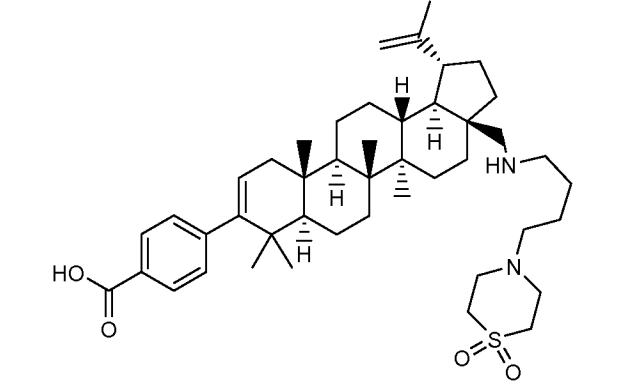
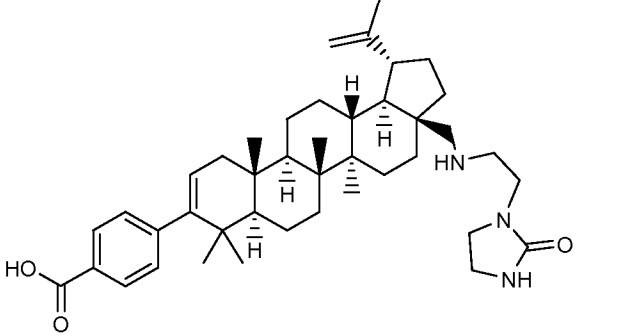
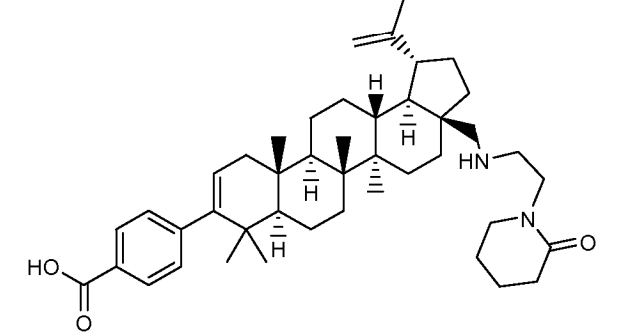
54		A
55		A
56		A
57		A

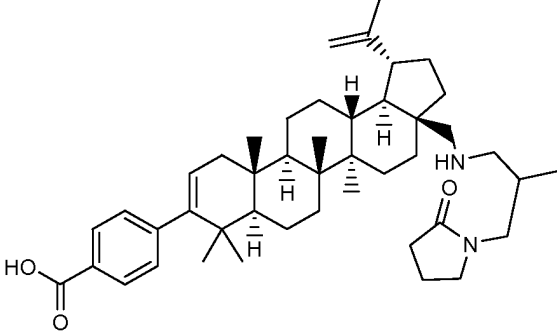
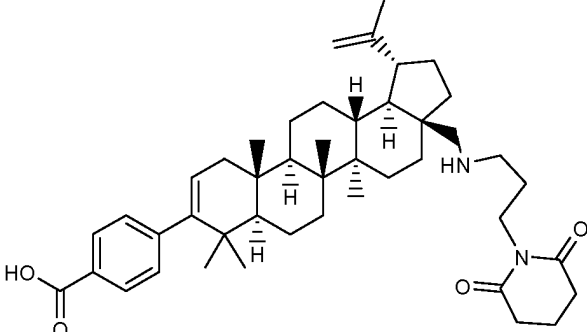
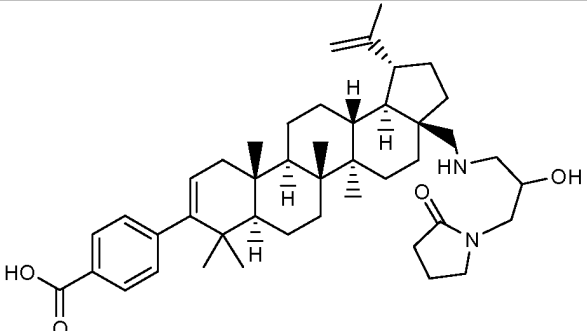
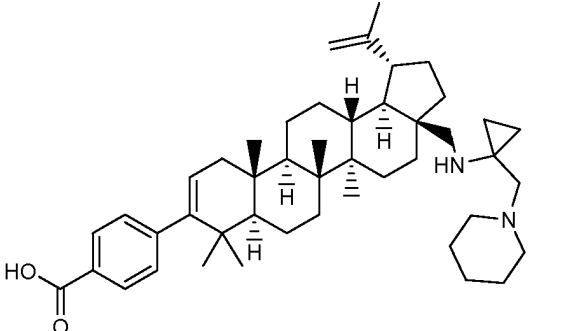
58		A
59		A
60		A
61		A
62		A

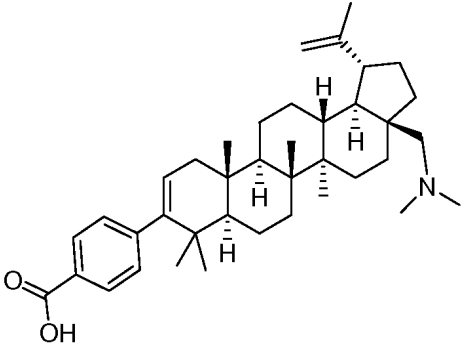
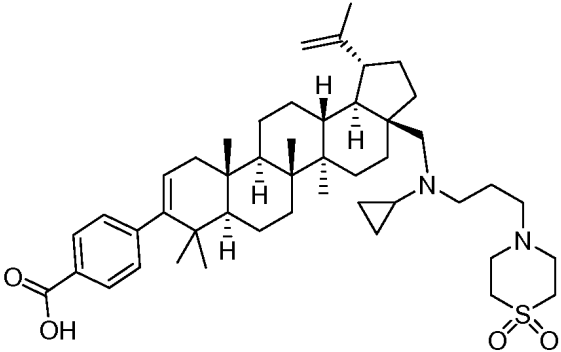
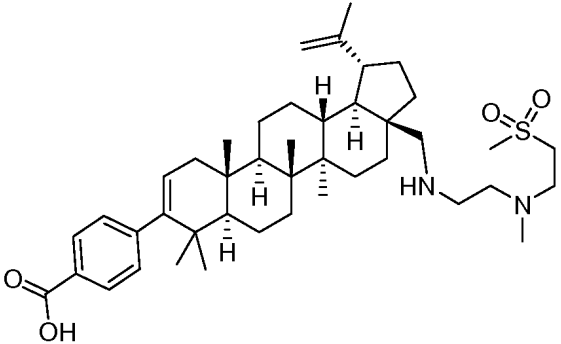
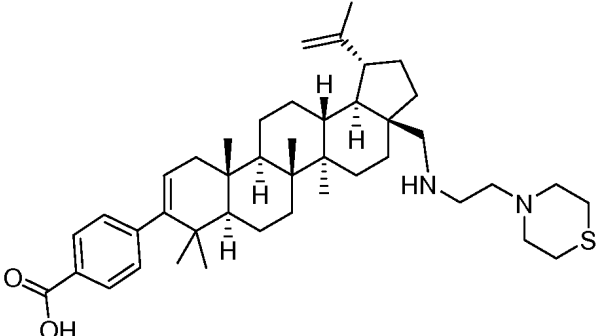
63		A
64		A
65		0,001
66		A

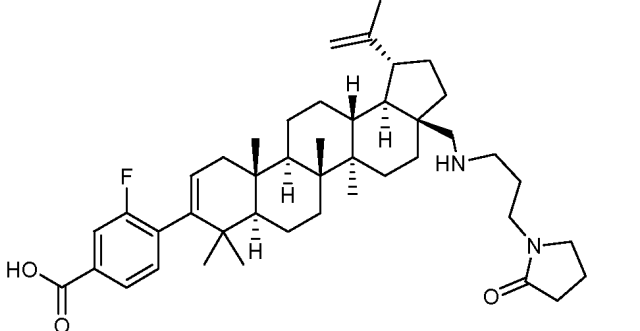
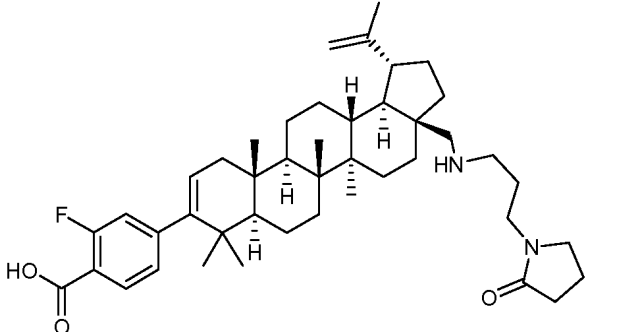
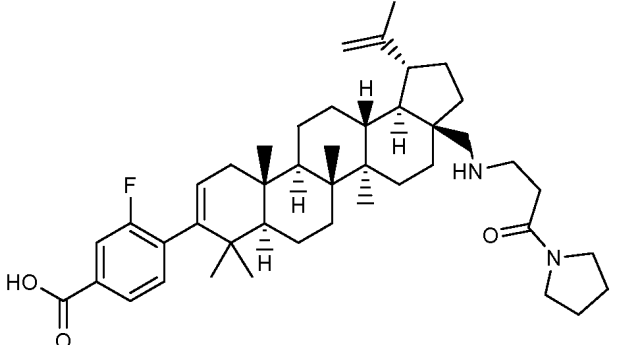
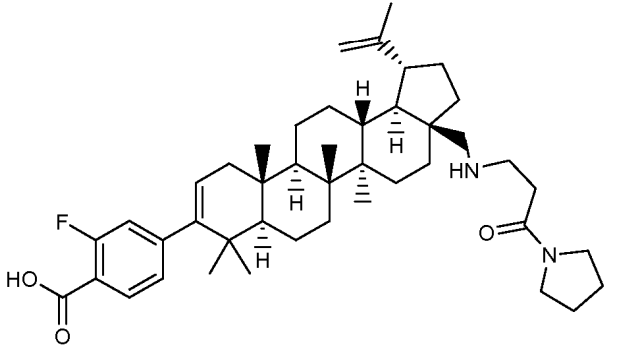
67		A
68		A
69		A
70		A

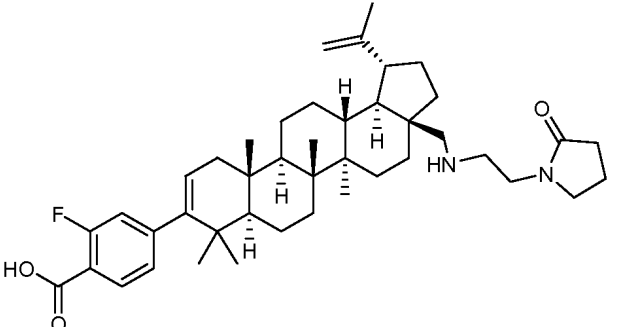
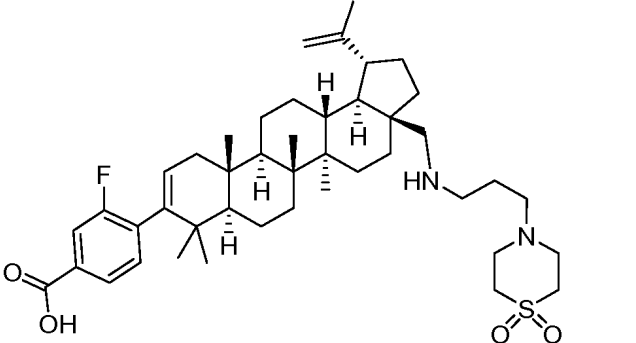
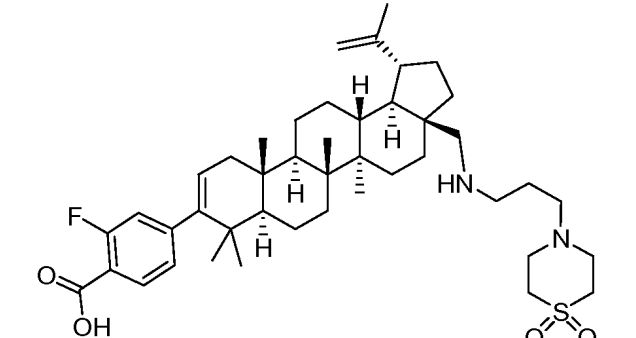
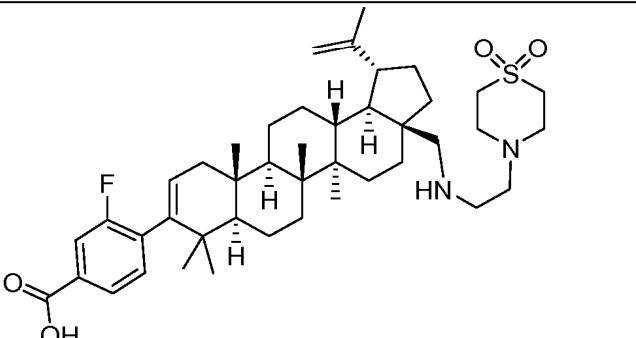
71		A
72		A
73		A
74		A

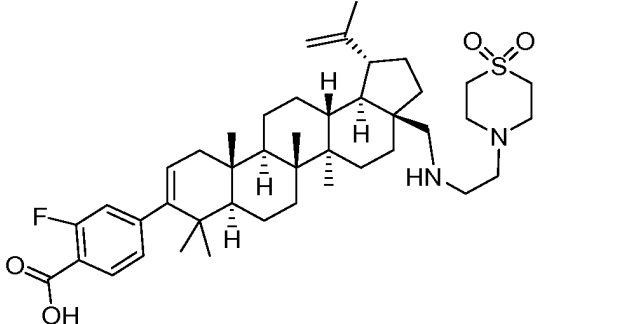
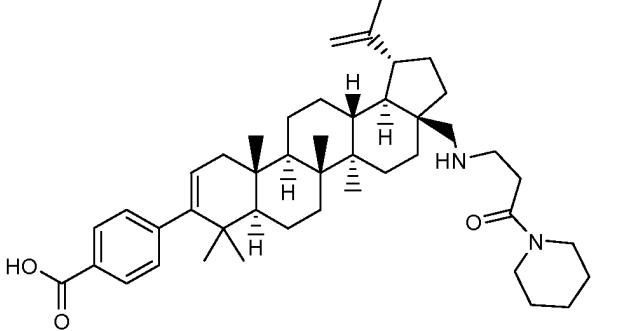
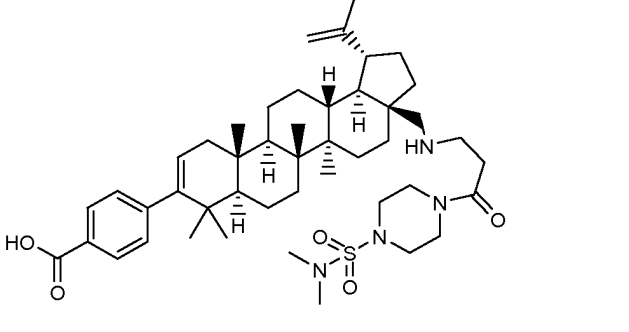
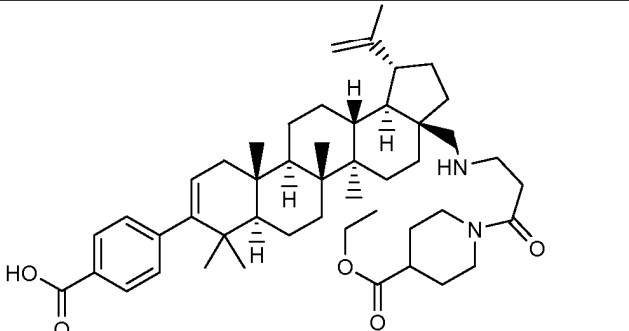
75		A
76		A
77		A
78		A

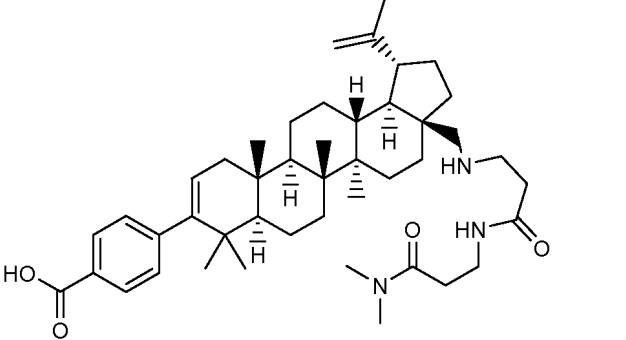
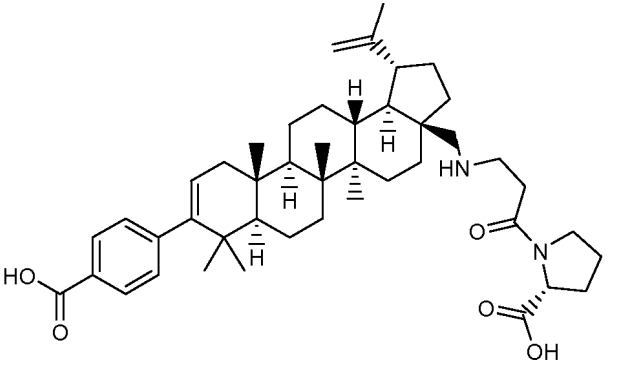
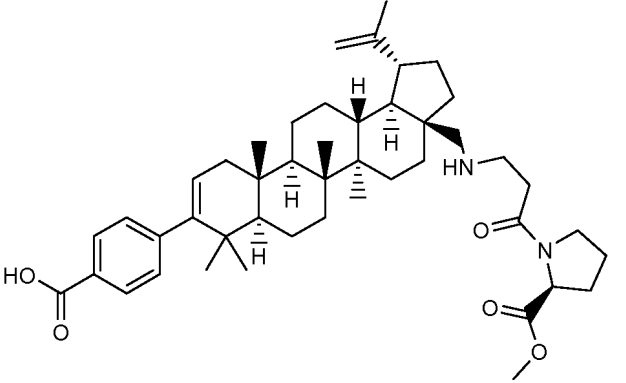
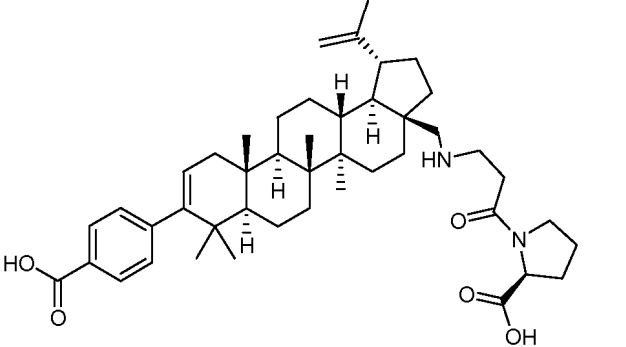
79		A
80		A
81		A
82		A

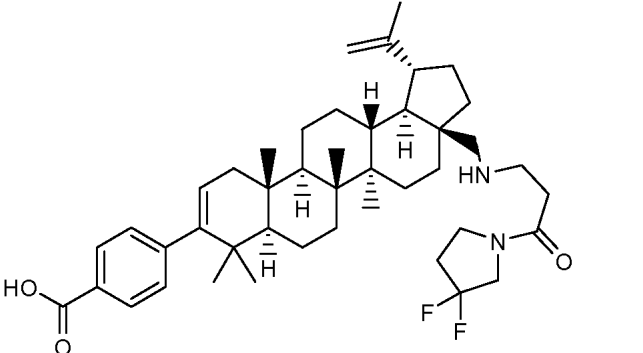
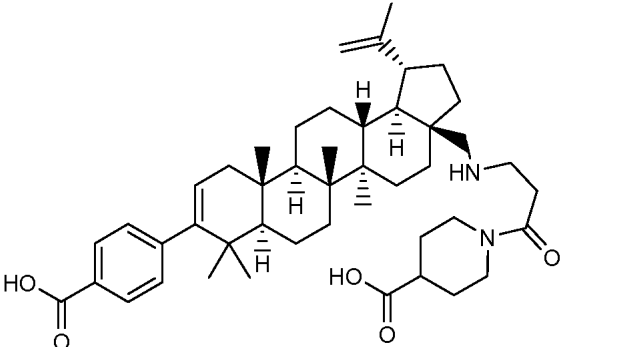
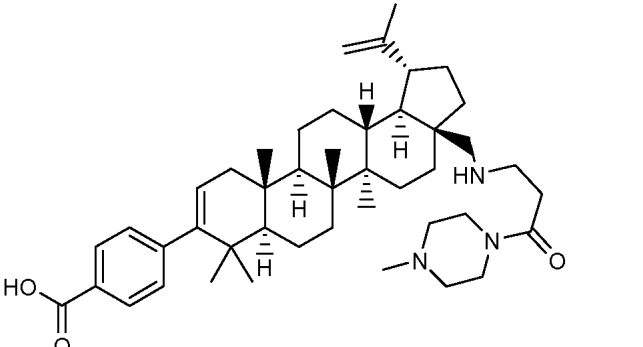
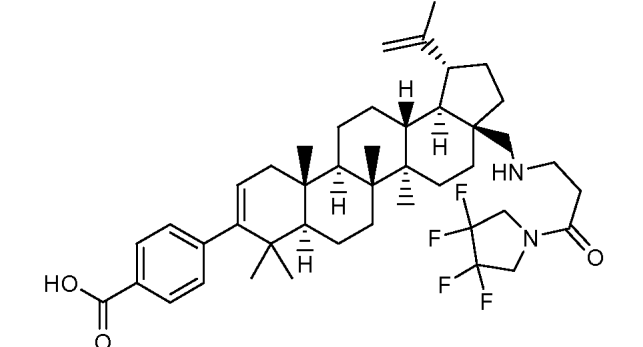
83		A
84		A
85		A
86		A

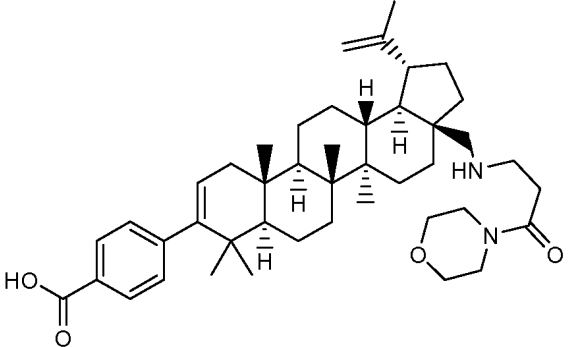
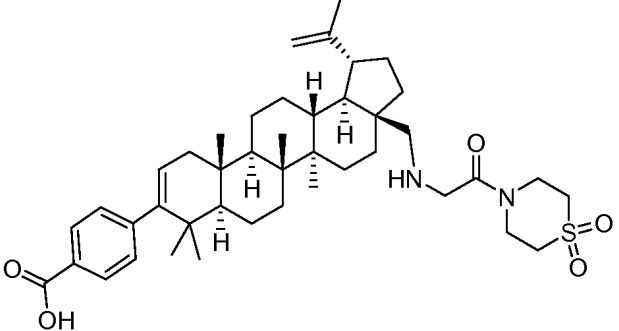
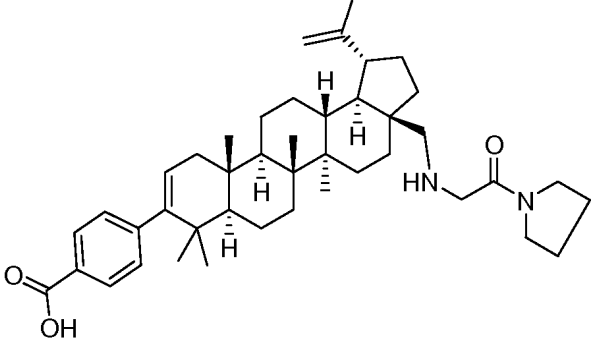
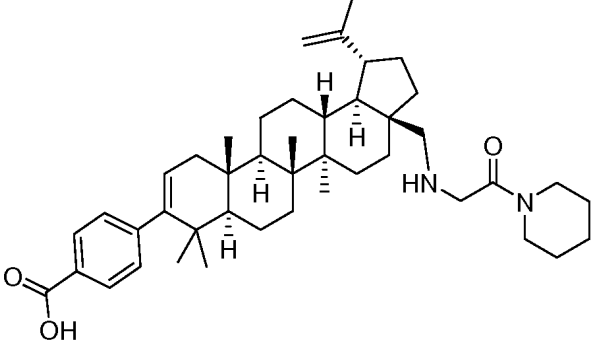
87		A
88		A
89		A
90		A

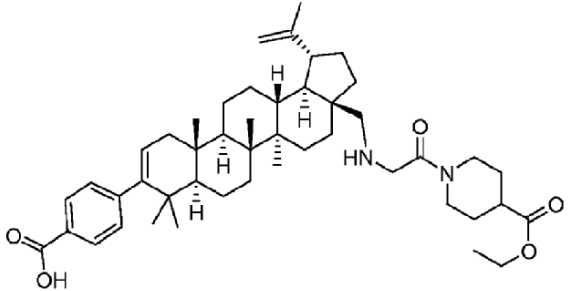
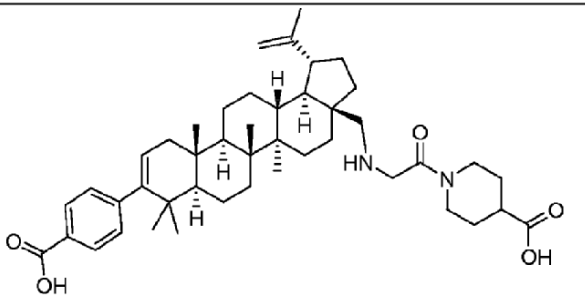
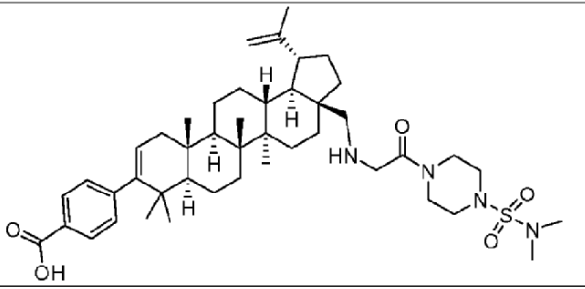
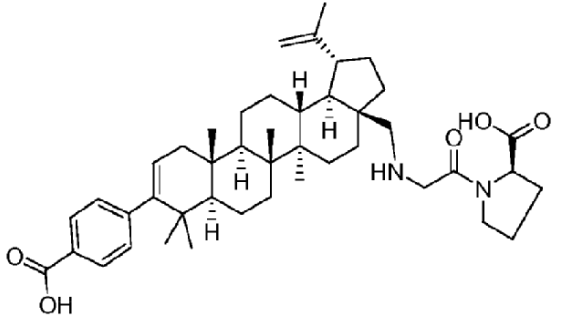
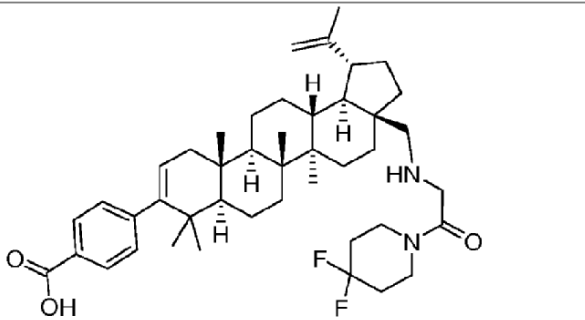
91	 <p>Chemical structure 91: A complex polycyclic steroid-like molecule. It features a carboxylic acid group (-COOH) and a fluorine atom (F) on a phenyl ring attached to the steroid core. The steroid core has several methyl groups and a vinyl group. A piperidine ring is attached to the steroid core via a secondary amine (-NH-).</p>	A
92	 <p>Chemical structure 92: A complex polycyclic steroid-like molecule. It features a carboxylic acid group (-COOH) and a fluorine atom (F) on a phenyl ring attached to the steroid core. The steroid core has several methyl groups and a vinyl group. A piperazine ring is attached to the steroid core via a secondary amine (-NH-).</p>	A
93	 <p>Chemical structure 93: A complex polycyclic steroid-like molecule. It features a carboxylic acid group (-COOH) and a fluorine atom (F) on a phenyl ring attached to the steroid core. The steroid core has several methyl groups and a vinyl group. A piperazine ring is attached to the steroid core via a secondary amine (-NH-).</p>	A
94	 <p>Chemical structure 94: A complex polycyclic steroid-like molecule. It features a carboxylic acid group (-COOH) and a fluorine atom (F) on a phenyl ring attached to the steroid core. The steroid core has several methyl groups and a vinyl group. A piperazine ring is attached to the steroid core via a secondary amine (-NH-).</p>	A

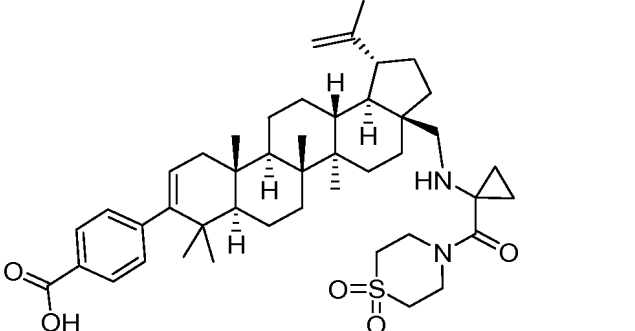
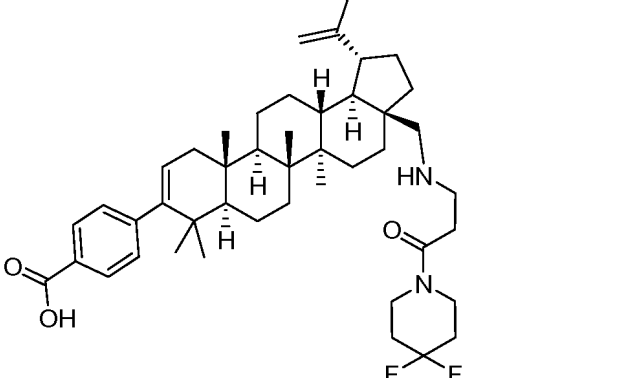
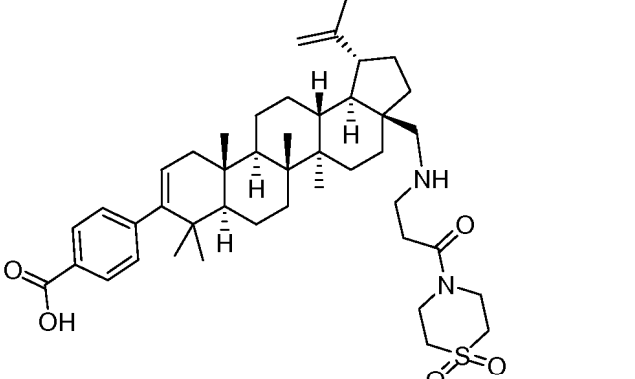
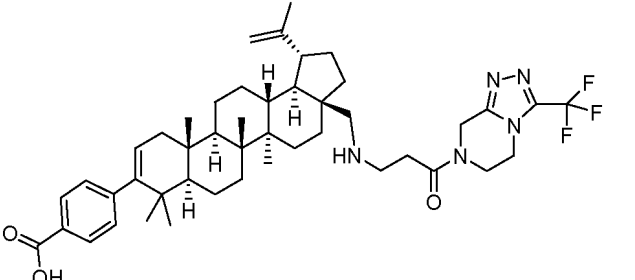
<p>95</p>		<p>A</p>
<p>96</p>		<p>A</p>
<p>97</p>		<p>A</p>
<p>98</p>		<p>A</p>

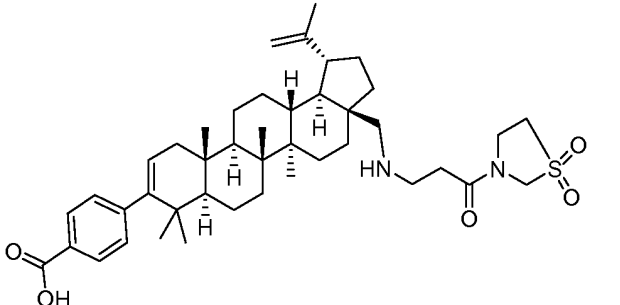
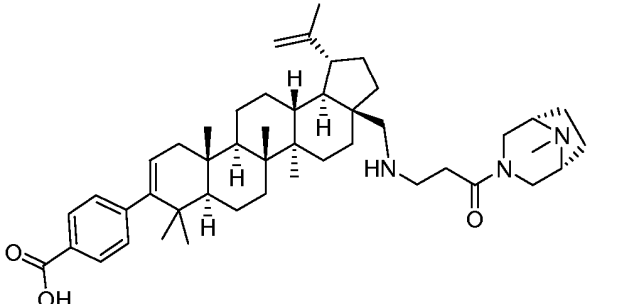
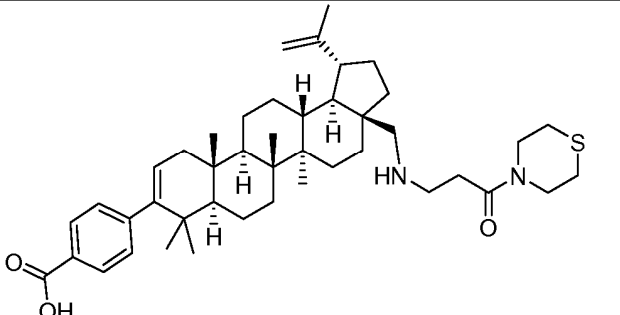
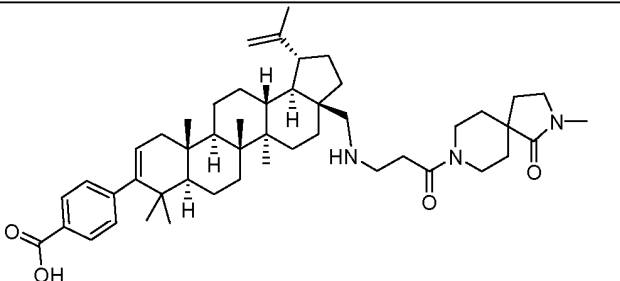
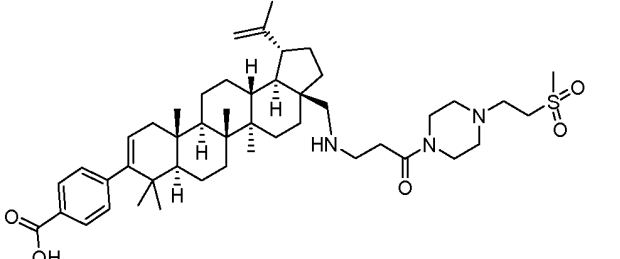
<p>99</p>		<p>A</p>
<p>100</p>		<p>A</p>
<p>101</p>		<p>A</p>
<p>102</p>		<p>A</p>

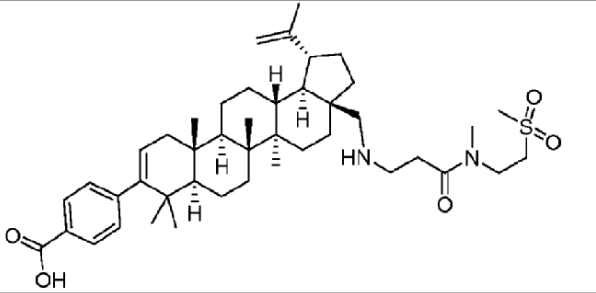
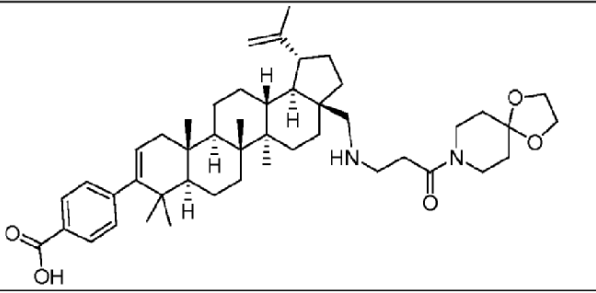
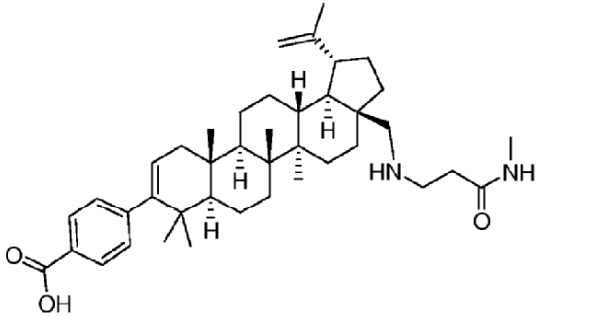
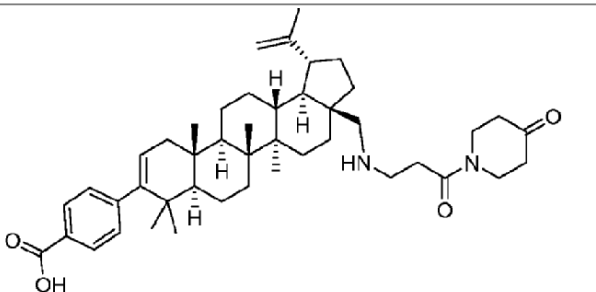
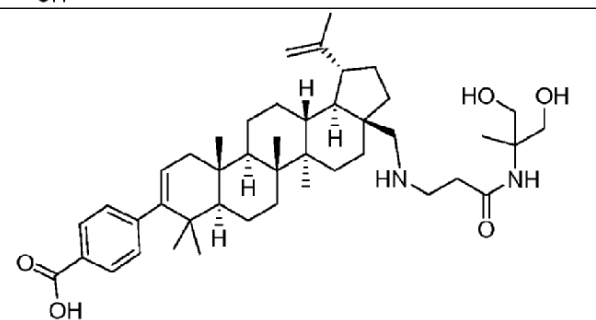
<p>103</p>		<p>A</p>
<p>104</p>		<p>A</p>
<p>105</p>		<p>A</p>
<p>106</p>		<p>A</p>

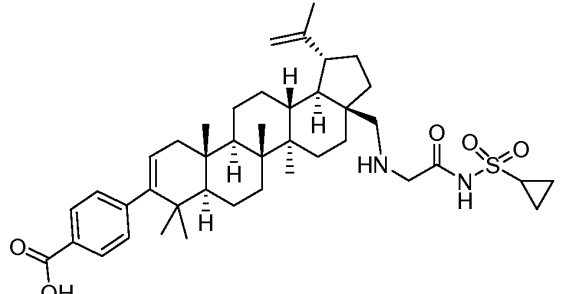
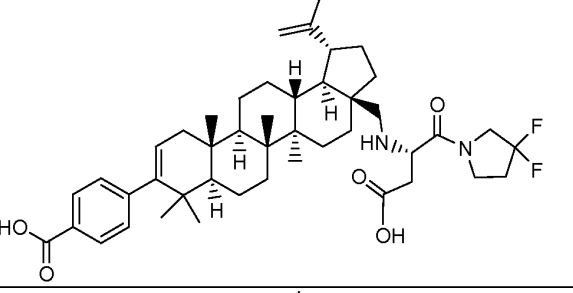
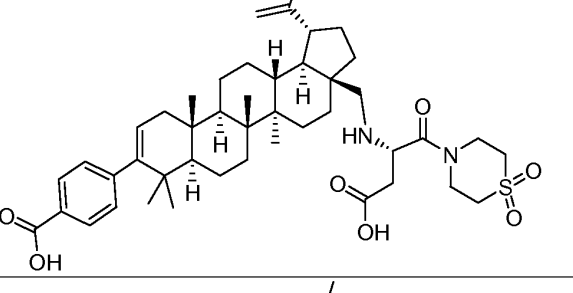
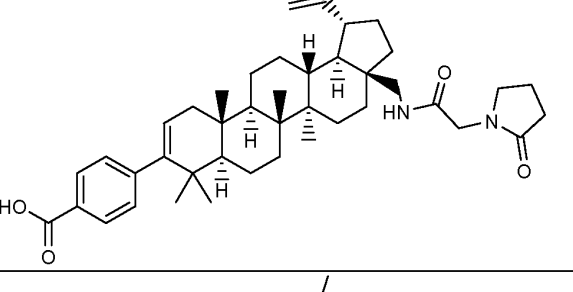
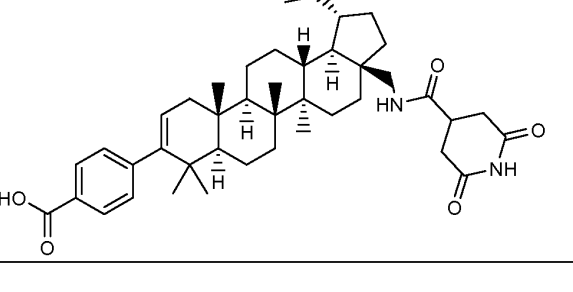
107		A
108		A
109		A
110		A

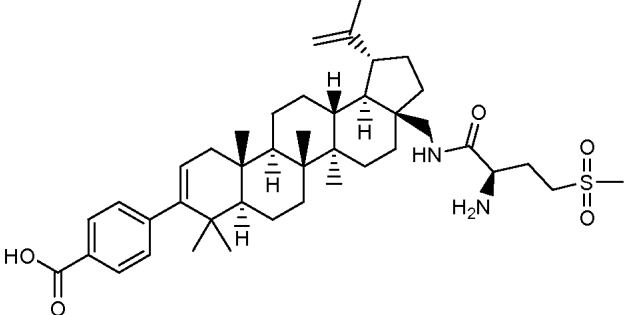
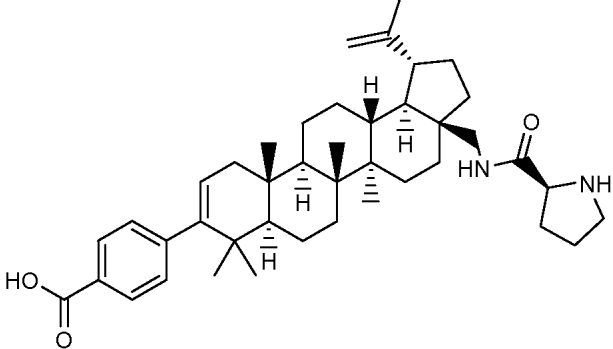
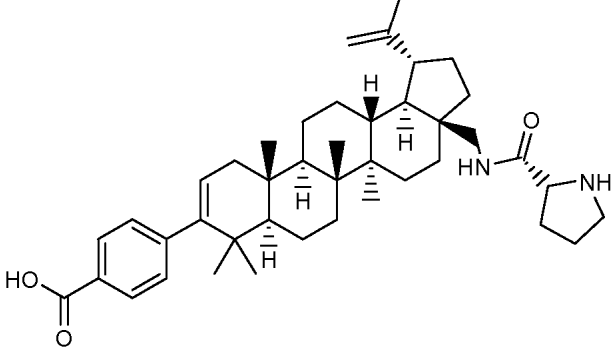
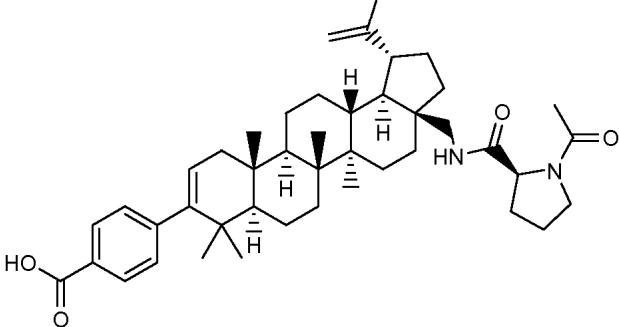
<p>111</p>		<p>A</p>
<p>112</p>		<p>A</p>
<p>113</p>		<p>A</p>
<p>114</p>		<p>A</p>
<p>115</p>		<p>0,003</p>

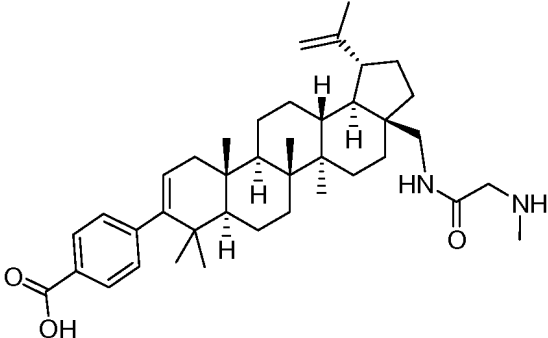
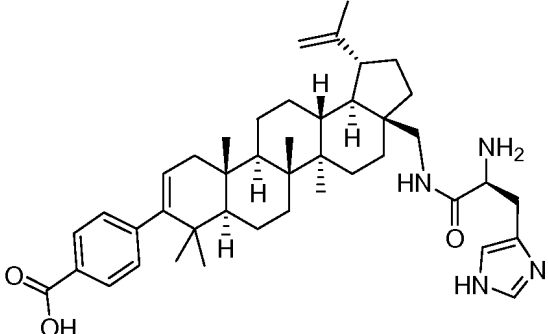
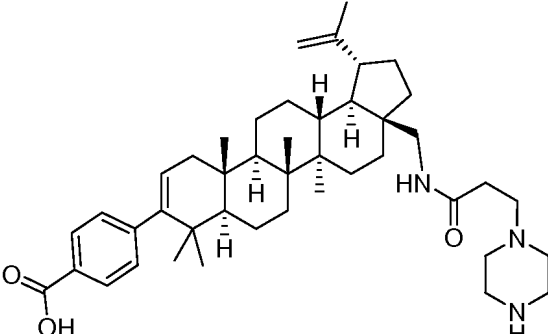
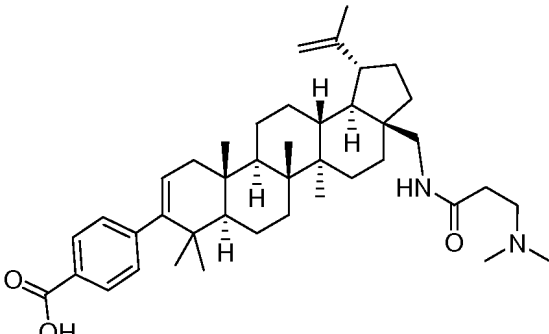
116		A
117		A
118		A
119		A

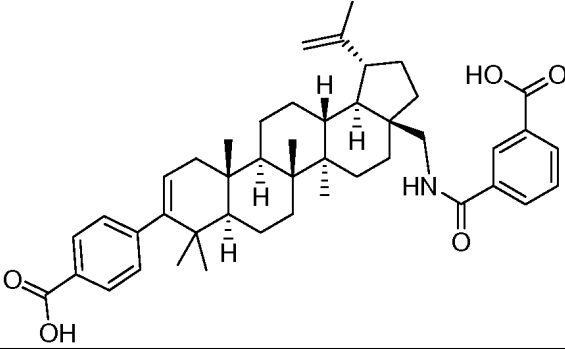
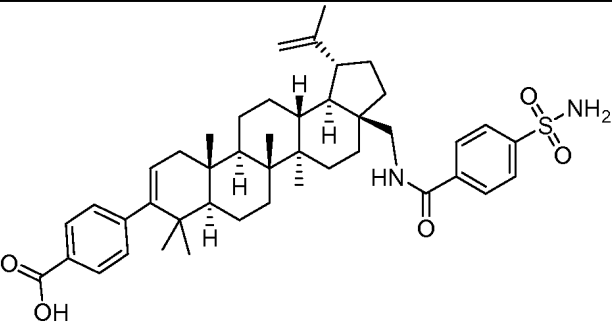
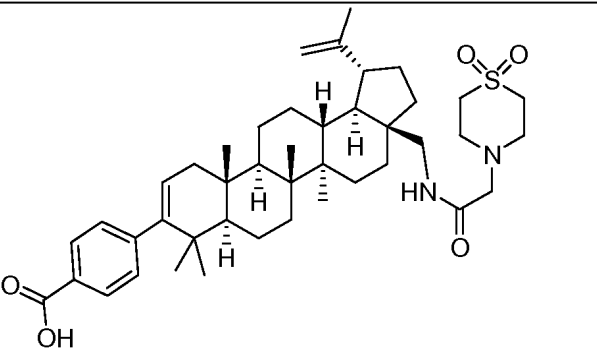
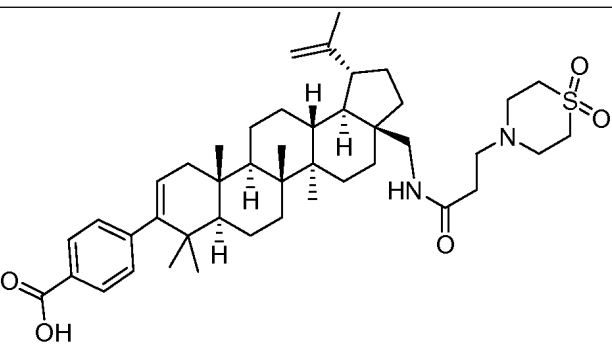
120		A
121		A
122		A
123		A
124		A

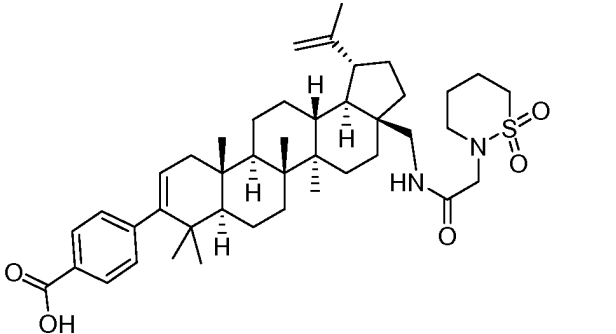
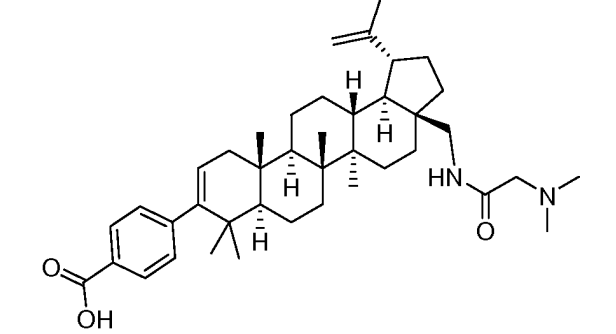
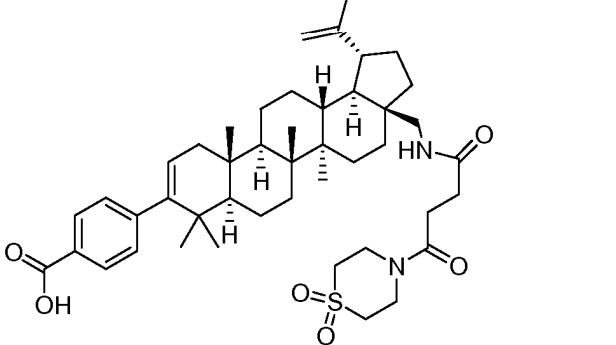
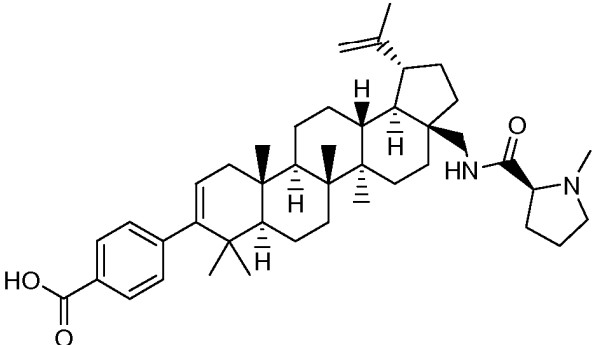
125		A
126		0,001
127		A
128		A
129		A

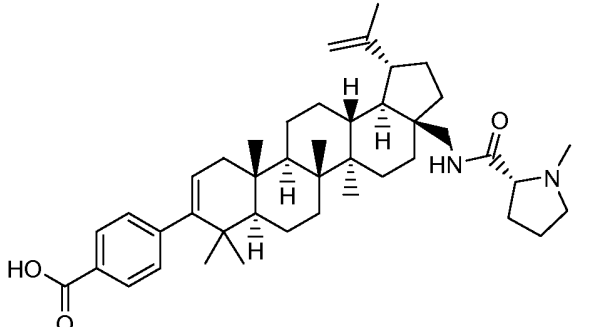
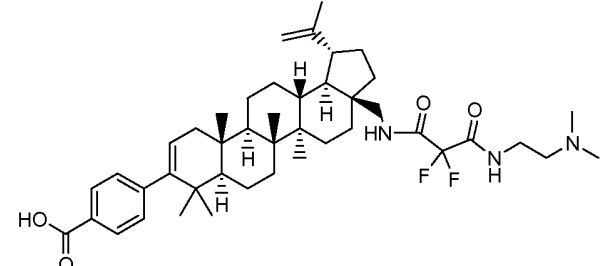
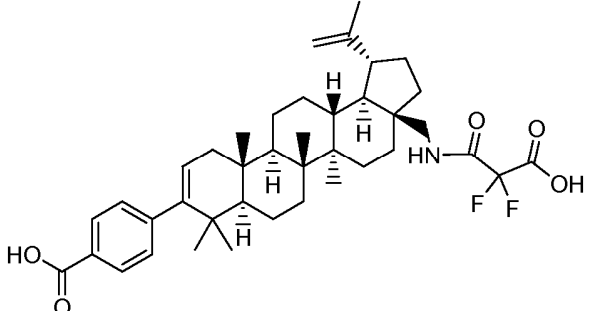
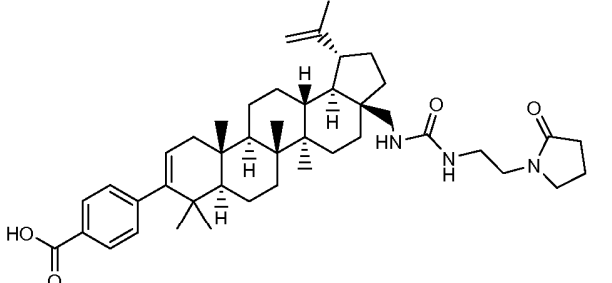
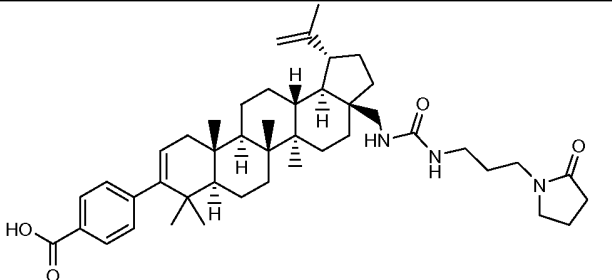
130		A
131		A
132		A
133		A
134		A

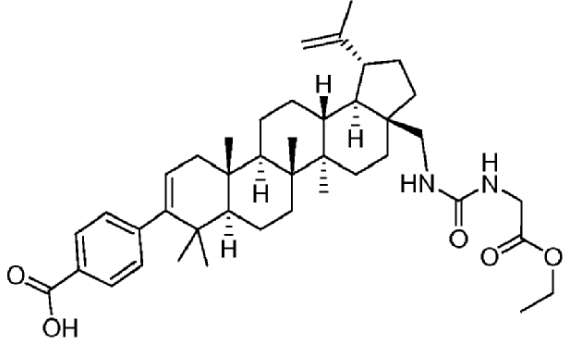
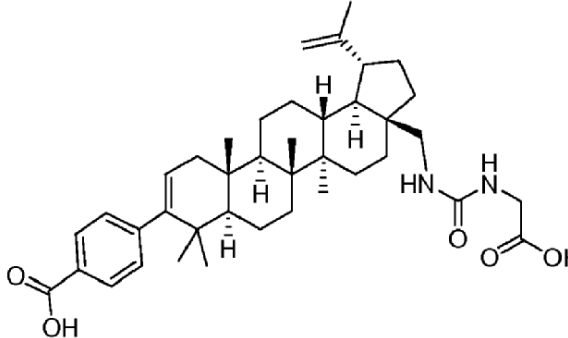
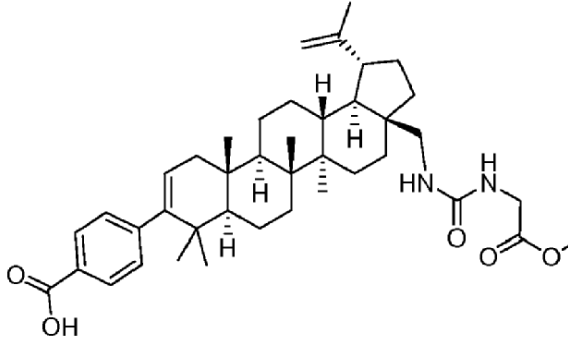
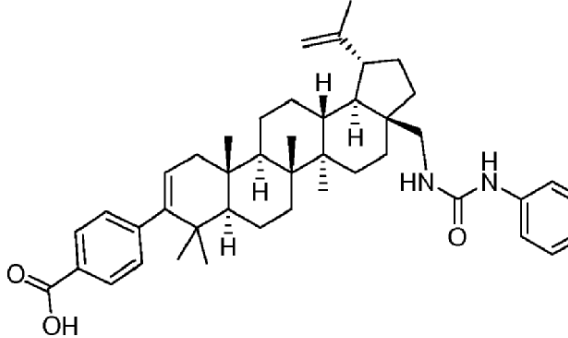
<p>135</p>		<p>A</p>
<p>136</p>		<p>A</p>
<p>137</p>		<p>A</p>
<p>138</p>		<p>A</p>

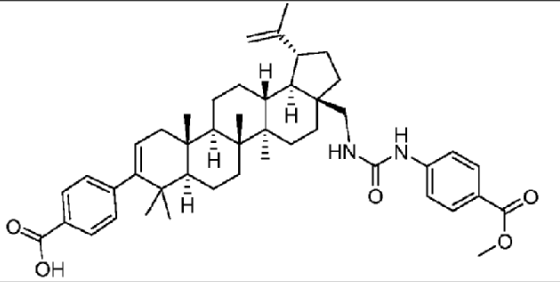
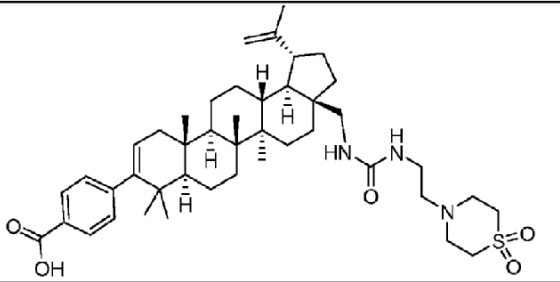
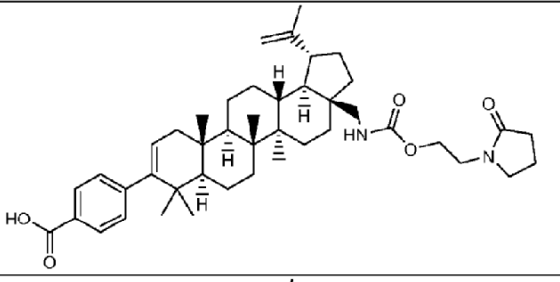
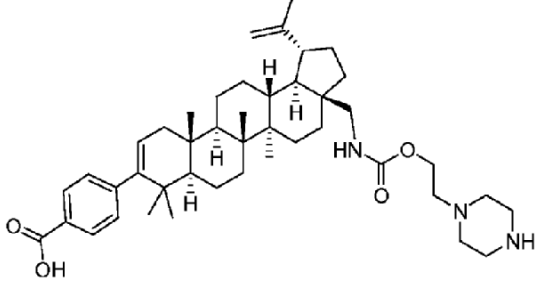
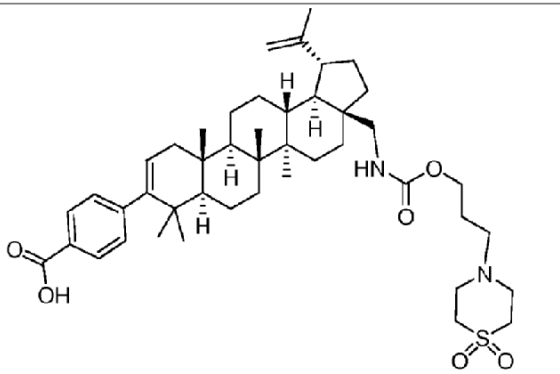
139		A
140		A
141		A
142		A

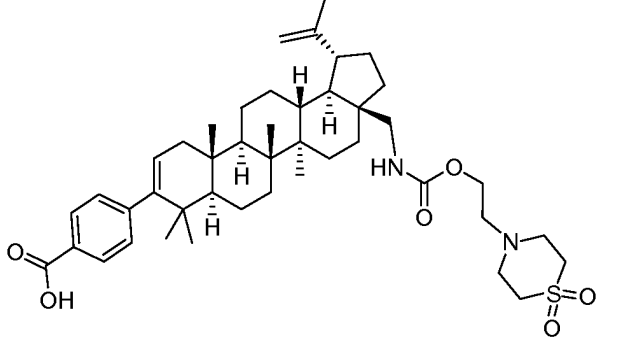
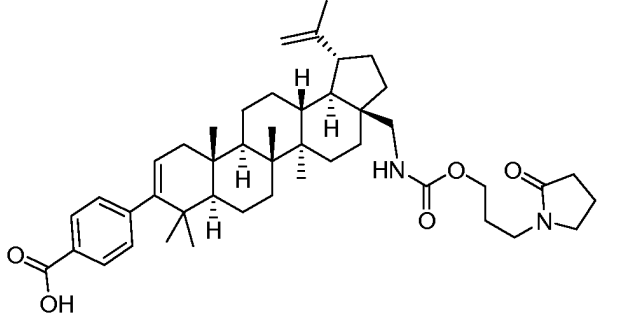
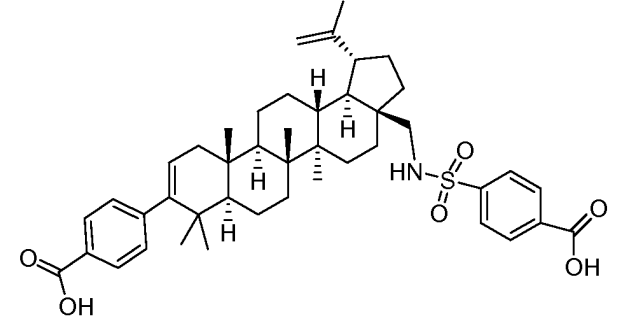
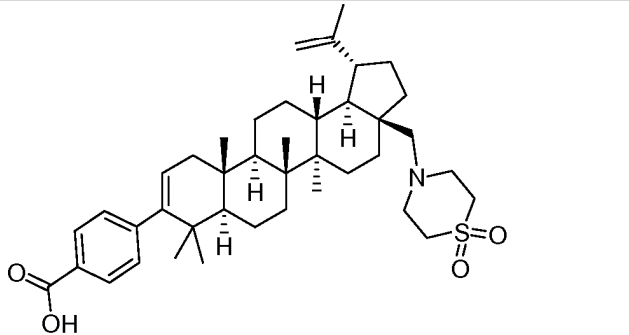
143		A
144		A
145		A
146		A

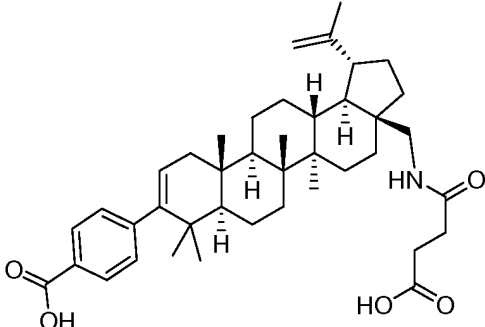
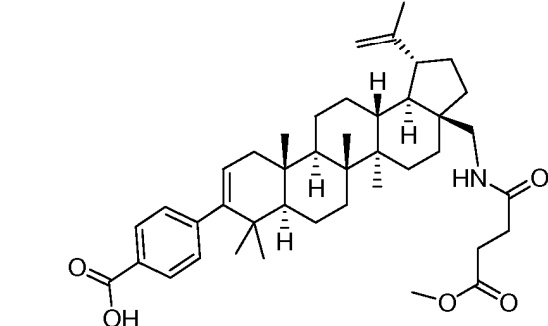
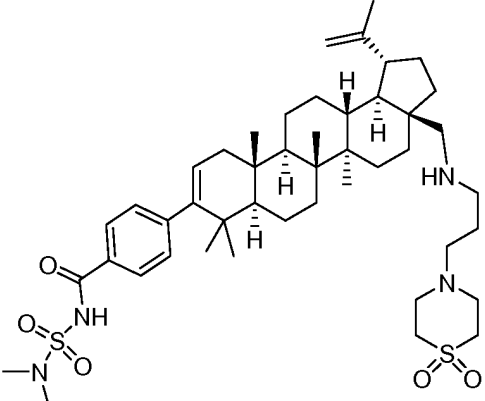
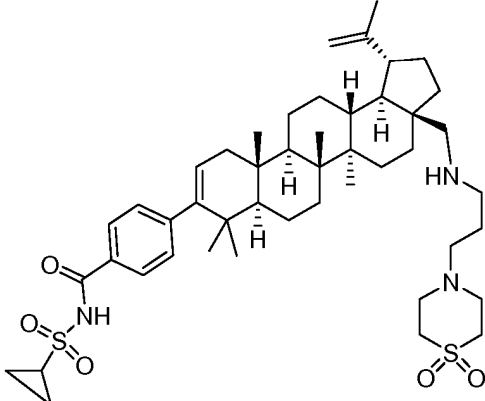
147		A
148		A
149		A
150		A

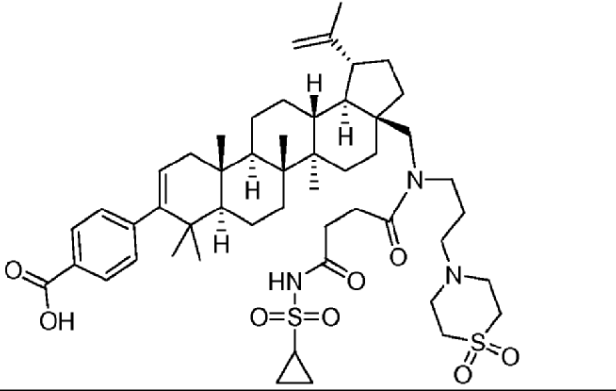
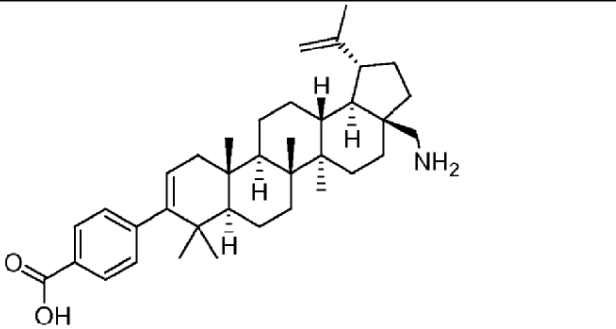
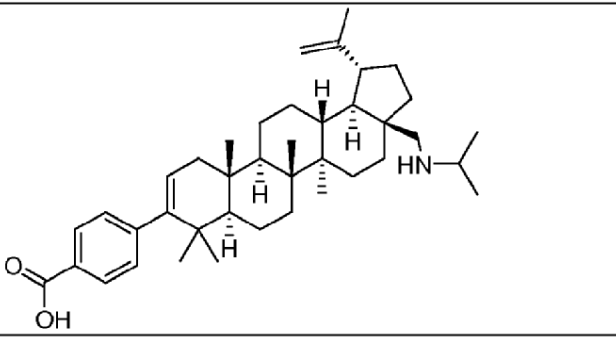
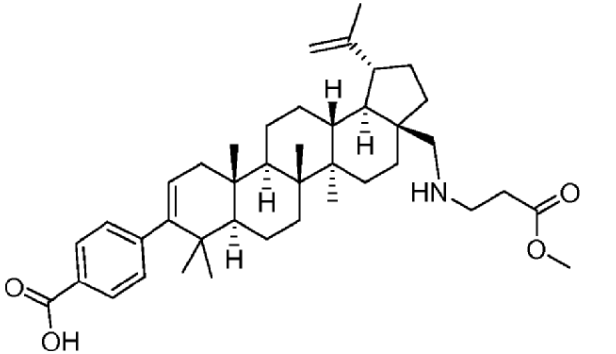
151		A
152		A
153		B
154		A
155		A

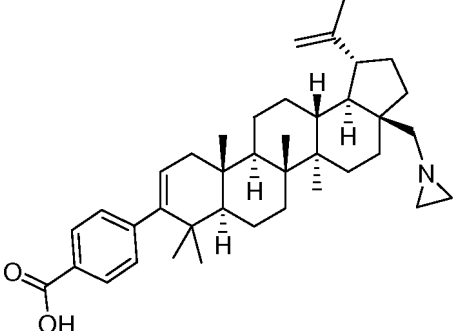
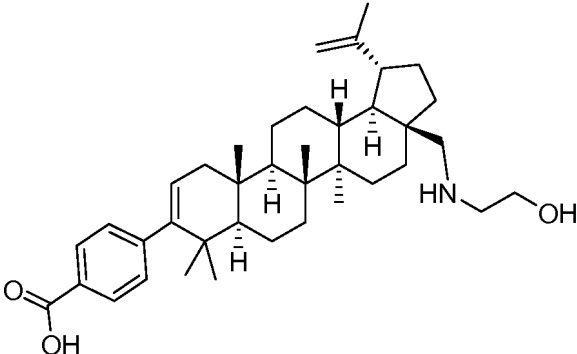
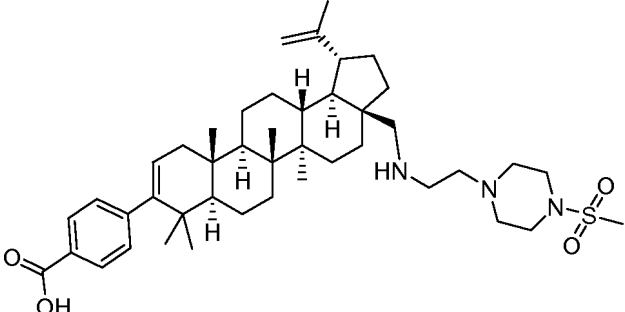
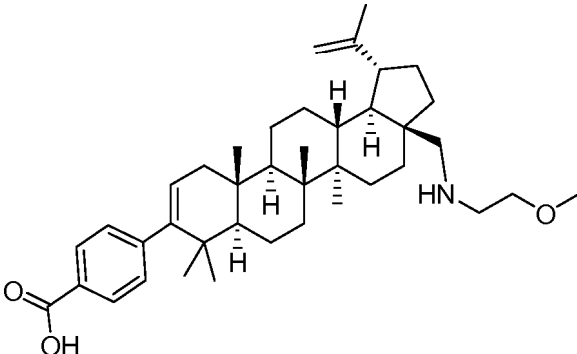
156		A
157		0,04
158		A
159		0,01

160		0,26
161		A
162		A
163		A
164		A

165		A
166		A
167		A
168		A

169		A
170		A
171		A
172		A

173	 <p>The structure shows a pentacyclic steroid core with a piperazine ring attached to the D-ring and a sulfonamide group attached to the E-ring. The sulfonamide group is further substituted with a cyclopropyl ring. A piperazine ring is also attached to the D-ring, and a sulfonamide group is attached to the E-ring.</p>	A
174	 <p>The structure shows a pentacyclic steroid core with a primary amine group (-NH₂) attached to the E-ring. A piperazine ring is also attached to the D-ring.</p>	A
175	 <p>The structure shows a pentacyclic steroid core with a secondary amine group (-NH-) attached to the E-ring, which is substituted with an isopropyl group. A piperazine ring is also attached to the D-ring.</p>	A
176	 <p>The structure shows a pentacyclic steroid core with a secondary amine group (-NH-) attached to the E-ring, which is substituted with a propyl chain ending in a methyl ester group (-COOCH₃). A piperazine ring is also attached to the D-ring.</p>	0,014

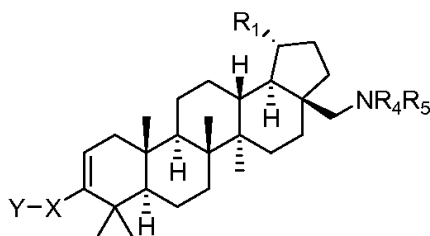
177		A
178		A
179		A
180		A

<p>181</p>		<p>0,001</p>
<p>182</p>		<p>A</p>

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, que incluye sales del mismo farmacéuticamente aceptables, que está seleccionado del grupo de:

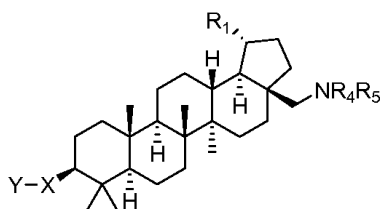
5 un compuesto de fórmula I



Fórmula I

10 un compuesto de fórmula II

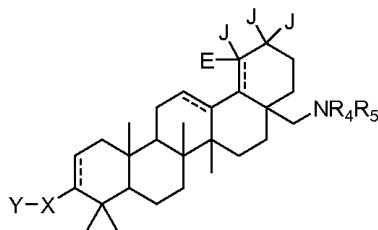
10



Fórmula II

un compuesto de fórmula III

15



Fórmula III

en donde R₁ es isopropenilo o isopropilo;

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

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

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

25 Y se selecciona del grupo de -COOR₂, -C(O)NR₂SO₂R₃, -C(O)NHSO₂NR₂R₂, -NR₂SO₂R₂, -SO₂NR₂R₂, -cicloalquil C₃₋₆-COOR₂, -alquenoil C₁₋₆-COOR₂, -alquinoil C₁₋₆-COOR₂, -alquil C₁₋₆-COOR₂, -NHC(O)(CH₂)_n-

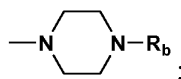
COOR₂, -SO₂NR₂C(O)R₂, -tetrazol y -CONHOH, en donde n=1-6;

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

30 R₄ se selecciona del grupo de H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -alquilo sustituido C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-heteroarilo, -heteroarilo alquilo sustituido C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-NR₆R₇, -alquil C₁₋₆-CONR₈R₉, -cicloalquil C₃₋₆-CONR₈R₉, -cicloalquil C₃₋₆-(CH₂)₁₋₃-NR₆R₇, -(CH₂)₁₋₃-cicloalquil C₃₋₆-NR₆R₇; -(CH₂)₁₋₃-cicloalquil C₃₋₆-(CH₂)₁₋₃-NR₆R₇; -alquil C₁₋₆-Q₁, cicloalquil C₃₋₆-Q₁, -COR₁₀, -SO₂R₃ y -SO₂NR₂R₂;

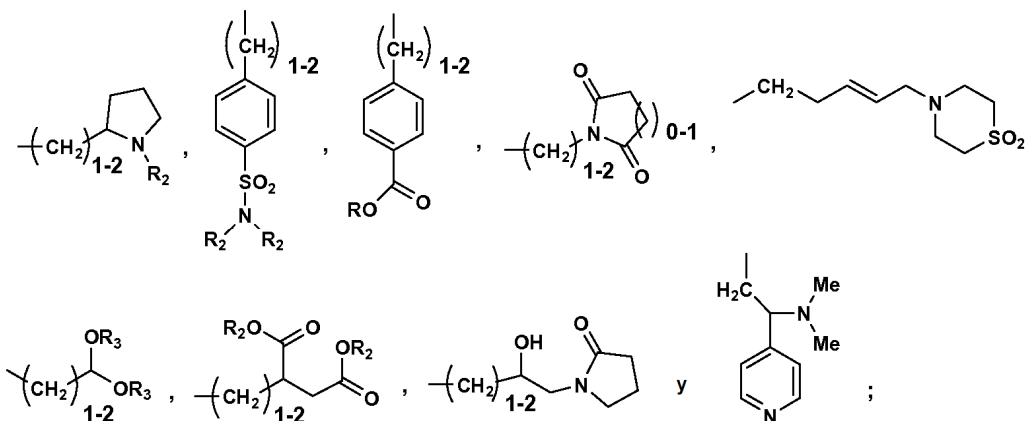
Q₁ = -hidroxi, -COOR₂, -halo, -SO₂R_a;

R_a = alquilo C₁₋₆, NR₂R₂,

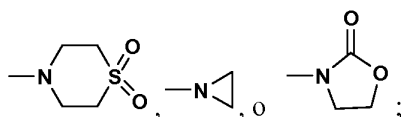


35 R_b = -H, -alquilo C₁₋₆, -COR₃, -SO₂R₃, -SONR₃R₃

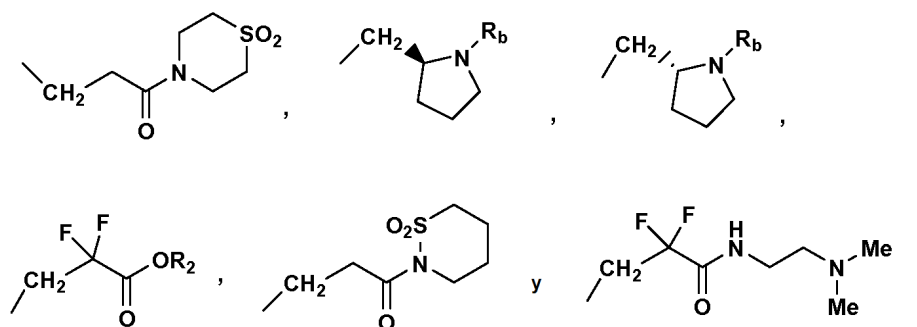
R₄ también puede ser seleccionado del grupo de



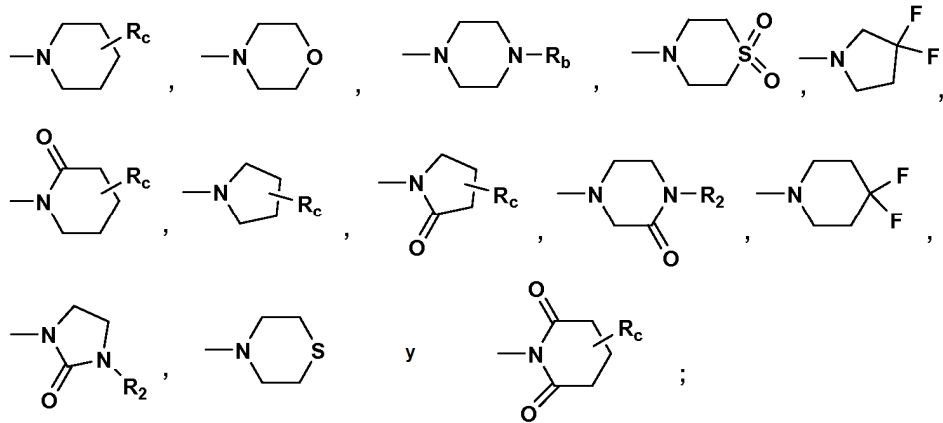
5 R₅ se selecciona del grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -alquil C₁₋₆-alquilo sustituido, -COR₁₀, -SO₂R₃ y -SO₂NR₂R₂;
 con la condición de que solamente uno de R₄ o R₅ puede ser seleccionado del grupo de -COR₁₀, -SO₂R₃ y -SO₂NR₂R₂;
 o R₄ y R₅ son tomados junto con el N adyacente para formar un ciclo tal como



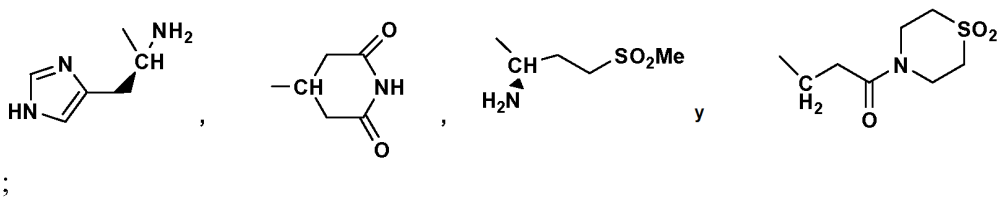
10 R₁₀ se selecciona del grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-NR₆R₇, -NR₁₁R₁₂, -OR₁₃, -alquil C₁₋₆-Q₂, -cicloalquil C₃₋₆-Q₂, arilo-Q₂, en donde n = 1-6,
 en donde Q₂ = hidroxil, -COOR₂, -halo, SO₂R_a, -CONHSO₂R₃, -CONHSO₂NR₂R₂;
 15 R₁₀ también puede ser seleccionado del grupo de:



20 R₆ y R₇ son seleccionados independientemente del grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo sustituido C₁₋₆, arilo, heteroarilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido y -alquil C₁₋₆-Q₁,
 o R₆ y R₇ son tomados junto con el N adyacente para formar un ciclo seleccionado del grupo de

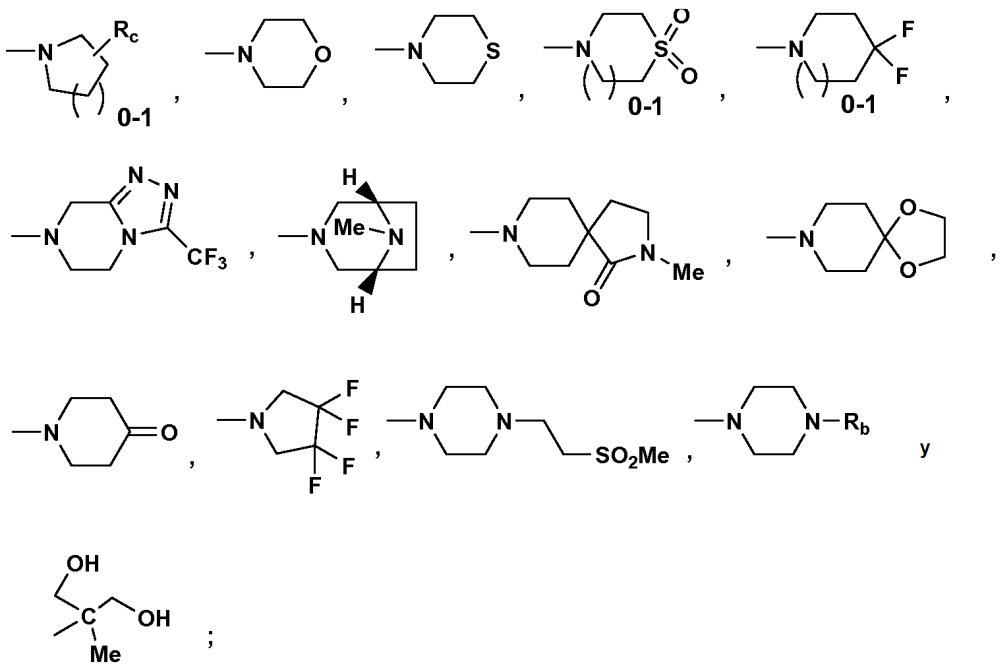


5 R_c = alquilo C_{1-6} , NR_2R_2 , $-COOR_3$;
 R_8 y R_9 son seleccionados independientemente del grupo de -H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , -alquilo sustituido C_{1-6} , -alquil C_{1-6} -heteroarilo, -alquil C_{1-6} - heteroarilo sustituido, -alquil C_{1-6} - NR_2R_2 , -alquil C_{1-6} - $CONR_2R_2$, -alquil C_{1-6} - Q_1 , cicloalquilo- Q_1 ,
o R_8 y R_9 pueden también ser seleccionados independientemente del grupo de



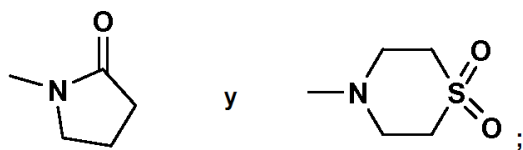
10

o R_8 y R_9 son tomados junto con el N adyacente para formar un ciclo seleccionado del grupo de:

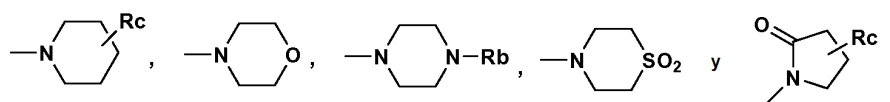


15

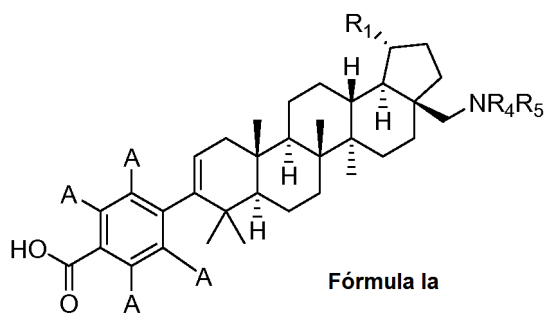
y R_{11} y R_{12} son seleccionados independientemente del grupo de -H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , y -alquil C_{1-6} -alquilo sustituido;
o R_{11} y R_{12} son tomados junto con el N adyacente para formar un ciclo seleccionado del grupo de



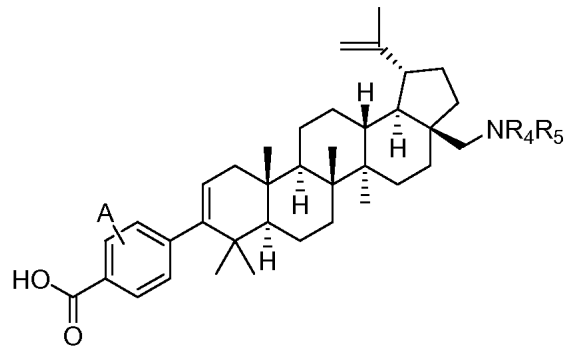
- 5 y
 R₁₃ se selecciona del grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-alquilo sustituido y -alquilo C₁₋₆ NR₁₄R₁₅, en donde R₁₄ y R₁₅ son seleccionados independientemente del grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, y -alquil C₁₋₆-alquilo sustituido, o R₁₄ y R₁₅ son tomados junto con el N adyacente para formar un ciclo seleccionado del grupo de



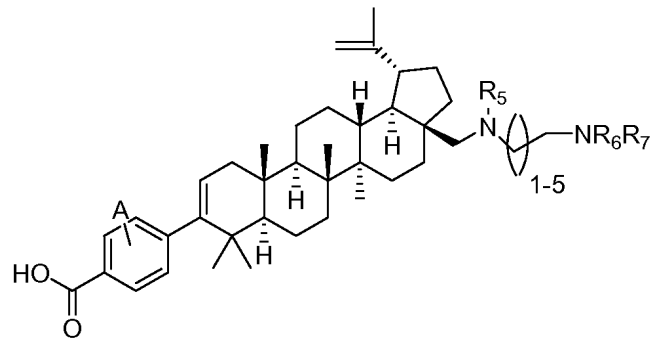
- 10 2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto tiene la Fórmula I.
 3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, en donde X es un anillo de fenilo e Y está en la posición para.
 15 4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, en donde X es un anillo de fenilo sustituido.
 5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, en donde tal anillo de fenilo está sustituido con A, y A es al menos un miembro seleccionado del grupo de -H, -OH y -F.
 20 6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, en donde Y es -COOH.
 7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, en donde X es un anillo de fenilo e Y es -COOH en la posición para de conformidad con la Fórmula Ia:



- 25
 8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, en donde A es al menos un miembro seleccionado del grupo de -H, -OH y -F.
 30 9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 8, en donde A es -H o -F.
 10. Un compuesto de la reivindicación 1, que incluye sales del mismo farmacéuticamente aceptables, que se selecciona del grupo que consiste en:

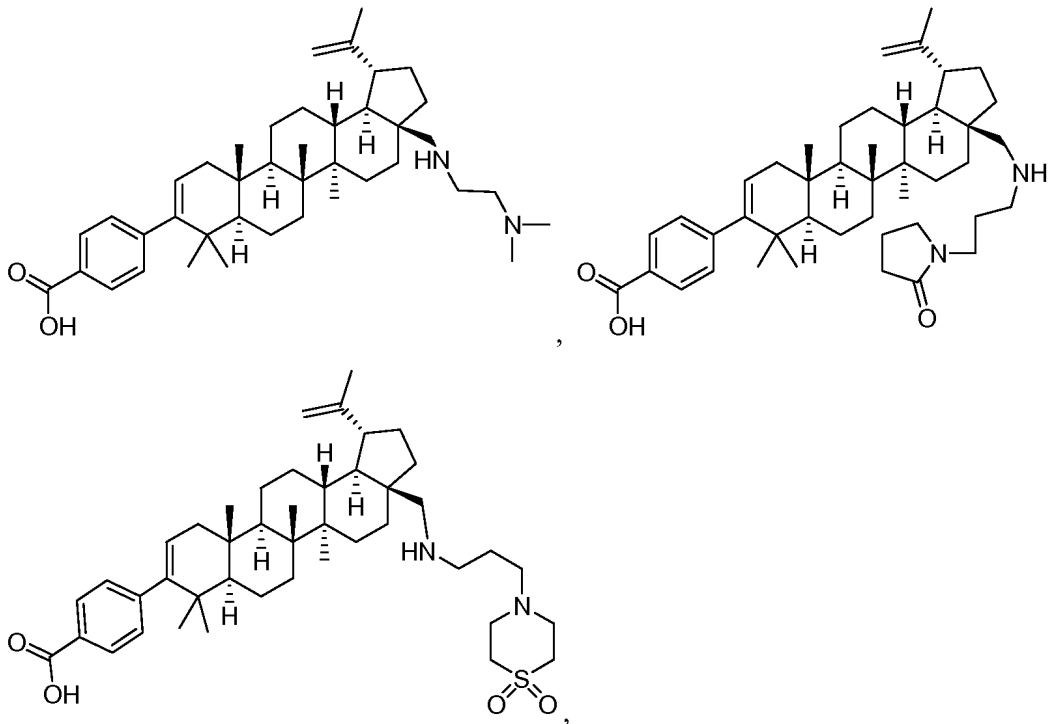


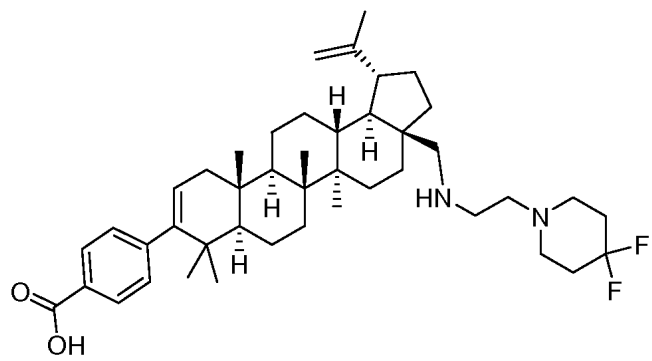
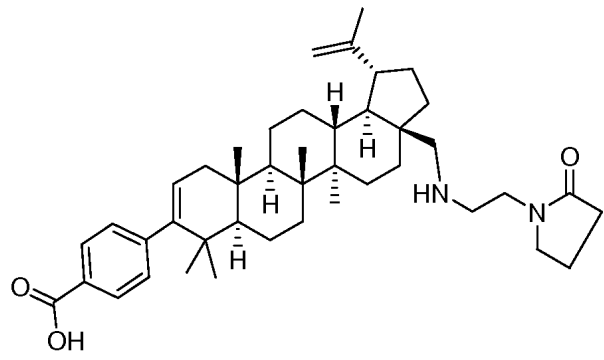
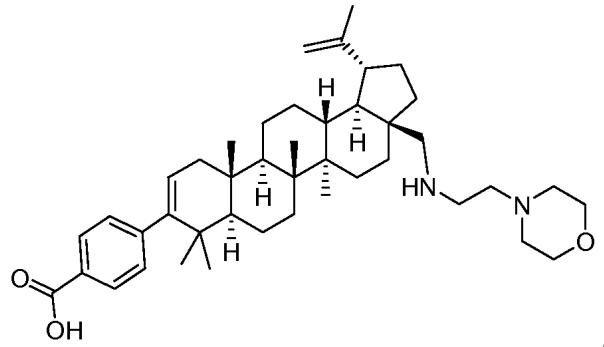
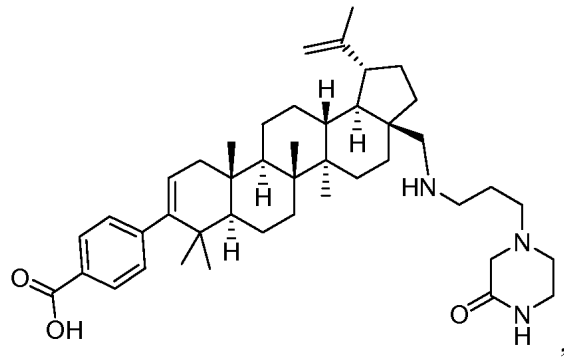
y

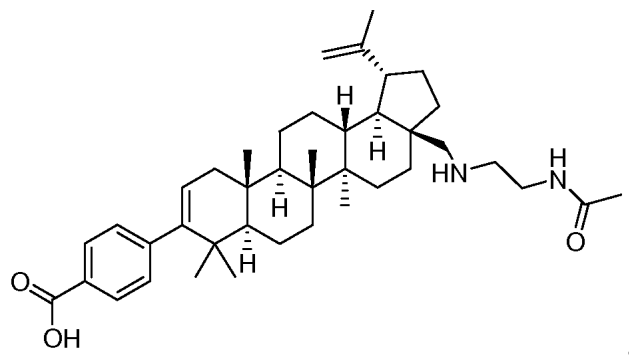
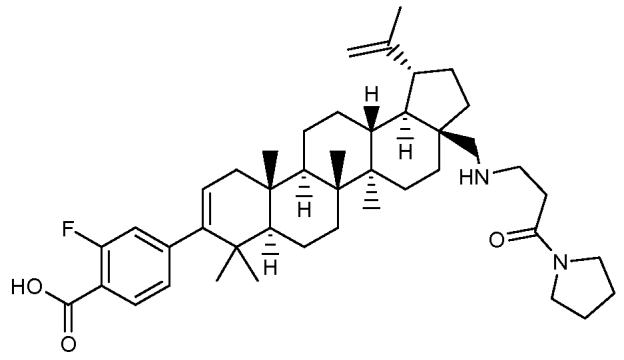
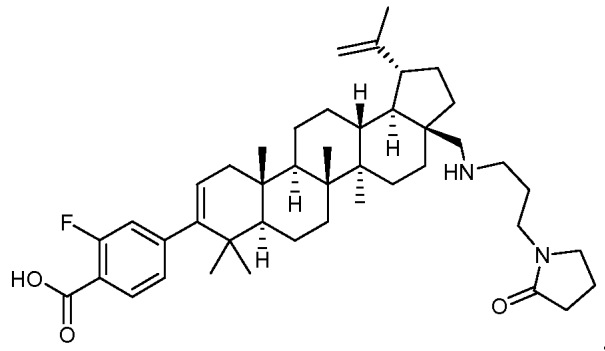
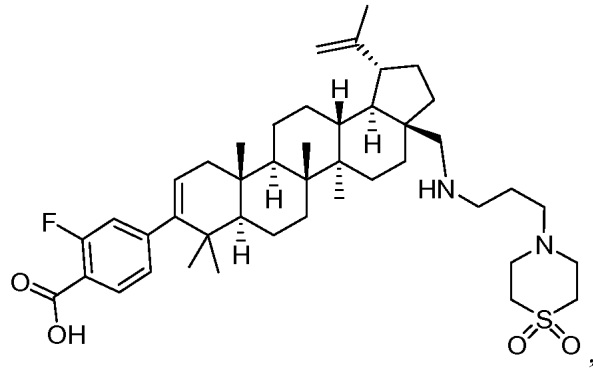


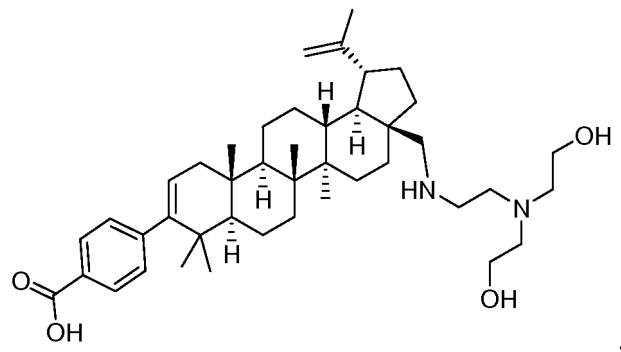
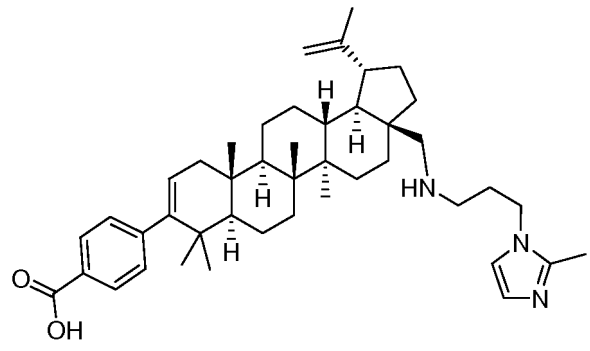
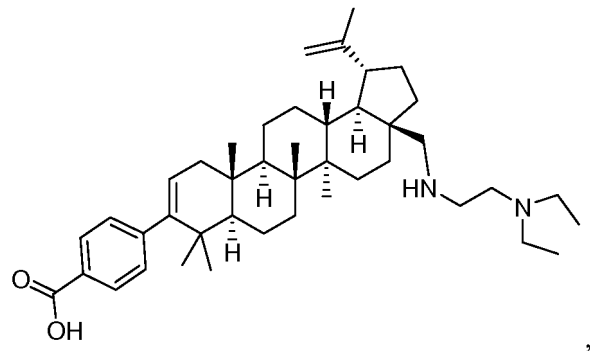
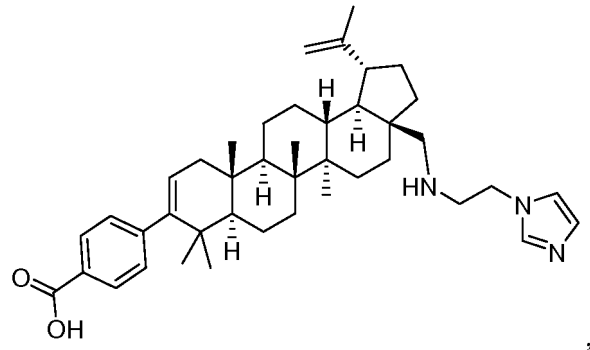
5

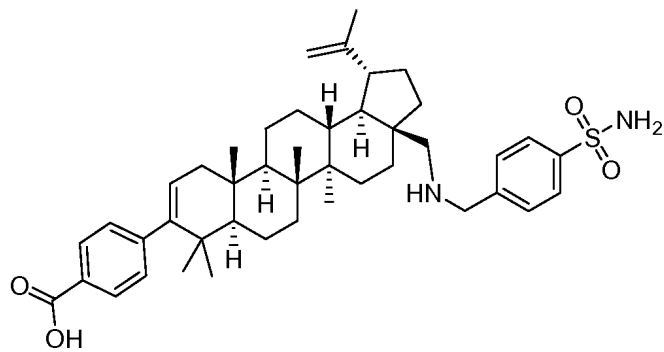
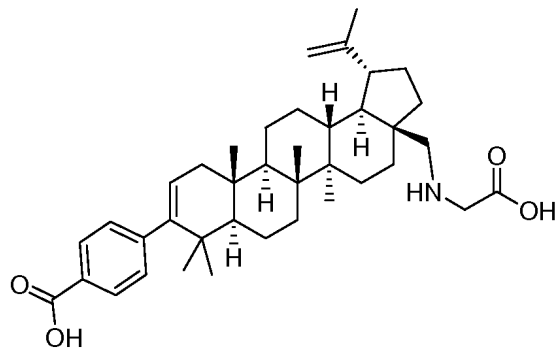
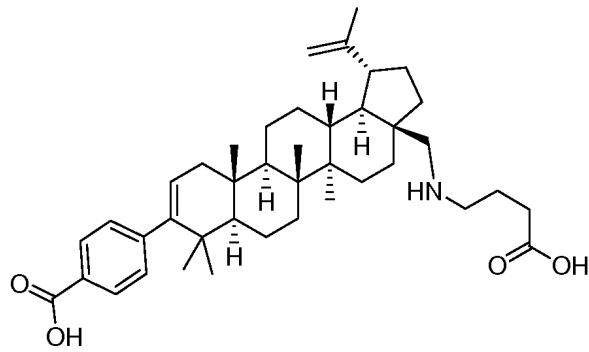
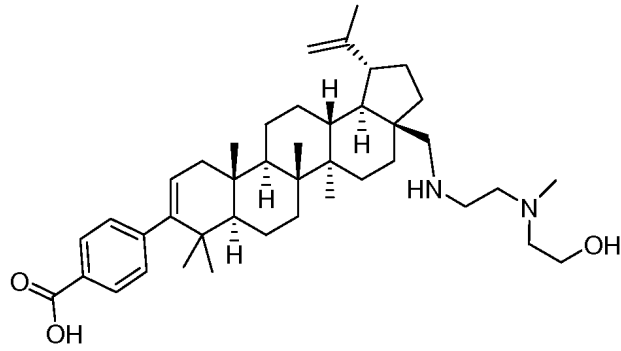
11. Un compuesto de la reivindicación 1 que se selecciona del grupo que consiste en:

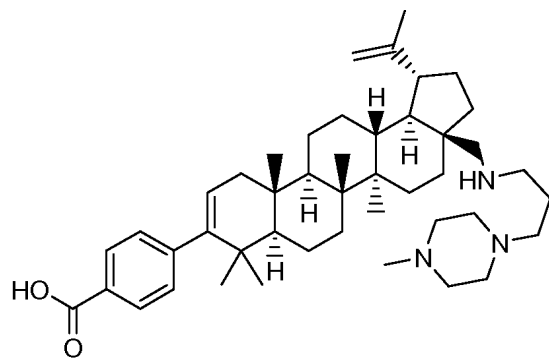
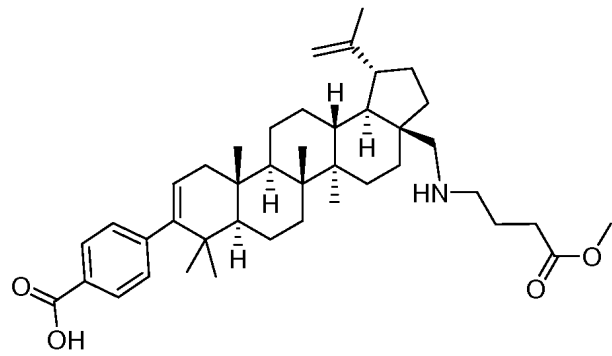
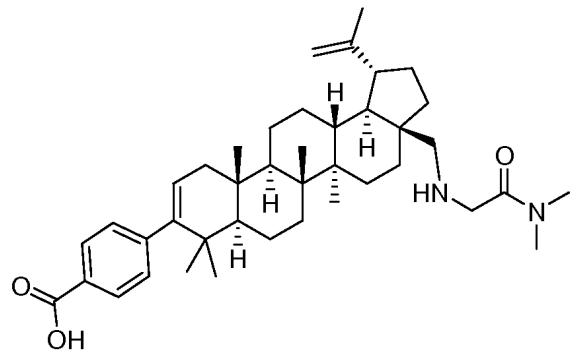
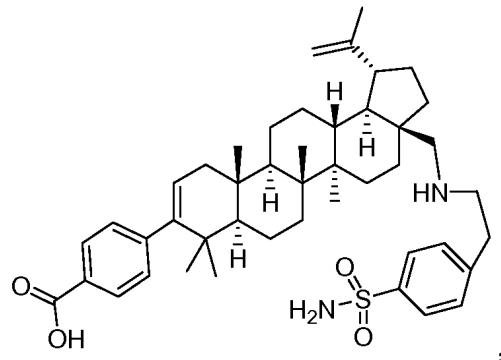


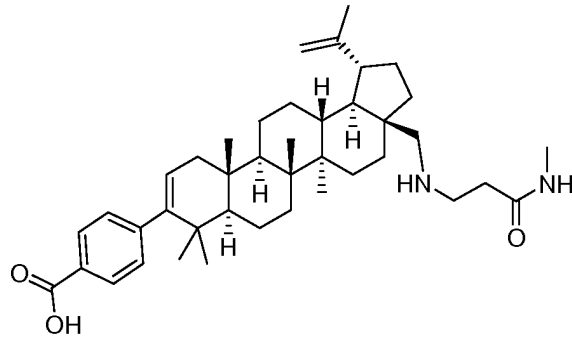
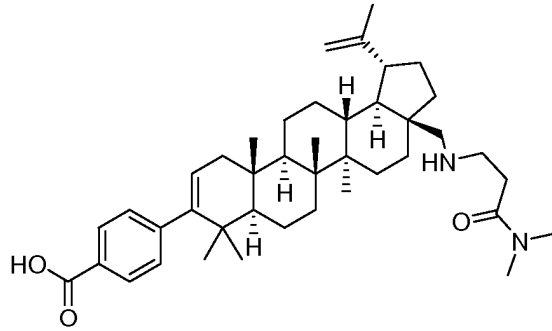




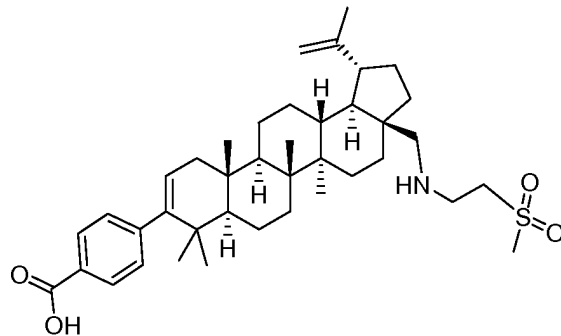




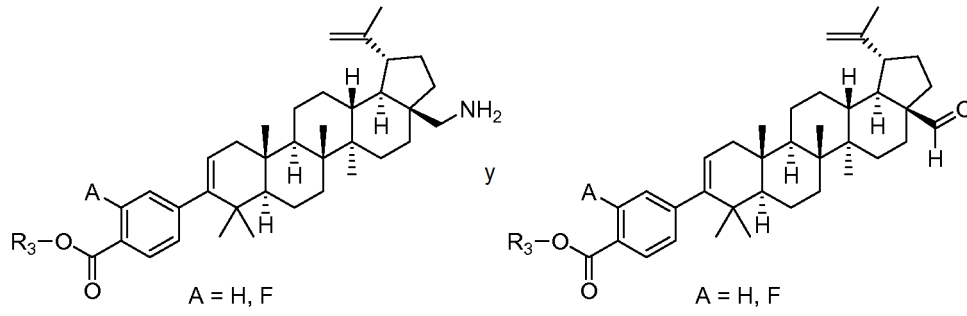




y



- 5 12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva antiviral de uno o más de los compuestos como se define de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, junto con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
- 10 13. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 12, útil para tratar infección por VIH, que adicionalmente comprende una cantidad efectiva antiviral de un agente de tratamiento de SIDA seleccionado del grupo que consiste en:
- 15 (a) un agente antiviral del SIDA;
 (b) un agente anti-infectivo;
 (c) un inmunomodulador; y
 (d) otro inhibidor de entrada del VIH.
- 20 14. Un compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en un método para el tratamiento de un mamífero infectado con el virus del VIH.
15. Un compuesto intermediario que es seleccionado del grupo de:



donde R₃ es como se define en la reivindicación 1.