

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 957 767**

51 Int. Cl.:

C07J 63/00 (2006.01)

C12N 9/50 (2006.01)

A61K 31/575 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2017** **E 21152161 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2023** **EP 3831839**

54 Título: **Triterpenoides modificados en C-3 y C-17 como inhibidores del VIH-1**

30 Prioridad:

04.02.2016 US 201662291298 P

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

25.01.2024

73 Titular/es:

VIIV HEALTHCARE UK (NO.5) LIMITED (100.0%)
GSK Medicines Research Centre, Gunnels Wood
Road
Stevenage SG1 2NY, GB

72 Inventor/es:

CHEN, JIE;
CHEN, YAN;
DICKER, IRA, B.;
HARTZ, RICHARD A;
MEANWELL, NICHOLAS A;
REGUEIRO-REN, ALICIA;
SIT, SING-YUEN;
SIN, NY;
SWIDORSKI, JACOB y
VENABLES, BRIAN LEE

74 Agente/Representante:

ARIZTI ACHA, Monica

ES 2 957 767 T3

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

DESCRIPCIÓN

Triterpenoides modificados en C-3 y C-17 como inhibidores del VIH-1

5 Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

La infección por el VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana 1) sigue siendo un gran problema médico, y se calcula que hacia finales de 2010 había 45-50 millones de personas infectadas a nivel mundial. La cantidad de casos de VIH y SIDA (síndrome de la inmunodeficiencia adquirida) ha aumentado rápidamente. En 2005, se informaron aproximadamente 5,0 millones de nuevas infecciones y 3,1 millones de personas murieron de SIDA. Los fármacos actualmente disponibles para el tratamiento del VIH incluyen inhibidores de la transcriptasa inversa (RT) nucleósidos o combinaciones de píldoras únicas aprobadas: zidovudina (o AZT o RETROVIR®), didanosina (o VIDEX®), estavudina (o ZERIT®), lamivudina (o 3TC o EPIVIR®), zalcitabina (o DDC o HIVID®), succinato de abacavir (o ZIAGEN®), sal de fumarato de tenofovir disoproxil (o VIREAD®), emtricitabina (o FTC- EMTRIVA®), COMBIVIR® (contiene -3TC más AZT), TRIZIVIR® (contiene abacavir, lamivudina y zidovudina), EPZICOM® (contiene abacavir y lamivudina), TRUVADA® (contiene VIREAD® y EMTRIVA®); inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos: nevirapina (o VIRAMUNE®), delavirdina (o RESCRIPTOR®) y efavirenz (o SUSTIVA®), ATRIPLA® (TRUVADA® + SUSTIVA®), y etravirina, e inhibidores de proteasa peptidomiméticos o formulaciones aprobadas: saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, KALETRA® (lopinavir y Ritonavir), darunavir, atazanavir (REYATAZ®) y tipranavir (APTIVUS®) y cobicistat, e inhibidores de integrasa como raltegravir (ISENRESS®), e inhibidores de entrada como enfuvirtida (T-20) (FUZEON®) y maraviroc (SELZENTRY®).

Cada uno de estos fármacos únicamente puede restringir transitoriamente la replicación vírica si se usan en solitario. Sin embargo, cuando se usan combinados, estos fármacos tienen un gran efecto sobre el avance de la viremia y la enfermedad. De hecho, se han documentado recientemente reducciones significativas de las tasas de mortalidad entre pacientes con SIDA como consecuencia de la extensa aplicación de la terapia de combinación. Sin embargo, a pesar de estos impresionantes resultados, las terapias de fármacos combinados en última instancia pueden fracasar en el 30 al 50 % de los pacientes. Una potencia insuficiente de los fármacos, la falta de cumplimiento, una penetración restringida al tejido y limitaciones específicas de los fármacos en ciertos tipos de células (por ejemplo, la mayoría de los análogos de nucleósidos no se pueden fosforilar en las células en reposo) pueden ser la causa de la supresión incompleta de virus sensibles. Además, la alta tasa de replicación y el rápido recambio de VIH-1, en combinación con la frecuente incorporación de mutaciones, produce la aparición de variantes resistentes a los fármacos y fallos en el tratamiento cuando están presentes concentraciones subóptimas del fármaco. Por lo tanto, se necesitan agentes anti-VIH novedosos que muestren diferentes patrones de resistencia y una farmacocinética favorable, así como perfiles de seguridad, para proporcionar más opciones de tratamiento. Los inhibidores de la fusión del VIH y los antagonistas de correceptores de la entrada del VIH mejorados son dos ejemplos de nuevas clases de agentes anti-VIH estudiados por varios investigadores.

Los inhibidores del acoplamiento del VIH son una subclase adicional de compuestos antivíricos que se unen a la glicoproteína superficial gp120 del VIH e interfieren con la interacción entre la proteína superficial gp120 y el receptor de la célula hospedadora CD4. Por lo tanto, evitan que el VIH se acople al linfocito T humano CD4, y bloquean la replicación del VIH en la primera fase del ciclo de vida del VIH. Las propiedades de los inhibidores del acoplamiento del VIH se han mejorado en un intento por obtener compuestos con máxima utilidad y eficacia como agentes antivíricos. En particular, las Patentes de Estados Unidos n.º 7.354.924 y U.S. 7.745.625 son ilustrativas de los inhibidores de la unión del VIH.

Otra clase emergente de compuestos para el tratamiento del VIH se denominan inhibidores de la maduración del VIH. La maduración es la última de las 10 o más etapas de la replicación del VIH o del ciclo de vida del VIH, en el que el VIH se vuelve infeccioso como consecuencia de varios eventos de escisión mediados por la proteasa del VIH en la proteína gag que, en última instancia, genera la liberación de la proteína de la cápside (CA). Los inhibidores de la maduración evitan que la cápside del VIH se ensamble y madure de manera adecuada, que forme una cubierta externa protectora o que surja de células humanas. En cambio, se producen virus no infecciosos que evitan ciclos posteriores de la infección por VIH.

Ahora se ha mostrado que ciertos derivados del ácido betulínico muestran una potente actividad contra el VIH como inhibidores de la maduración del VIH. Por ejemplo, el documento US 7.365.221 divulga derivados de dihidrobetulina y betulina monoacilados y su uso como agentes anti-VIH. Como se analiza en la referencia '221, la esterificación del

ácido betulínico (1) con ciertos grupos acilo sustituidos, tales como grupos 3',3'-dimetilglutarilo y 3',3'-dimetilsuccinilo producía derivados que tienen actividad potenciada (Kashiwada, Y., et al., J. Med. Chem. 39:1016-1017 (1996)). Los derivados del ácido dihidrobetulínico y del ácido betulínico acilados que son potentes agentes anti-VIH también se describen en la Pat. de Estados Unidos n.º 5.679.828. La esterificación del hidroxilo en el carbono 3 de betulina con ácido succínico también produjo un compuesto capaz de inhibir la actividad del VIH-1 (Pokrovskii, A. G., et al., "Synthesis of derivatives of plant triterpenes and study of their antiviral and immunostimulating activity", Khimiya y Interesakh Ustoichivogo Razvitiya, Vol. 9, Nº 3, págs. 485-491 (2001) (Resumen en inglés).

Otras referencias al uso del tratamiento de la infección por VIH con compuestos derivados del ácido betulínico incluyen los documentos US 2005/0239748 y US 2008/0207573, así como los documentos WO2006/053255, WO2009/100532 y WO2011/007230.

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

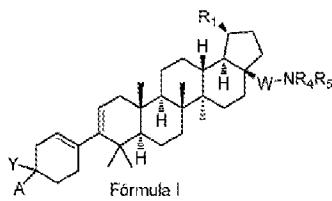
En el presente documento también se hace referencia a las solicitudes de Bristol-Myers Squibb tituladas "MODIFIED C-3 BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS" USSN 13/151,706, presentada el 2 de junio de 2011 (ahora documento U.S. 8.754.068) y "C-28 AMIDES OF MODIFIED C-3 BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS" USSN 13/151,722, presentada el 2 de junio de 2011 (ahora documento U.S. 8.802.661). También se hace referencia a la solicitud titulada "C-28 AMINES OF C-3 MODIFIED BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS" USSN 13/359.680, presentada el 27 de enero de 2012 (ahora el documento U.S. 8.748.415). Además, se hace referencia a la solicitud titulada "C-17 AND C-3 MODIFIED TRITERPENOIDS WITH HIV MATURATION INHIBITORY ACTIVITY" USSN 13/359,727, presentada el 27 de enero de 2012 (ahora el documento U.S. 8.846.647). También se hace referencia adicionalmente a la solicitud "C-3 CYCLOALKENYL TRITERPENOIDS WITH HIV MATURATION INHIBITORY ACTIVITY", presentada USSN 13/760,726 el 6 de febrero de 2013 (ahora documento U.S. 8.906.889), así como a la solicitud titulada "Triterpenoids with HIV Maturation Inhibitory Activity" USSN 14/682,179, presentada el 9 de abril de 2015.

Los que se necesita ahora en la técnica son nuevos compuestos que sean útiles como inhibidores de la maduración del VIH, así como nuevas composiciones farmacéuticas que contengan estos compuestos. En particular, son necesarios nuevos compuestos que sean eficaces contra los mutantes del VIH genotípicos emergentes.

Sumario de la invención

El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones adjuntas. La presente invención proporciona combinaciones que comprenden compuestos de la fórmula I a continuación, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, sus formulaciones farmacéuticas, y su uso en pacientes que padecen o son susceptibles a un virus, tal como el VIH. Los compuestos de la fórmula I son agentes antivíricos eficaces, particularmente como inhibidores del VIH. Son útiles para el tratamiento del VIH y SIDA.

La presente invención se refiere a una combinación que comprende un (i) compuesto de fórmula I, que incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo:



en la que R_1 es isopropenilo o isopropilo;

A es -alquilo C_{1-6} -OR₀;

en la que R_0 es heteroaril-Q₀;

Q₀ se selecciona del grupo de -H, -CN, -alquilo C_{1-6} , -COOH, -Ph, -O-alquilo C_{1-6} ,

-halo, -CF₃,

Y se selecciona del grupo

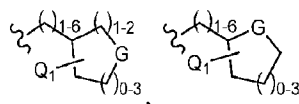
de -COOR₂, -C(O)NR₂SO₂R₃, -C(O)NHSO₂NR₂R₂, -SO₂NR₂C(O)R₂, -tetrazol, y -CONHOH;

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

W está ausente, o es -CH₂- o -CO-;

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

R₄ se selecciona del grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido con C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-Q₁, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆-Q₁, arilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, -COR₆, -SO₂R₇, -SO₂NR₂R₂, y



en las que G se selecciona del grupo de -O-, -SO₂- y -NR₁₂-;

en las que Q₁ se selecciona del grupo de -alquilo C₁₋₆, -fluoroalquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroarilo sustituido, halógeno, -CF₃, -OR₂, -COOR₂, -NR₈R₉, -CONR₈R₉ y -SO₂R₇;

R₅ se selecciona del grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido con alquilo, -alquilo C₁₋₆-NR₈R₉, -COR₃, -SO₂R₇ y -SO₂NR₂R₂;

con la condición de que R₄ o R₅ no sea -COR₆ cuando W sea -CO-;

con la condición adicional de que únicamente uno de R₄ o R₅ se seleccione del grupo de -COR₆, -COCOR₆, -SO₂R₇ y -SO₂NR₂R₂;

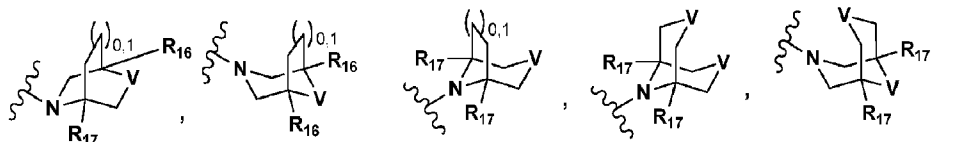
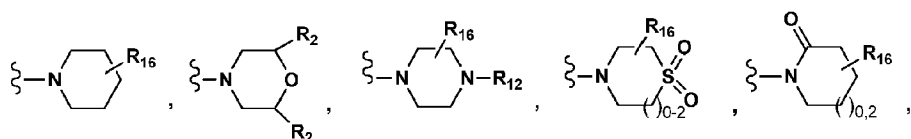
R₆ se selecciona del grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido con alquilo, -cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆-Q₂ sustituido, -alquilo C₁₋₆-Q₂, -alquilo C₁₋₆-Q₂ sustituido con alquilo, -cicloalquilo C₃₋₆-Q₂, aril-Q₂, -NR₁₃R₁₄, y -OR₁₅;

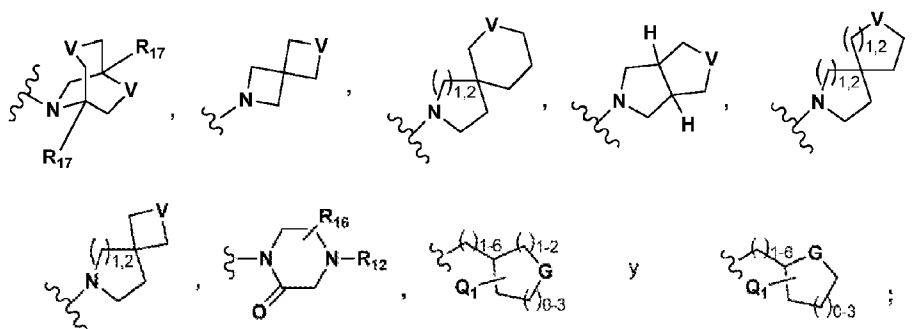
en las que Q₂ se selecciona del grupo de arilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, -OR₂, -COOR₂, -NR₈R₉, SO₂R₇, -CONHSO₂R₃, y -CONHSO₂NR₂R₂;

R₇ se selecciona del grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido, cicloalquilo C₃₋₆,

-CF₃, arilo y heteroarilo;

R₈ y R₉ se seleccionan independientemente del grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo sustituido con C₁₋₆, arilo, heteroarilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, -alquilo C₁₋₆-Q₂, y -COOR₃, o R₈ y R₉ se toman junto con el N adyacente para formar un ciclo seleccionado del grupo de:





5

M se selecciona del grupo de $-R_{15}$, $-SO_2R_2$, $-SO_2NR_2R_2$, $-OH$ y $-NR_2R_{12}$;

V se selecciona del grupo de $-CR_{10}R_{11}$, $-SO_2$, $-O$ y $-NR_{12}$;

10 con la condición de que únicamente uno de R_8 o R_9 pueda ser $-COOR_3$;

R_{10} y R_{11} se seleccionan independientemente del grupo de $-H$, $-alquilo$ C_{1-6} , $-alquilo$ sustituido con C_{1-6} y $-cicloalquilo$ C_{3-6} ;

15 R_{12} se selecciona del grupo de $-H$, $-alquilo$ C_{1-6} , $-alquilo$ C_{1-6} sustituido con $alquilo$, $-CONR_2R_2$, $-SO_2R_3$ y $-SO_2NR_2R_2$;

R_{13} y R_{14} se seleccionan independientemente del grupo de $-H$, $-alquilo$ C_{1-6} , $-cicloalquilo$ C_{3-6} , $-alquilo$ sustituido con C_{1-6} , $-alquilo$ $C_{1-6}-Q_3$, $-alquilo$ C_{1-6} - $cicloalquilo$ $C_{3-6}-Q_3$ y $alquilo$ sustituido con $C_{1-6}-Q_3$;

20 Q_3 se selecciona del grupo de heteroarilo, heteroarilo sustituido, $-NR_2R_{12}$, $-CONR_2R_2$, $-COOR_2$, $-OR_2$, y $-SO_2R_3$;

R_{15} se selecciona del grupo de $-alquilo$ C_{1-6} , $-cicloalquilo$ C_{3-6} , $-alquilo$ sustituido con C_{1-6} , $-alquilo$ $C_{1-6}-Q_3$, $-alquilo$ C_{1-6} - $cicloalquilo$ $C_{3-6}-Q_3$ y $alquilo$ sustituido con $C_{1-6}-Q_3$;

25 R_{16} se selecciona del grupo de $-H$, $-alquilo$ C_{1-6} , $-NR_2R_2$, y $-COOR_2$;

con la condición de que cuando V sea $-NR_{12}$; R_{16} no sea $-NR_2R_2$; y

R_{17} se selecciona del grupo de $-H$, $-alquilo$ C_{1-6} , $-COOR_3$, y $arilo$;

30

y (ii) un antiviral, inmunomodulador, antiinfeccioso, inhibidor de la entrada del VIH o vacuna contra el VIH.

En una realización más, se proporciona la combinación para usar en un método para tratar mamíferos infectados con un virus, especialmente en los que dicho virus es VIH, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad antiviral eficaz de un compuesto que se selecciona del grupo de compuestos de la fórmula I, y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Opcionalmente, el compuesto de la fórmula I se puede administrar en combinación con una cantidad antiviral eficaz de otro agente de tratamiento del sida seleccionado del grupo que consiste en: (a) un agente antiviral contra el sida; (b) un agente antiinfeccioso; (c) un inmunomodulador; y (d) otros inhibidores de la entrada del VIH.

40

Otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la fórmula I, y uno o más vehículos, excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables; y opcionalmente junto con otro agente para el tratamiento del sida seleccionado del grupo que consiste en: (a) un agente antiviral contra el sida; (b) un agente antiinfeccioso; (c) un inmunomodulador; y (d) otros inhibidores de la entrada del VIH.

45

En otra realización de la invención, se proporcionan uno o más procedimientos para fabricar los compuestos de la fórmula I en el presente documento.

También se divulgan en el presente documento compuestos intermedios útiles en la fabricación de los compuestos de la fórmula I en el presente documento.

50

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

55

Descripción detallada de las realizaciones

Como se usa en el presente documento, las formas singulares "un", "una", y "el/la" incluyen referencia al plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

Dado que los compuestos de la presente invención pueden poseer centros asimétricos y, por lo tanto, aparecer como mezclas de diastereómeros, la presente divulgación incluye la formas diastereoisoméricas individuales de los compuestos de la fórmula I además de las mezclas de los mismos.

Definiciones

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

"H" hace referencia a hidrógeno, incluyendo sus isótopos, tales como deuterio.

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

"Fluoroalquilo C₁-C₄" hace referencia a alquilo C₁-C₄ sustituido con F, en donde al menos un átomo de H está sustituido por un átomo de F, y cada átomo de H puede estar independientemente sustituido por un átomo de F;

"Halógeno" o "halo" hace referencia a cloro, bromo, yodo o flúor.

Un grupo "arilo" o "Ar" hace referencia a grupos de solo carbono monocíclicos o policíclicos de anillo fusionado (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono) que tienen un sistema de electrones pi completamente conjugados. Los ejemplos, sin limitación, de grupos arilo son fenilo, naftalenilo y antracenilo. El grupo arilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituyentes son preferiblemente uno o más seleccionados de entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalícliclo, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxio, tiohidroxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxio, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfonilo, sulfonamido, trihalogenometilo, ureido, amino y -NR^xR^y, en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, carbonilo, C-carboxi, sulfonilo, trihalogenometilo, y, un anillo heteroalícliclo combinado de cinco o seis miembros.

Un grupo "heteroarilo" hace referencia a un grupo de anillos monocíclicos o condensados (es decir, anillos que comparten un par adyacente de átomos) que tiene, en el anillo o anillos, uno o más átomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que tiene, además, un sistema de electrones pi completamente conjugado. A menos que se indique otra cosa, el grupo heteroarilo se puede acoplar con un átomo de carbono o de nitrógeno dentro del grupo heteroarilo. Debe observarse que el término heteroarilo pretende abarcar un N-óxido del heteroarilo de origen si un N-óxido de este tipo es químicamente viable como se conoce en la técnica. Los 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 están sustituidos, el grupo o grupos sustituidos son preferiblemente uno o más seleccionados de entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalícliclo, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxio, tioalcoxi, tiohidroxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxio, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfonilo, sulfonamido, trihalogenometilo, ureido, amino, y -NR^xR^y, en donde R^x y R^y son como se han definido anteriormente.

Un grupo "heteroalícliclo" hace referencia a un grupo de anillos monocíclicos o condensados que tienen, en el anillo o anillos, uno o más átomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos se seleccionan de aquellos que proporcionan disposiciones de enlaces estables y no pretenden incluir sistemas que no existirían. Los anillos también pueden tener uno o más enlaces dobles. Sin embargo, los anillos no tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. Los ejemplos, sin limitación, de grupos heteroalícliclos son azetidino, piperidilo, piperazinilo, imidazolinilo, tiazolidinilo, 3-pirrolidin-1-ilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y sus S-óxidos y tetrahidropiranilo. Cuando están sustituidos, el grupo o grupos sustituidos son preferiblemente uno o más seleccionados de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalícliclo, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxio, tiohidroxi, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxio, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamil, N-tiocarbamil, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfonilo, sulfonamido, trihalogenometanosulfonamido, trihalogenometanosulfonilo, sililo, guanilo, guanidino, ureido, fosfonilo, amino y -NR^xR^y, en donde R^x y R^y son como se han definido anteriormente.

Un grupo "alquilo" hace referencia a un hidrocarburo alifático saturado que incluye grupos de cadena lineal y ramificada. Preferentemente, el grupo alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono (siempre que en el presente documento se indique un intervalo numérico, por ejemplo, "1-20", significa que el grupo, en este caso el grupo alquilo, puede contener 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta 20 átomos de carbono inclusive). Más preferiblemente, es un alquilo de tamaño medio que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Lo más preferiblemente, es un alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando están sustituidos, el grupo o grupos sustituyentes son, preferiblemente, uno o más seleccionados individualmente de trihalogenoalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxido, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxido, ciano, halo, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometanosulfonamido, trihalometanosulfonilo, y un anillo heteroalíclico de cinco o seis miembros combinado.

Un grupo "cicloalquilo" hace referencia a un grupo de anillos de solo carbono monocíclicos o condensados (es decir, anillos que comparten un par adyacente de átomos de carbono), en donde uno o más anillos no tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Los ejemplos, sin limitación, de grupos cicloalquilo son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno, cicloheptano, ciclohepteno y adamantano. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando están sustituidos, el grupo o grupos sustituyentes son, preferiblemente, uno o más seleccionados individualmente de alquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxido, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxido, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalogenometanosulfonamido, trihalogenometanosulfonilo, sililo, amidino, guanidino, ureido, fosfonilo, amino y $-NR^xR^y$, con R^x y R^y como se han definido anteriormente.

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

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

Un grupo "hidroxilo" hace referencia a un grupo $-OH$.

Un grupo "alcoxi" hace referencia tanto a un grupo $-O$ -alquilo como a un grupo $-O$ -cicloalquilo, como se define en el presente documento.

Un grupo "ariloxi" hace referencia tanto a un grupo $-O$ -arilo como a un grupo $-O$ -heteroarilo, como se define en el presente documento.

Un grupo "heteroariloxi" hace referencia a un grupo heteroaril- O - con heteroarilo como se define en el presente documento.

Un grupo "heteroalícicloxido" hace referencia a un grupo heteroalíclico- O - con heteroalíclico como se define en el presente documento.

Un grupo "tiohidroxilo" hace referencia a un grupo $-SH$.

Un grupo "tioalcoxi" hace referencia tanto a un grupo S -alquilo como un grupo S -cicloalquilo, como se define en el presente documento.

Un grupo "tioariloxi" hace referencia tanto a un grupo S -arilo como un grupo S -heteroarilo, como se define en el presente documento.

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

Un grupo "tioheteroalícicloxido" hace referencia a un grupo heteroalíclico- S - con heteroalíclico como se define en el presente documento.

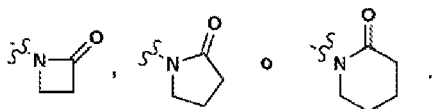
Un grupo "carbonilo" hace referencia a un grupo $-C(=O)-R$, donde R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) y heteroalíclico (unido a través de un carbono del anillo), como se define cada uno en el presente documento.

Un grupo "aldehído" hace referencia a un grupo carbonilo donde R es hidrógeno.

- Un grupo "tiocarbonilo" hace referencia a un grupo $-C(=S)-R$, con R" como se define en el presente documento.
- Un grupo "ceto" hace referencia a un grupo $-CC(=O)C-$ 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.
- 5 Un grupo "trihalogenometanocarbonilo" hace referencia a un grupo $Z_3CC(=O)-$ siendo dicho Z un halógeno.
- Un grupo "C-carboxi" hace referencia a un grupo $-C(=O)O-R$, con R" como se define en el presente documento.
- 10 Un grupo "O-carboxi" hace referencia a un grupo $R"C(O)O-$, con R" como se define en el presente documento.
- Un grupo "ácido carboxílico" hace referencia a un grupo C-carboxi en el que R" es hidrógeno.
- 15 Un grupo "trihalogenometilo" hace referencia a un grupo $-CZ_3$, en donde Z es un grupo halógeno como se define en el presente documento.
- Un grupo "trihalogenometanosulfonilo" hace referencia a un grupo $Z_3CS(=O)_2-$ con Z como se ha definido anteriormente.
- 20 Un grupo "trihalogenometanosulfonamido" hace referencia a un grupo $Z_3CS(=O)_2NR^x-$ con Z como se ha definido anteriormente y siendo R^x H o alquilo (C_{1-6}).
- Un grupo "sulfonilo" hace referencia a un grupo $-S(=O)_2R$, siendo R" alquilo (C_{1-6}).
- 25 Un grupo "sulfonilo" se hace referencia a un grupo $-S(=O)_2R$, siendo R" alquilo (C_{1-6}).
- Un grupo "S-sulfonamido" hace referencia a $-S(=O)_2NR^xR^y$, siendo R^x y R^y independientemente H o alquilo (C_{1-6}).
- Un grupo "N-sulfonamido" hace referencia a un grupo $R"S(=O)_2NR^x-$, siendo R_x H o alquilo (C_{1-6}).
- 30 Un grupo "O-carbamilo" hace referencia a un grupo $-OC(=O)NR^xR^y$, siendo R^x and R^y independientemente H o alquilo (C_{1-6}).
- Un grupo "N-carbamilo" hace referencia a un grupo $R^xOC(=O)NR^y$, siendo R^x y R^y independientemente H o alquilo (C_{1-6}).
- 35 Un grupo "O-tiocarbamilo" hace referencia a un grupo $-OC(=S)NR^xR^y$, siendo R^x y R^y independientemente H o alquilo (C_{1-6}).
- Un grupo "N-tiocarbamilo" hace referencia a un grupo $R^xOC(=S)NR^y-$, siendo R^x y R^y independientemente H o alquilo (C_{1-6}).
- 40 Un grupo "amino" hace referencia a un grupo $-NH_2$.
- Un grupo "C-amido" hace referencia a un grupo $-C(=O)NR^xR^y$, siendo R^x y R^y independientemente H o alquilo (C_{1-6}).
- Un grupo "C-tioamido" hace referencia a un grupo $-C(=S)NR^xR^y$, siendo R^x y R^y independientemente H o alquilo (C_{1-6}).
- 50 Un grupo "N-amido" hace referencia a un grupo $R^xC(=O)NR^y-$, siendo R^x y R^y independientemente H o alquilo (C_{1-6}).
- Un grupo "ureido" hace referencia a un grupo $-NR^xC(=O)NR^yR^{y2}$, siendo R^x , R^y , y R^{y2} independientemente H o alquilo (C_{1-6}).
- 55 Un grupo "guanidino" hace referencia a un grupo $-R^xNC(=N)NR^yR^{y2}$, siendo R^x , R^y , y R^{y2} independientemente H o alquilo (C_{1-6}).
- Un grupo "amidino" hace referencia a un grupo $R^xR^yNC(=N)-$, siendo R^x y R^y independientemente H o alquilo (C_{1-6}).
- 60 Un grupo "ciano" hace referencia a un grupo $-CN$.
- Un grupo "sililo" hace referencia a $-Si(R")_3$, siendo R" alquilo (C_{1-6}) o fenilo.
- Un grupo "fosfonilo" hace referencia a $P(=O)(OR^x)_2$ siendo R^x alquilo (C_{1-6}).

Un grupo "hidrazino" hace referencia a un grupo $-NR^XNR^YR^{Y2}$, siendo R^X , R^Y , y R^{Y2} independientemente H o alquilo (C_{1-6}).

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



10 Un grupo "espiro" es un grupo orgánico bicíclico con anillos conectados a través de un único átomo. Los anillos pueden ser de diferente naturaleza o idénticos. El átomo de conexión también se denomina el espiroátomo, lo más a menudo un carbono cuaternario ("espirocarbono").

Un grupo "oxoespiro" o "oxaespiro" es un grupo espiro que tiene un oxígeno contenido dentro de la estructura anular bicíclica. Un grupo "dioxoespiro" o "dioxaespiro" tiene dos oxígenos dentro de la estructura anular bicíclica.

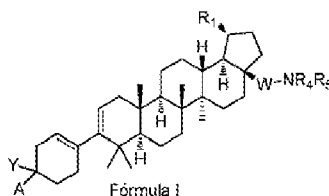
15 Cualesquiera dos grupos R adyacentes pueden combinarse para formar un anillo adicional de arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocíclico fusionado al anillo que lleva inicialmente estos grupos R.

20 Se sabe en la técnica que los átomos de nitrógeno en los sistemas de heteroarilo pueden "participar en un enlace doble del anillo de heteroarilo", y esto hace referencia a la forma de los enlaces dobles en las dos estructuras tautoméricas que comprenden grupos heteroarilo de cinco miembros. Esto indica si los nitrógenos se pueden sustituir, como se entenderá por los químicos en la técnica. La divulgación y las reivindicaciones de la presente divulgación se basan en los principios generales conocidos de la unión química. Se entiende que las reivindicaciones no incluyen estructuras que se sabe que son inestables y que no pueden existir basándose en la bibliografía.

25 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos divulgados en el presente documento están dentro del alcance de la invención. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones, pretende incluir sales de adición de bases no tóxicas. Las sales adecuadas incluyen las derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como, sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido sulfinico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido sórbico, ácido aconítico, ácido salicílico, ácido ftálico, y similares. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, también pretende incluir sales de grupos ácidos, tales como un carboxilato, con contraiones tales como amonio, sales de metales alcalinos, particularmente sodio o potasio, sales de metales alcalinotérreos, particularmente calcio o magnesio, y sales con bases orgánicas adecuadas, tales como alquilaminas inferiores (metilamina, etilamina, ciclohexilamina, y similares) o con alquilaminas inferiores sustituidas (por ejemplo, alquilaminas sustituidas con hidroxilo, tales como dietanolamina, trietanolamina o tris(hidroximetil)aminometano), o con bases tales como piperidina o morfolina.

40 El término "profármaco", tal como se usa en la presente, abarca tanto el término "ésteres de profármaco" como el término "éteres de profármaco".

Como se ha expuesto anteriormente, la invención se dirige a una combinación que comprende un compuesto, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que se selecciona entre un compuesto de la fórmula I:



45 en la que R_1 es isopropenilo o isopropilo;

A es -alquilo C_{1-6} -OR₀;

50 en la que R₀ es heteroaril-Q₀;

Q₀ se selecciona del grupo de -H, -CN, -alquilo C_{1-6} , -COOH, -Ph, -O-alquilo C_{1-6} , -halo, -CF₃,

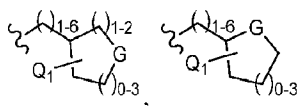
55 Y se selecciona del grupo de -COOR₂, -C(O)NR₂SO₂R₃, -C(O)NHSO₂NR₂R₂, -SO₂NR₂C(O)R₂, -tetrazol, y -CONHOH;

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

W está ausente, o es -CH₂- o -CO-;

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

R₄ se selecciona del grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido con C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-Q₁, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆-Q₁, arilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, -COR₆, -SO₂R₇, -SO₂NR₂R₂, y



en las que G se selecciona del grupo de -O-, -SO₂- y -NR₁₂-;

en las que Q₁ se selecciona del grupo de -alquilo C₁₋₆, -fluoroalquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroarilo sustituido, halógeno, -CF₃, -OR₂, -COOR₂, -NR₈R₉, -CONR₈R₉ y -SO₂R₇;

R₅ se selecciona del grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido con alquilo, -alquilo C₁₋₆-NR₈R₉, -COR₃, -SO₂R₇ y -SO₂NR₂R₂;

con la condición de que R₄ o R₅ no sea -COR₆ cuando W sea -CO-;

con la condición adicional de que únicamente uno de R₄ o R₅ se seleccione del grupo de -COR₆, -COCOR₆, -SO₂R₇ y -SO₂NR₂R₂;

R₆ se selecciona del grupo de -H, alquilo C₁₋₆, alquilo sustituido con alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo sustituido C₃₋₆-Q₂, alquilo C₁₋₆-Q₂, alquilo sustituido con alquilo C₁₋₆-Q₂, cicloalquilo C₃₋₆-Q₂, arilo-Q₂, -NR₁₃R₁₄ y -OR₁₅;

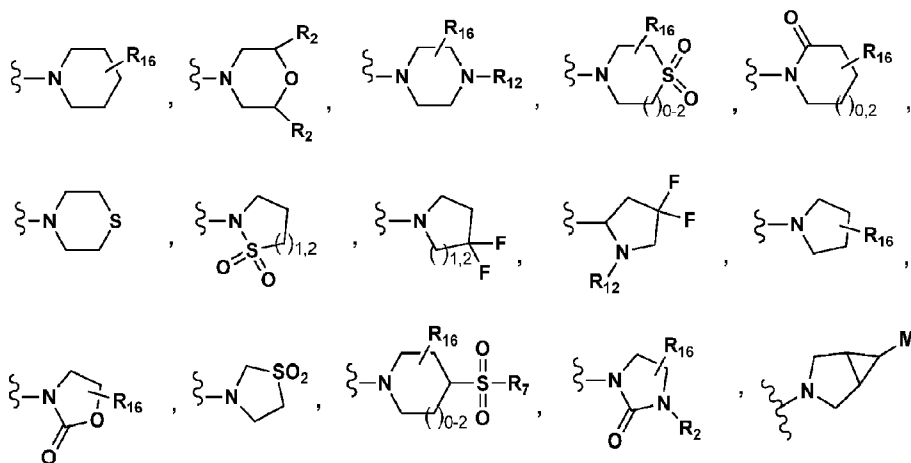
en donde Q₂ se selecciona del grupo de arilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, -

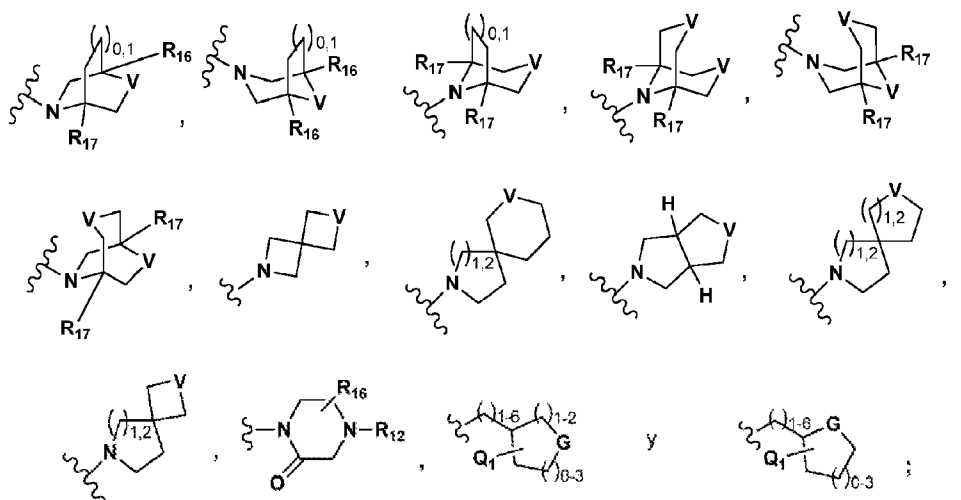
OR₂, -COOR₂, -NR₈R₉, SO₂R₇, -CONHSO₂R₃, y -CONHSO₂NR₂R₂;

R₇ se selecciona del grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido, -C₃₋₆

cicloalquilo, -CF₃, arilo y heteroarilo;

R₈ y R₉ se seleccionan independientemente entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo sustituido con C₁₋₆, arilo, heteroarilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, -alquilo C₁₋₆-Q₂, y -COOR₃, o R₈ y R₉ se toman junto con el N adyacente para formar un ciclo seleccionado del grupo de:





M se selecciona del grupo de $-R_{15}$, $-\text{SO}_2R_2$, $-\text{SO}_2\text{NR}_2R_2$, $-\text{OH}$ y $-\text{NR}_2R_{12}$;

V se selecciona del grupo de $-\text{CR}_{10}R_{11}$, $-\text{SO}_2$, $-\text{O}$ y $-\text{NR}_{12}$;

con la condición de que únicamente uno de R_8 o R_9 pueda ser $-\text{COOR}_3$;

R_{10} y R_{11} se seleccionan independientemente entre el grupo de $-\text{H}$, $-\text{alquilo } C_{1-6}$, $-\text{alquilo sustituido con } C_{1-6}$ y $-\text{cicloalquilo } C_{3-6}$;

R_{12} se selecciona del grupo de $-\text{H}$, $-\text{alquilo } C_{1-6}$, $-\text{alquilo } C_{1-6}$ sustituido con $-\text{CONR}_2R_2$, $-\text{SO}_2R_3$, y $-\text{SO}_2\text{NR}_2R_2$;

R_{13} y R_{14} se seleccionan independientemente entre el grupo de $-\text{H}$, $-\text{alquilo } C_{1-6}$, $-\text{cicloalquilo } C_{3-6}$, $-\text{alquilo sustituido con } C_{1-6}$, $-\text{alquilo } C_{1-6}-Q_3$, $-\text{alquilo } C_{1-6}-\text{cicloalquilo } C_{3-6}-Q_3$ y $-\text{alquilo sustituido con } C_{1-6}-Q_3$;

Q_3 se selecciona del grupo de heteroarilo, heteroarilo sustituido, $-\text{NR}_2R_{12}$, $-\text{CONR}_2R_2$, $-\text{COOR}_2$, $-\text{OR}_2$, y $-\text{SO}_2R_3$;

R_{15} se selecciona del grupo de $-\text{alquilo } C_{1-6}$, $-\text{cicloalquilo } C_{3-6}$, $-\text{alquilo sustituido con } C_{1-6}$, $-\text{alquilo } C_{1-6}-Q_3$, $-\text{alquilo } C_{1-6}-\text{cicloalquilo } C_{3-6}-Q_3$ y $-\text{alquilo sustituido con } C_{1-6}-Q_3$;

R_{16} se selecciona del grupo de $-\text{H}$, $-\text{alquilo } C_{1-6}$, $-\text{NR}_2R_2$, y $-\text{COOR}_2$;

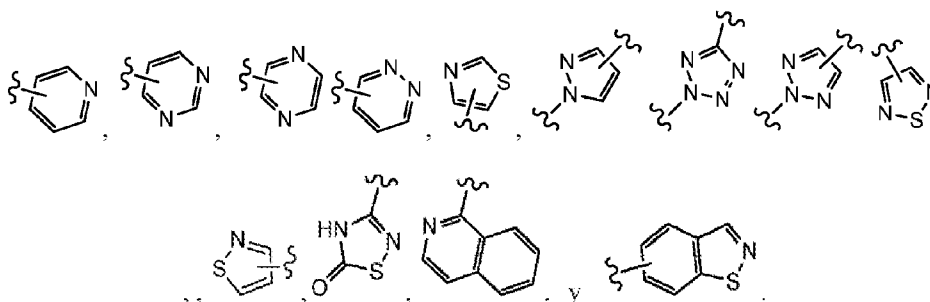
con la condición de que cuando V sea $-\text{NR}_{12}$; R_{16} no sea $-\text{NR}_2R_2$; y

R_{17} se selecciona del grupo de $-\text{H}$, $-\text{alquilo } C_{1-6}$, $-\text{COOR}_3$, y arilo.

En una realización preferida de la invención, R_1 es isopropenilo.

También se prefiere que Y sea $-\text{COOR}_2$. Más preferiblemente, R_2 en esta realización es $-\text{H}$.

En otra realización preferida de la invención, en el grupo R_0 , el resto "heteroarilo" se selecciona preferiblemente de entre el grupo de:



También se prefiere que no haya ningún grupo alquilo intermedio u otro grupo sustituyente entre el resto $-\text{O}$ y el grupo

R₀ en el sustituyente A.

Se prefiere adicionalmente que R₄ sea -alquilo C₁₋₆-Q_i.

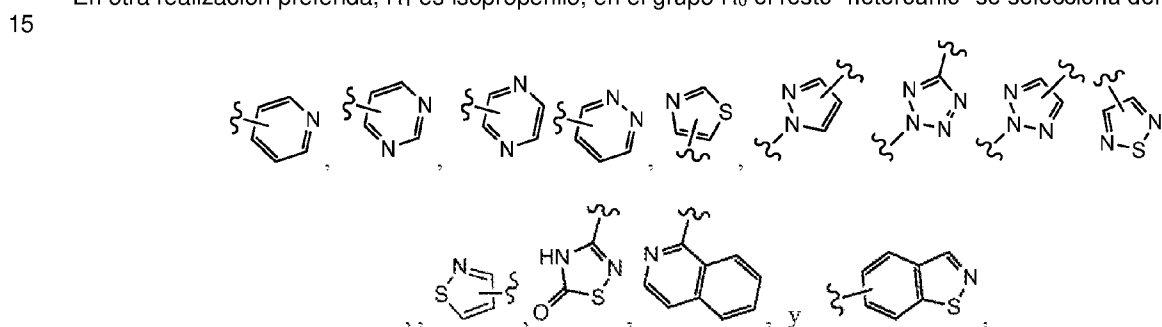
- 5 También se prefiere la realización en la que Q₁ es -NR₈R₉.

Además, cuando R₈ y R₉ se toman junto con el -N adyacente para formar un ciclo, el ciclo preferido se seleccionará del grupo de:

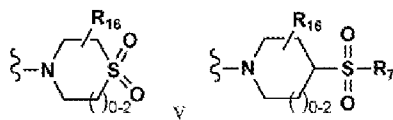


En algunas realizaciones, también se prefiere que Q₀ sea -CN.

En otra realización preferida, R₁ es isopropenilo, en el grupo R₀ el resto "heteroarilo" se selecciona del grupo de:

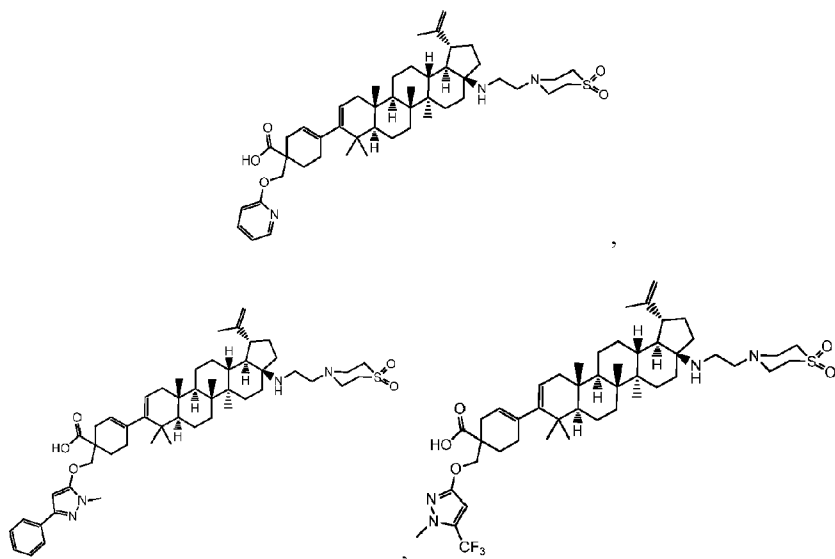


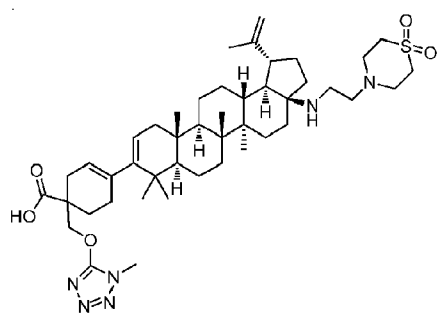
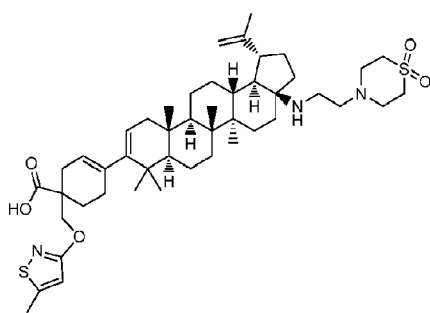
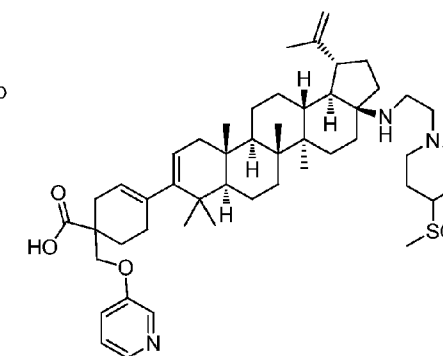
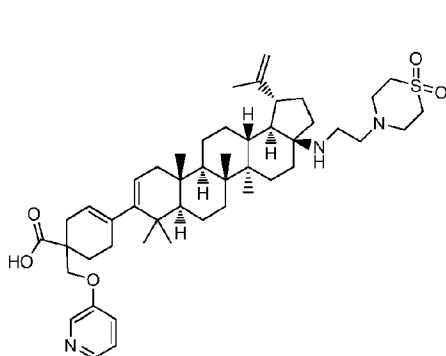
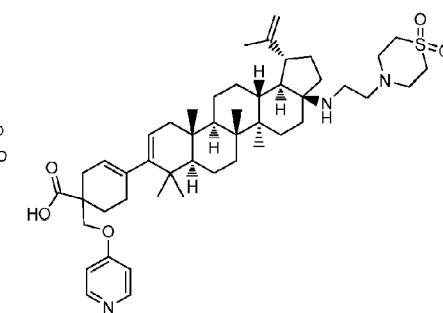
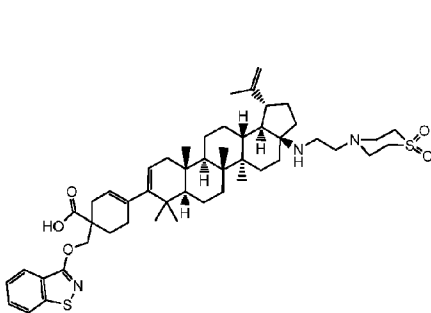
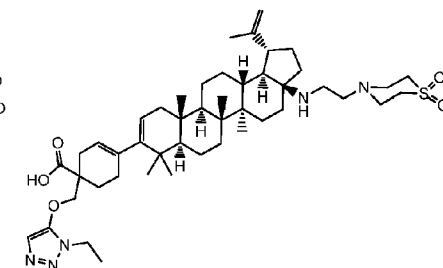
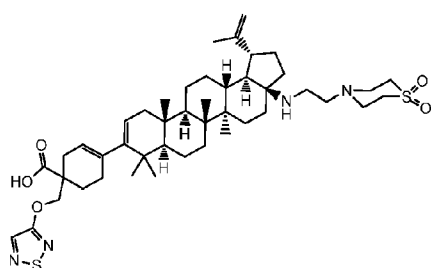
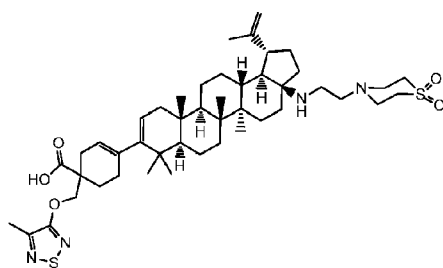
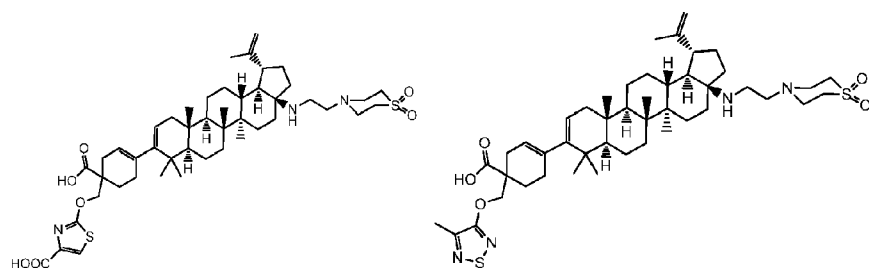
- 20 Y es -COOH, R₄ es -alquilo C₁₋₆-Q₁, Q₁ es -NR₈R₉, y R₈ y R₉ se toman junto con el -N adyacente para formar un ciclo que se selecciona del grupo de:

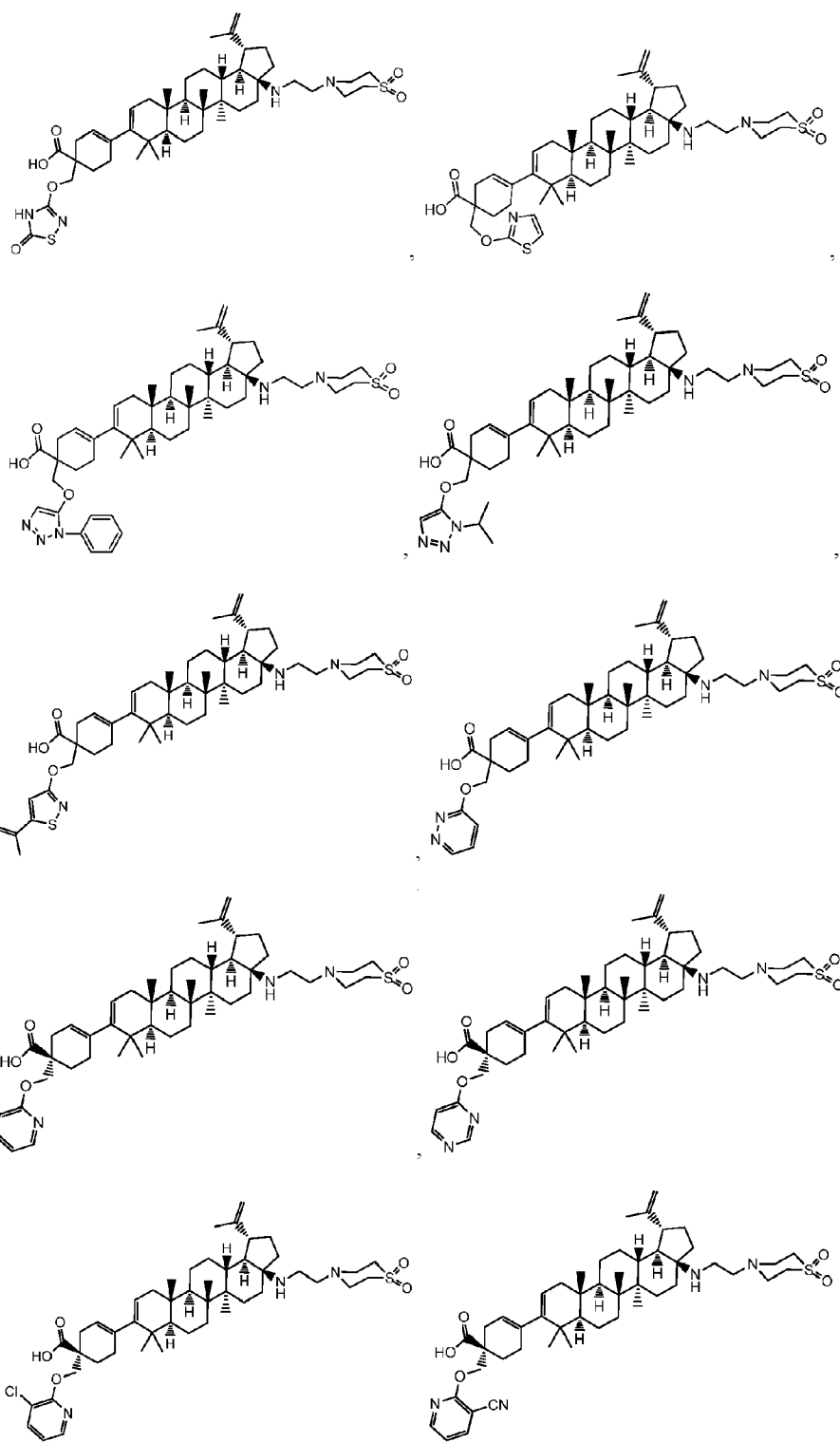


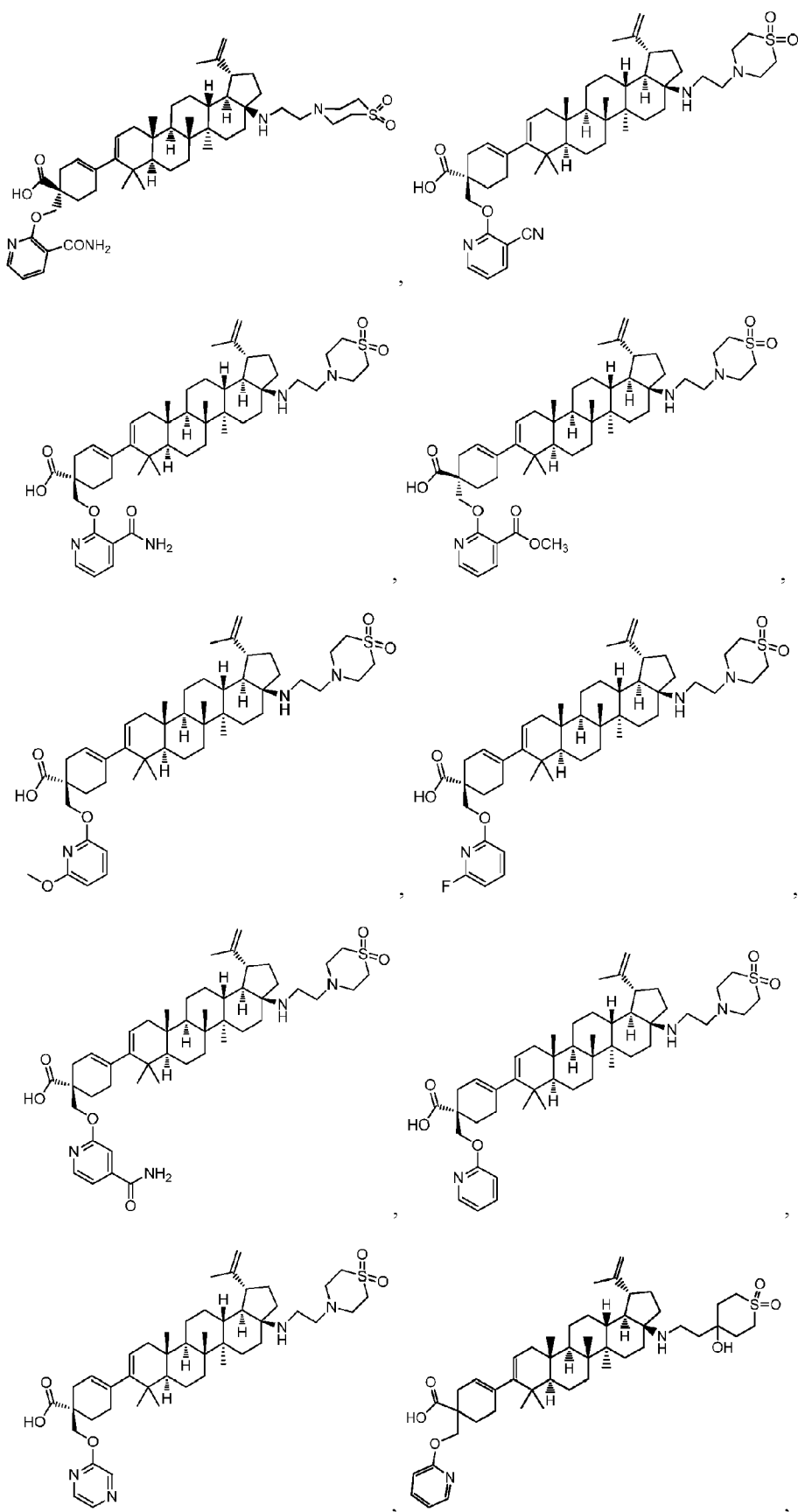
- 25 En esta realización, también se prefiere que R₇ y R₁₆ sean cada uno -H o -alquilo C₁₋₆.

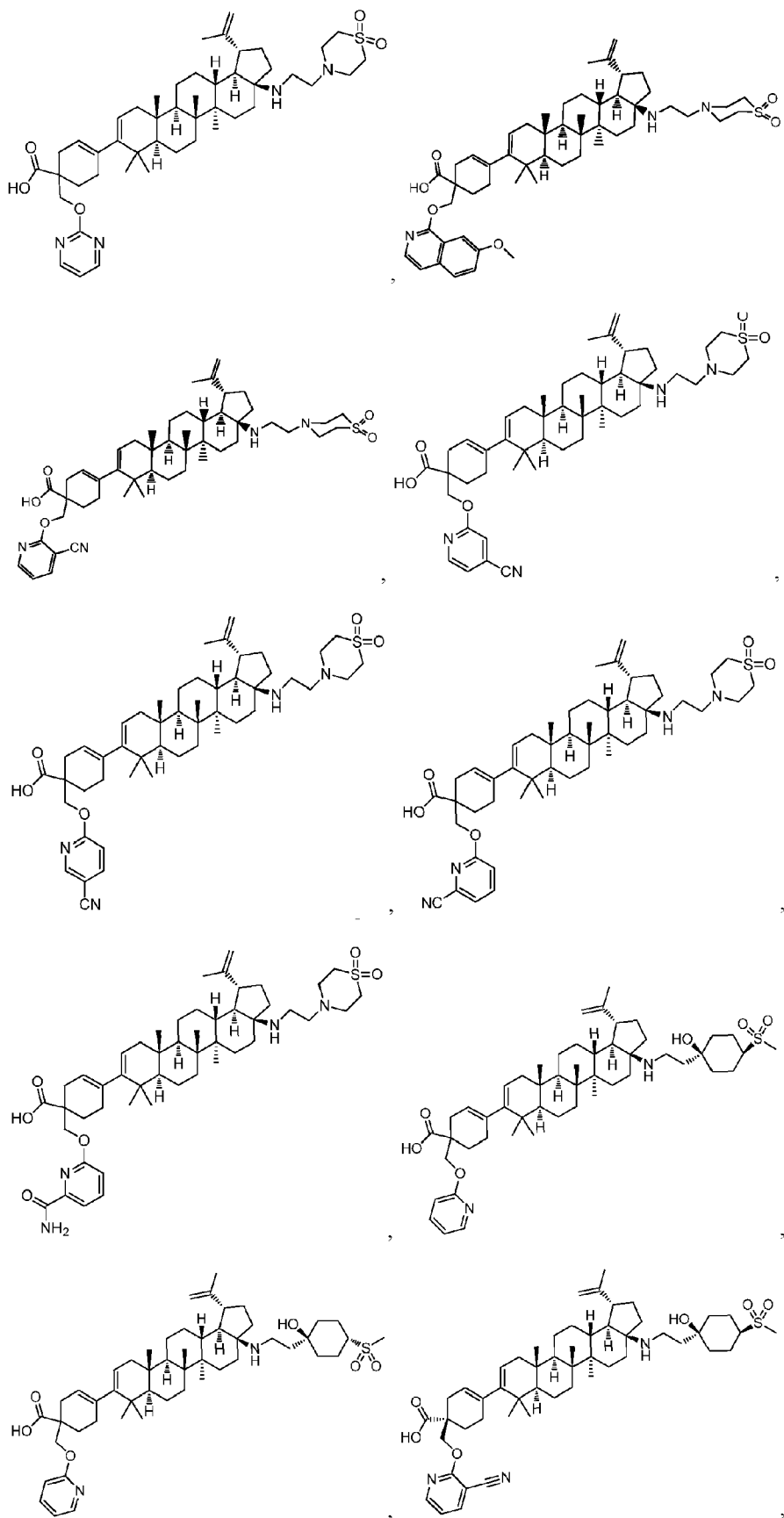
Los compuestos preferidos, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como parte de la invención, incluyen los siguientes:

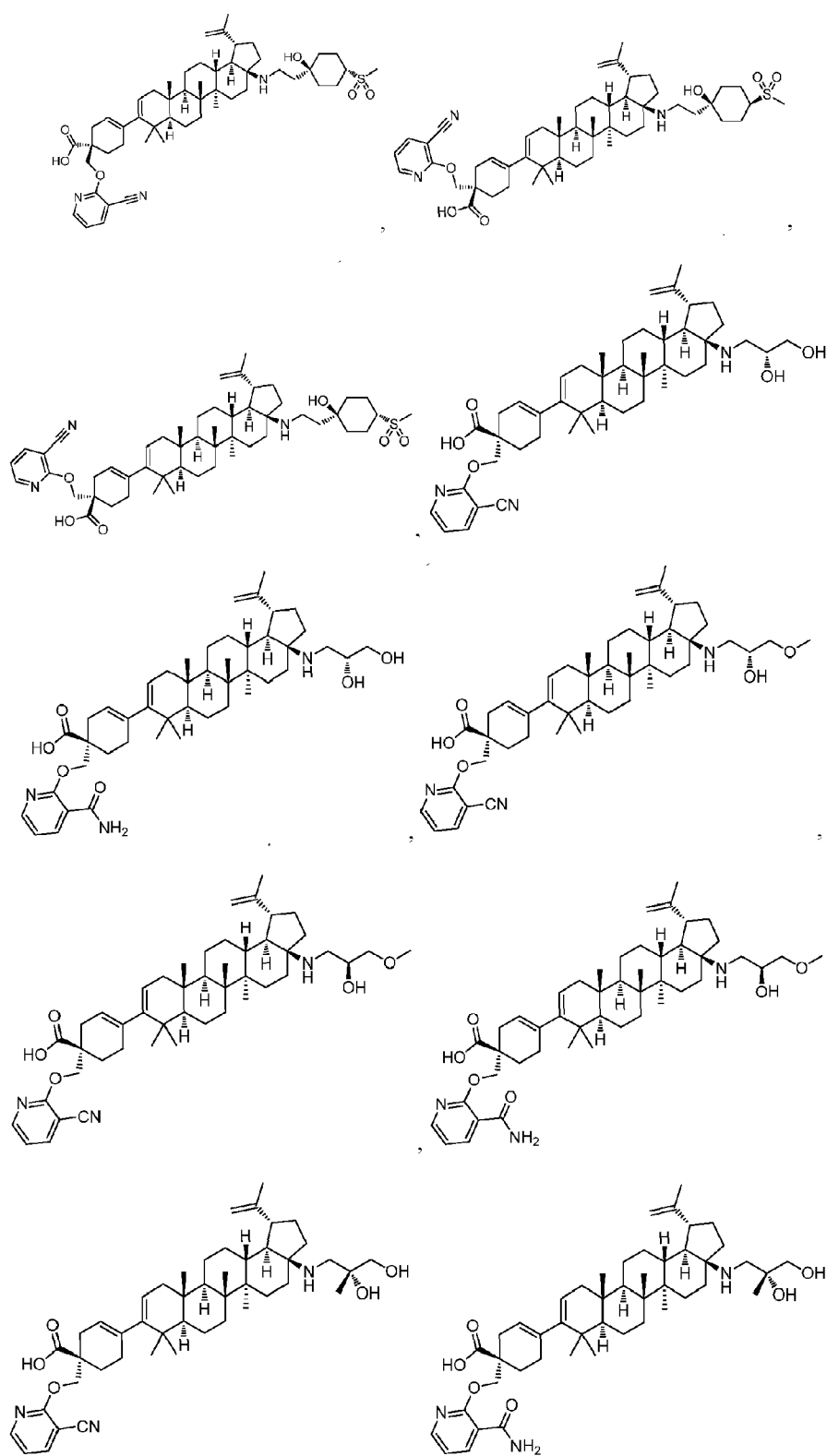


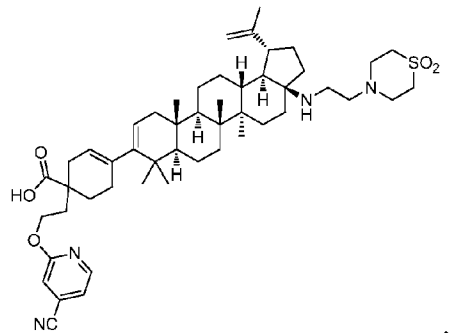
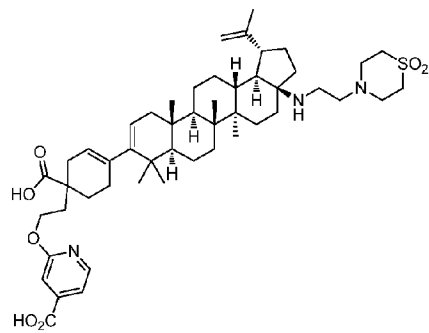
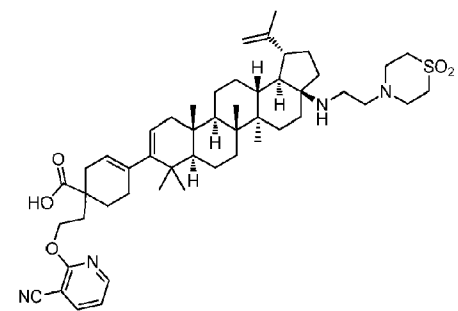
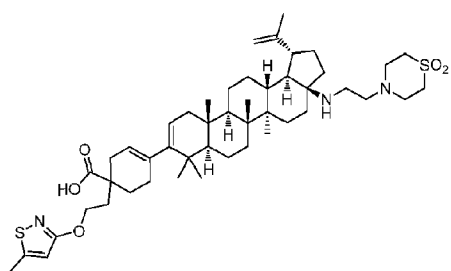
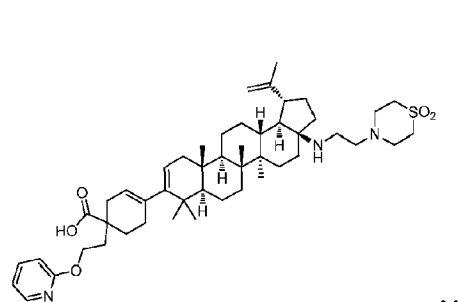
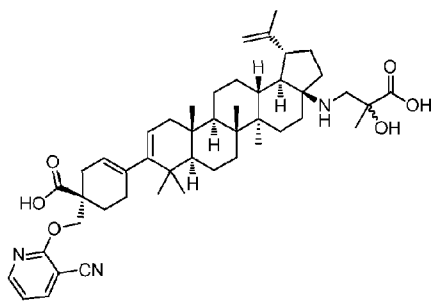
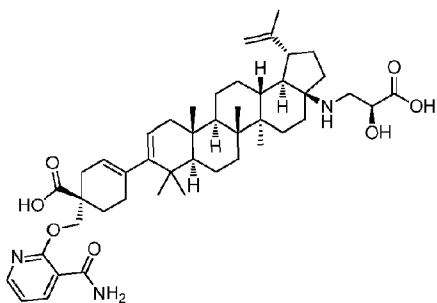
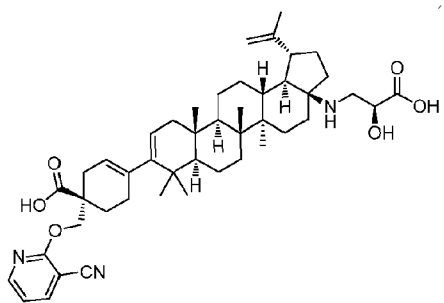
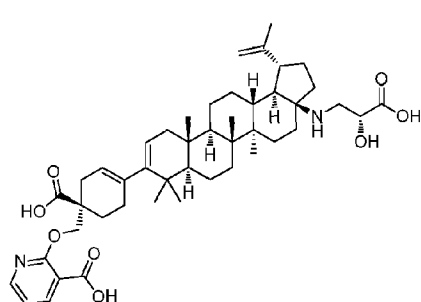
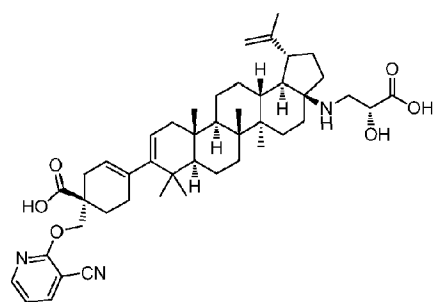


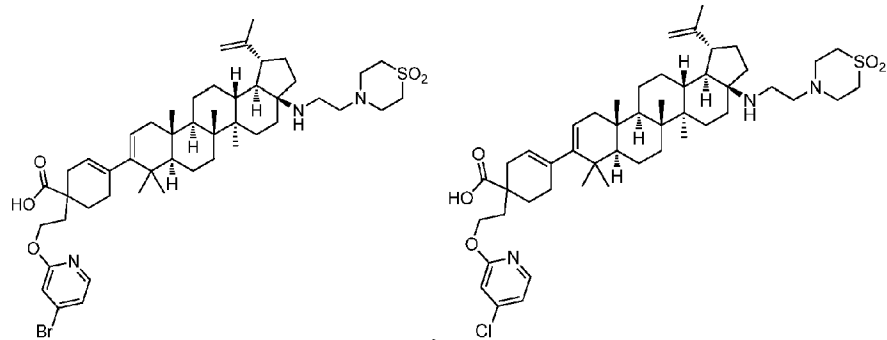
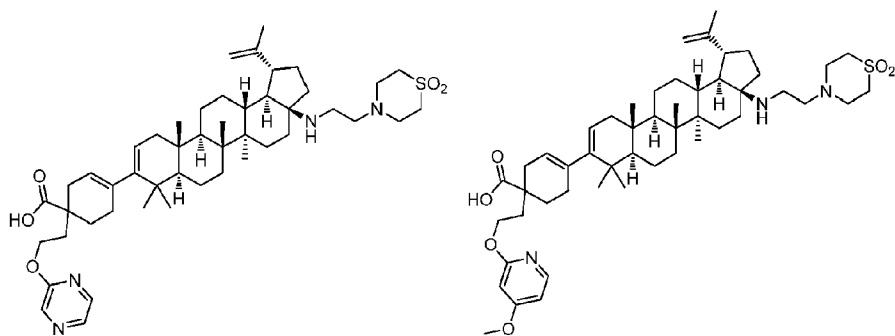
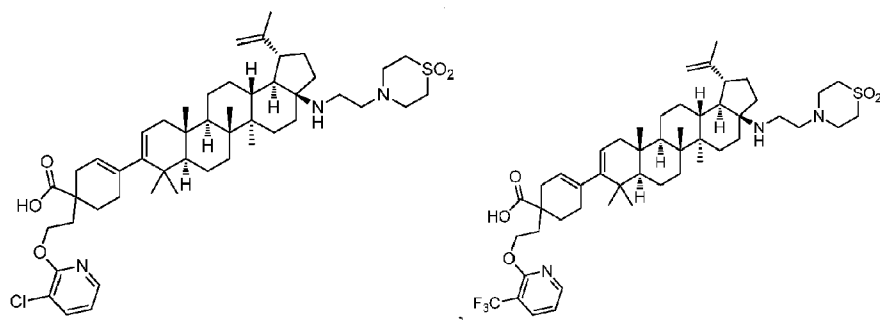
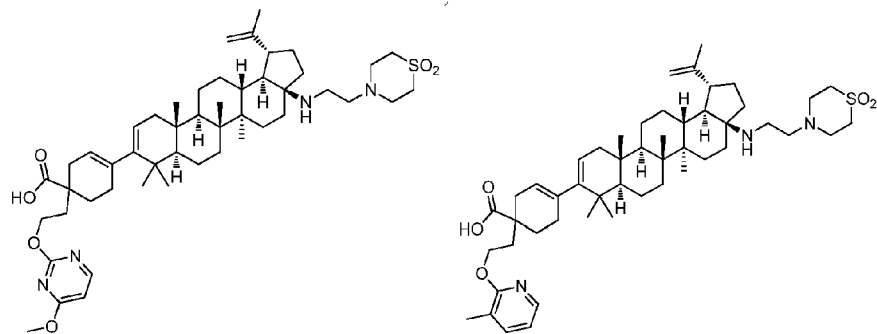
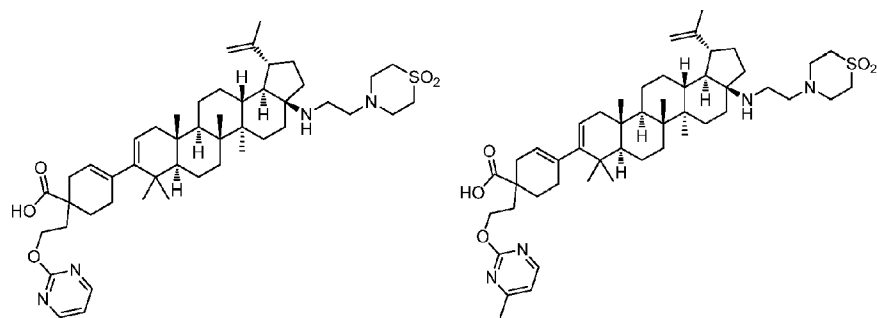




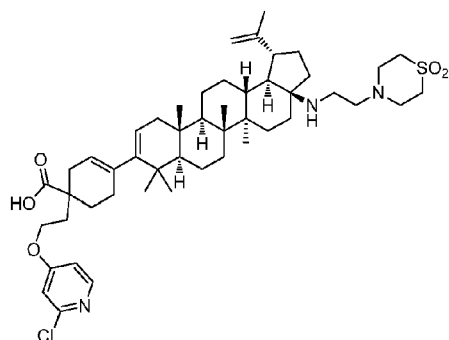




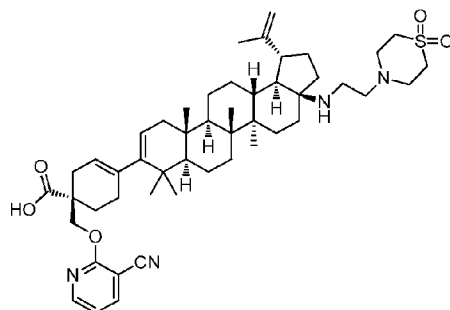




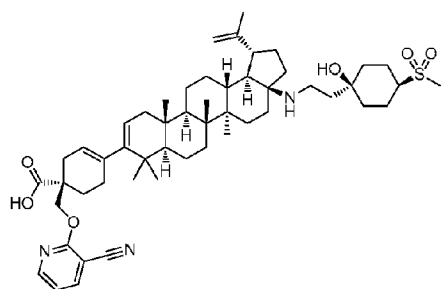
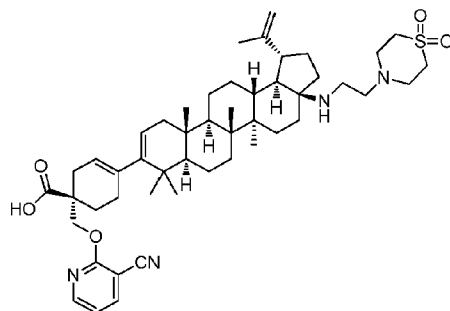
y



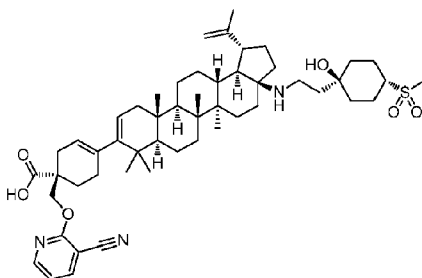
5 En otra realización, los compuestos preferidos, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, serán los siguientes:



10



15 y



Los compuestos anteriores representan la mezcla de diastereómeros, y los dos diastereómeros individuales. En ciertas realizaciones, uno de los diastereómeros específicos puede ser particularmente preferido.

Los compuestos de la presente invención, de acuerdo con las diversas realizaciones que se han descrito anteriormente, pueden administrarse por vía oral, parenteral (incluyendo inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraesternales o técnicas de infusión), por pulverizador para inhalar o por vía rectal, y por otros medios, en formulaciones unitarias de dosificación que contienen vehículos, excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos disponibles para el experto en la técnica. También se pueden incluir uno o más adyuvantes.

Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, se proporciona adicionalmente un procedimiento de tratamiento, y una composición farmacéutica, para tratar infecciones víricas, tales como infección por VIH y sida. El tratamiento implica administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una composición farmacéutica que contiene una cantidad antivírica eficaz de uno o más de los compuestos de la fórmula I, junto con uno o más vehículos, excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad antivírica eficaz" significa la cantidad total de cada componente activo de la composición y el procedimiento que sea suficiente para mostrar un beneficio considerable para el paciente, es decir, inhibir, mejorar o curar las afecciones agudas caracterizado por la inhibición de la infección por VIH. Cuando se aplica a un principio individual, administrado en solitario, la expresión hace referencia a ese principio en solitario. Cuando se aplica a una combinación, la expresión hace referencia a cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado el efecto terapéutico, ya sea administrados de manera combinada, en serie o simultánea. Las expresiones "tratar, que trata, tratamiento", como se usan en el presente documento y en las reivindicaciones, significan prevenir, mejorar y/o curar enfermedades y afecciones asociadas a una infección por VIH.

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

Cuando se administran de forma oral, como una suspensión, estas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas normalmente conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden contener celulosa microcristalina para generar un mayor volumen, ácido algínico o alginato de sodio como un agente de suspensión, metilcelulosa como un potenciador de la viscosidad, y agentes edulcorantes/aromatizantes conocidos en la técnica. Como comprimidos de liberación inmediata, estas composiciones pueden contener celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extensores, disgregantes, diluyentes y lubricantes conocidos en la técnica.

Las soluciones o suspensiones inyectables se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida, mediante el uso de diluyentes o disolventes parenteralmente aceptables no tóxicos, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer o solución isotónica de cloruro de sodio, o agentes de dispersión, humectación o suspensión adecuados, tales como aceites estériles, suaves, fijos, que incluyen mono o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, que incluyen ácido oleico.

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

y el hospedador que se somete a terapia.

En el presente documento también se contemplan combinaciones de los compuestos de la fórmula I expuestas en el presente documento, junto con uno o más agentes útiles para el tratamiento del sida. Por ejemplo, los compuestos de esta divulgación pueden administrarse de manera eficaz, ya sea en períodos de preexposición y/o posexposición, junto con cantidades eficaces de antivíricos, inmunomoduladores, antiinfecciosos o vacunas contra el sida, tales como los que se indican en la siguiente tabla no limitante:

ANTIVÍRICOS

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
097	Hoechst/Bayer	Infección por VIH, sida, ARC (inhibidor de la transcriptasa inversa (RT) no nucleosídico)
Amprenavir 141 W94 GW 141	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, sida, ARC (inhibidor de la proteasa)
Abacavir (1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, sida, ARC (inhibidor de la RT)
Acemanano	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
Aciclovir	Burroughs Wellcome	Infección por VIH, sida, ARC
AD-439	Tanox Biosystems	Infección por VIH, sida, ARC
AD-519	Tanox Biosystems	Infección por VIH, sida, ARC
Adefovir dipivoxil	Gilead Sciences	Infección por VIH
AL-721	Ethigen (Los Ángeles, CA)	ARC, PGL VIH positivo, sida
Interferón alfa	Glaxo Wellcome	Sarcoma de Kaposi, VIH en combinación con Retrovir
Ansamicina LM 427	Laboratorios Adria (Dublín, OH)	ARC
Anticuerpo que neutraliza el pH Interferón alfa aberrante lábil	Erbamont (Stamford, CT) Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	sida, ARC
AR177	Aronex Pharm	Infección por VIH, sida, ARC
Beta-fluoro-ddA	Instituto Nacional del Cáncer	Enfermedades asociadas al sida
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	Infección por VIH, sida, ARC (inhibidor de la proteasa)
CI-1012	Warner-Lambert	Infección por VIH-1
Cidofovir	Gilead Science	Retinitis por CMV, herpes, virus del papiloma
Sulfato de Curdlan	AJI Pharma EE. UU.	Infección por VIH
Citomegalovirus	MedImmune	Retinitis por CMV
Globina inmune		
Citoveno	Syntex	Peligro para la vista
Ganciclovir		CMV retinitis CMV periférica
Darunavir	Tibotec- J & J	Infección por VIH, sida, ARC (inhibidor de la proteasa)
Delaviridina	Pharmacia-Upjohn	Infección por VIH, sida, ARC (inhibidor de la RT)
Sulfato de dextrano	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japón)	sida, ARC, VIH positivo asintomático
ddC Dideoxicitidina	Hoffman-La Roche	Infección por VIH, sida, ARC
ddI Dideoxiinosina	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, sida, ARC; combinación con AZT/d4T

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
DMP-450	AVID (Camden, NJ)	Infección por VIH, sida, ARC (inhibidor de la proteasa)
Efavirenz (DMP 266, SUSTIVA®) (-) 6-Cloro-4-(S)-ciclopropiletinil-4(S)- trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1 - benzoxazin-2-ona, STOCRINE EL10	Bristol Myers Squibb	Infección por VIH, sida, ARC (inhibidor de la RT) no nucleosídico
Etravirina	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA) Tibotec/ J & J	Infección por VIH Infección por VIH, sida, ARC (inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosídico)
Famciclovir	Smith Kline	herpes zóster, herpes simple
GS 840	Gilead	Infección por VIH, sida, ARC (inhibidor de la transcriptasa inversa)
HBY097	Hoechst Marion Roussel	Infección por VIH, sida, ARC (inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosídico)
Hipericina	VIMRx Pharm.	Infección por VIH, sida, ARC
Interferón beta humano recombinante	Triton Biosciences (Alameda, CA)	sida, sarcoma de Kaposi, ARC
Interferón alfa-n3	Interferon Sciences	ARC, sida
Indinavir	Merck	Infección por VIH, sida, ARC, VIH positivo asintomático, también en combinación con AZT/ddI/ddC
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	Retinitis por CMV
KNI-272	Instituto Nacional del Cáncer	Enfermedades asociadas al VIH
Lamivudina, 3TC	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, sida, ARC (inhibidor de la transcriptasa inversa); también con AZT
Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	Infección por CMV
Nelfinavir	Agouron Pharmaceuticals	Infección por VIH, sida, ARC (inhibidor de la proteasa)
Nevirapina	Boehringer Ingelheim	Infección por VIH, sida, ARC (inhibidor de la RT)
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	Inhibidor del VIH
Secuencia de Octapéptido del Péptido T	Peninsula Labs (Belmont, CA)	sida
Fosfonoformiato trisódico	Astra Pharm. Products, Inc.	Retinitis por CMV, infección por VIH, otras infecciones por CMV
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	Infección por VIH, sida, ARC (inhibidor de la proteasa)
ProbucoI	Vyrex	Infección por VIH, sida
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	Infección por VIH, sida, ARC
Ritonavir	Abbott	Infección por VIH, sida, ARC (inhibidor de la proteasa)
Saquinavir	Hoffmann-LaRoche	Infección por VIH, sida, ARC (inhibidor de la proteasa)
Estavudina; d4T Didehidrodesoxi- timidina	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, sida, ARC
Tipranavir	Boehringer Ingelheim	Infección por VIH, sida, ARC (inhibidor de proteasa)
Valaciclovir	Glaxo Wellcome	Infecciones genitales por HSV y CMV
Virazol Ribavirina	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	VIH positivo asintomático, LAS, ARC
VX-478	Vértice	Infección por VIH, sida, ARC
Zalcitabina	Hoffmann-LaRoche	Infección por VIH, sida, ARC, con AZT

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
Zidovudina; AZT	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, sida, ARC, sarcoma de Kaposi, en combinación con otras terapias
Tenofovir disoproxilo, sal de fumarato (VIREAD®)	Gilead	Infección por VIH, sida, (inhibidor de la transcriptasa inversa)
EMTRIVA® (Emtricitabina) (FTC)	Gilead	Infección por VIH, sida, (inhibidor de la transcriptasa inversa)
COMBIVIR®	GSK	Infección por VIH, sida, (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Succinato de abacavir (o ZIAGEN®)	GSK	Infección por VIH, sida, (inhibidor de la transcriptasa inversa)
REYATAZ® (o atazanavir)	Bristol-Myers Squibb	Infección por HIV
FUZEON® (Enfuvirtida o T-20)	Roche / Trimeris	sida, inhibidor de la proteasa
LEXIVA® (o fosamprenavir cálcico)	GSK/Vertex	Infección por HIV
Selzentry Maraviroc; (UK 427857)	Pfizer	sida, inhibidor de la fusión viral
Trizivir®	GSK	Infección por HIV
Sch-417690 (vicriviroc)	Schering-Plough	sida, inhibidor de la proteasa viral
TAK-652	Takeda	Infección por HIV
GSK 873140 (ONO-4128)	GSK/ONO	sida, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
Inhibidor de la integrasa MK-0518	Merck	Infección por HIV
Raltegravir		sida, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
TRUVADA®	Gilead	Infección por HIV
Inhibidor de la integrasa GS917/JTK-303 Elvitegravir	Gilead/Japan Tobacco	sida, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
Triple combinación de fármacos ATRIPLA®	Gilead/Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, sida
FESTINAVIR®	Oncolys BioPharma	Combinación de sal de fumarato de disoproxilo de TENOFOVIR (VIREAD®) y EMTRIVA® (Emtricitabina)
4'-etnil-d4T	BMS	Infección por VIH, sida en desarrollo
CMX-157	Chimerix	Combinación de sal de fumarato de disoproxilo de TENOFOVIR (VIREAD®) y EMTRIVA® (Emtricitabina), y SUSTIVA® (Efavirenz)
Conjugado lipídico del nucleótido tenofovir		Infección por HIV
GSK1349572	GSK	sida en desarrollo
Inhibidor de la integrasa dolutegravir		Infección por HIV
S/GSK1265744	GSK	sida
Inhibidor de la integrasa		Infección por HIV
		sida

INMUNOMODULADORES

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
AS-101	Wyeth-Ayerst	sida
Bropirimina	Pharmacia Upjohn	sida avanzado
Acemanano	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	sida, ARC
CL246,738	Wyeth Lederle Labs	sida, sarcoma de Kaposi
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	Bloquea la fusión del VIH con células CD4+
Interferón gamma	Genentech	ARC, en combinación con TNF (factor de necrosis tumoral)
Granulocito	Genetics Institute	sida
Factor estimulante de colonias de macrófagos	Sandoz	
Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	Hoechst-Roussel Immunex	sida
Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	Schering-Plough	sida, en combinación con AZT
Inmunoestimulante de partículas centrales del VIH	Rorer	VIH seropositivo
IL-2 Interleucina-2	Cetus	sida, en combinación con AZT
IL-2 Interleucina-2	Hoffman-LaRoche Immunex	sida, ARC, HIV, en combinación con AZT
IL-2 Interleucina-2 (aldeslukin)	Quirón	sida, aumento en los recuentos de células CD4
Inmunoglobulina intravenosa (humana)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	sida pediátrico, en combinación con AZT
IMREG-1	Imreg (Nueva Orleans, LA)	sida, sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
IMREG-2	Imreg (Nueva Orleans, LA)	sida, sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
Imutiol dietilo	Instituto Merieux	sida, ARC
Ditio carbamato		
Interferón alfa-2	Schering Plough	sarcoma de Kaposi con AZT, sida
Metionina-Encefalina	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	sida, ARC
MTP-PE Muramil-Tripéptido	Ciba-Geigy Corp.	sarcoma de Kaposi
Factor estimulante de colonias de granulocitos	Amgen	sida, en combinación con AZT
Remune	Immune Response Corp.	Inmunoterapéutico
cD4 humano soluble recombinante rCD4	Genentech	sida, ARC
híbridos rCD4-IgG		sida, ARC
CD4 humano soluble recombinante	Biogen	sida, ARC
Interferón Alfa 2a	Hoffman-La Roche	Sarcoma de Kaposi sida, ARC en combinación con AZT
SK&F106528	Smith Kline	Infección por HIV
T4 soluble		
Timopentina	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	Infección por HIV
Factor de necrosis tumoral; TNF	Genentech	ARC, en combinación con interferón gamma

ANTIINFECCIOSOS

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
Clindamicina con primaquina	Pharmacia Upjohn	PCP
Fluconazol	Pfizer	Meningitis criptocócica, candidiasis

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
Pastilla Nistatina Pastilla	Squibb Corp.	Prevención de la candidiasis oral
Ornidil eflomitina	Merrell Dow	PCP
Isetionato de pentamidina (IM & IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	Tratamiento PCP
Trimetoprim		Antibacteriano
Trimetoprim/sulfa		Antibacteriano
Piritrexim	Burroughs Wellcome	Tratamiento PCP
Isetionato de pentamidina para inhalación	Fisons Corporation	Profilaxis PCP
Espiramicina	Rhone-Poulenc	Diarrea criptosporidial
Intraconazol-R51211	Janssen-Pharm.	Histoplasmosis; meningitis criptocócica
Trimetrexato	Warner-Lambert	PCP
Daunorrubicina	NeXstar, Sequus	sarcoma de Kaposi
Eritropoyetina humana recombinante	Ortho Pharm. Corp.	Asociación de anemia severa con terapia AZT
Hormona de crecimiento humano recombinante	Serono	Emaciación relacionada con el sida, caquexia
Acetato de megestrol	Bristol-Myers Squibb	Tratamiento de la anorexia asoc. con sida
Testosterona	Alza, Smith Kline	Emaciación relacionada con el sida
Nutrición enteral total	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Diarrea y malabsorción relacionadas con el sida

Además, los compuestos de la divulgación expuestos en el presente documento se pueden usar junto con inhibidores de la entrada del VIH. Los ejemplos de tales inhibidores de la entrada del VIH se analizan en DRUGS OF THE FUTURE 1999, 24(12), págs. 1355-1362; CELL, Vol. 9, págs. 243-246, oct. 29, 1999; y DRUG DISCOVERY TODAY, Vol. 5, Nº. 5, mayo de 2000, págs. 183-194 e "Inhibitors of the entry of HIV in host cells". Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F., Current Opinion in Drug Discovery & Development (2003), 6(4), 451-461. Específicamente, los compuestos pueden utilizarse junto con otros inhibidores del acoplamiento, inhibidores de la fusión y antagonistas del receptor de quimiocina dirigidos al correceptor CCR5 o CXCR4. Los inhibidores del acoplamiento del VIH también se exponen en los documentos US 7.354.924 y US 7.745.625.

Se entenderá que el alcance de las combinaciones de los compuestos de esta solicitud con antivíricos para el sida, inmunomoduladores, antiinfecciosos, inhibidores de la entrada del VIH o vacunas, no se limita a los enumerados en la Tabla anterior, sino que incluye, en principio, cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para el tratamiento del sida.

Las combinaciones preferidas son tratamientos simultáneos o alternados con un compuesto de la presente divulgación y un inhibidor de la proteasa del VIH y/o un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa del VIH. Un cuarto componente opcional en la combinación es un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa del VIH, tal como AZT, 3TC, ddC o ddI. Un inhibidor preferido de la proteasa del VIH es REYATAZ® (principio activo Atazanavir). Normalmente, se administra una dosis de 300 a 600 mg una vez al día. Ésta puede administrarse conjuntamente con una dosis baja de Ritonavir (de 50 a 500 mg). Otro inhibidor preferido de la proteasa del VIH es KALETRA®. Otro inhibidor útil de la proteasa del VIH es indinavir, que es la sal sulfato de 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 se sintetiza de acuerdo con el documento U.S. 5.413.999. Indinavir se administra generalmente a una dosificación de 800 mg tres veces al día. Otros inhibidores preferidos de la proteasa son nelfinavir y ritonavir. Otro inhibidor preferido de la proteasa del VIH es saquinavir, que se administra en una dosificación de 600 o 1200 mg tid. Los inhibidores no nucleosídicos preferidos de la transcriptasa inversa del VIH incluyen efavirenz. Estas combinaciones pueden tener efectos inesperados sobre la limitación de la diseminación y el grado de infección del VIH. Las combinaciones preferidas incluyen aquellas con los siguientes (1) indinavir con efavirenz, y, opcionalmente, AZT y/o 3TC y/o ddI y/o ddC; (2) indinavir, y cualquiera de AZT y/o ddI y/o ddC y/o 3TC, en particular, indinavir y AZT y 3TC; (3) estavudina y 3TC y/o zidovudina; (4) sal fumarato de tenofovir disoproxilo y emtricitabina.

En tales combinaciones, el compuesto o compuestos de la presente invención y otros agentes activos se pueden administrar de manera conjunta o por separado. Además, la administración de un elemento puede ser anterior a, concurrente con, o posterior a la administración de otros agentes.

Química general (procedimientos de síntesis)

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

Abreviaturas

10 Una o más de las siguientes abreviaturas, la mayoría de las cuales son abreviaturas habituales conocidas por los expertos en la técnica, se pueden usar a lo largo de la descripción de la divulgación y los ejemplos:

TA = temperatura ambiente

15 BHT = 2,6-di-terc-butil-4-hidroxitolueno

CSA = ácido canforsulfónico

LDA = diisopropilamido de litio

20 KHMDs = bis(trimetilsilil)amido potásico

SFC = cromatografía de fluidos supercríticos

25 Cuant= cuantitativo

TBDMS = terc-butildimetilsilano

PTFE = politetrafluoroetileno

30 NMO = N-óxido de 4-metilmorfolina

THF = tetrahidrofurano

35 TLC = cromatografía de capa fina

DCM = diclorometano

DCE = dicloroetano

40 TFA = ácido trifluoroacético

LCMS = cromatografía líquida-espectroscopía de masas

45 Prep = preparativo

HPLC = cromatografía líquida de alta resolución

DAST = trifluoruro de (dietilamino)azufre

50 TEA = trietilamina

DIPEA = N,N-diisopropiletilamina

55 HATU = [hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio]

DCC = N,N'-diciclohexilcarbodiimida

DMAP = dimetilaminopiridina

60 TMS = trimetilsililo

RMN = resonancia magnética nuclear

DPPA = difenilfosforilazida

AIBN = azobisisobutironitrilo

5 TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio

DMF = dimetilformamida

TBTU = tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio

10 Min(s) = minuto(s)

h = hora(s)

15 sat. = saturado

TEA = trietilamina

EtOAc = acetato de etilo

20 TFA = ácido trifluoroacético

PCC = clorocromato de piridinio

25 TLC = cromatografía de capa fina

Tf₂NPh = (trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida

dioxano = 1,4-dioxano

30 PG = grupo protector

atm = atmósfera(s)

35 mol = mol(es)

mmol = milimol(es)

mg = miligramo(s)

40 µg = microgramo(s)

µl = microlitro(s)

45 µm = micrómetro(s)

mm = milímetro(s)

Rpm = revoluciones por minuto

50 SM = material de partida

TLC = cromatografía de capa fina

55 AP = porcentaje del área

Equiv. = equivalente(s)

DMP = peroyodinano de Dess-Martin

60 TMSCI = cloruro de trimetilsililo

TBSCI = cloruro de terc-butildimetilsililo

TBSOTf = trifluorometanosulfonato de trimetilsililo

PhMe = tolueno

5 PhNTf₂ = N-Fenil-bis(trifluorometanosulfonimida)

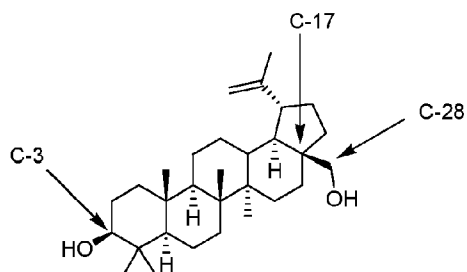
S-Phos = 2-Diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo

TFDO = metil(trifluorometil)dioxirano

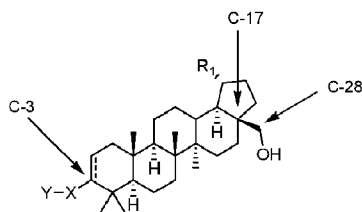
10 TEMPO = 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilo

DI = agua desionizada

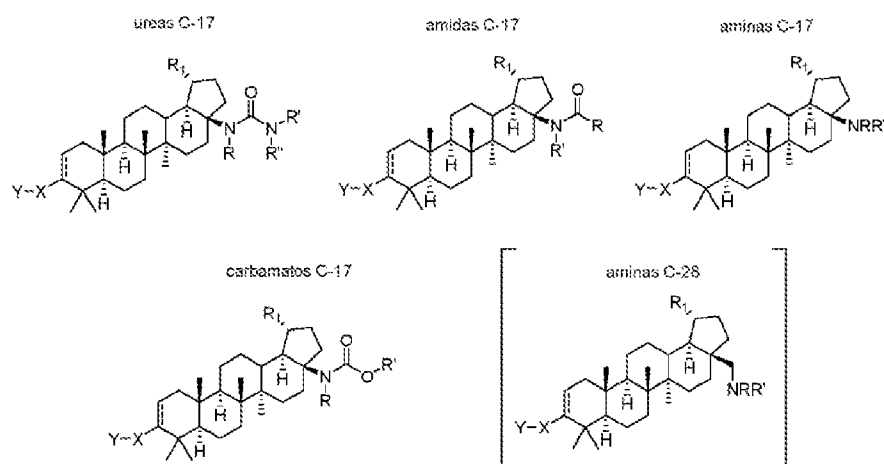
15 Las expresiones "C-3" y "C-28" hacen referencia a ciertas posiciones de un núcleo de triterpeno como se enumera de acuerdo con las reglas de la IUPAC (posiciones representadas a continuación con respecto a un triterpeno ilustrativo: betulina):



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



25



30 Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran síntesis típicas de los compuestos de Fórmula I como se ha descrito en general anteriormente. Estos ejemplos son únicamente ilustrativos y no pretenden limitar la divulgación de ningún modo. Los reactivos y materiales de partida están disponibles para un experto en la técnica.

35

Química**Procedimientos típicos y caracterización de los ejemplos seleccionados:**

5 A menos que se indique otra cosa, se usaron directamente disolventes y reactivos como se obtienen a partir de fuentes comerciales, y se realizaron reacciones en una atmósfera de nitrógeno. La cromatografía ultrarrápida se realizó sobre gel de sílice 60 (tamaño de partícula 0,040-0,063; EM Science supply). 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 según se indicó). Los desplazamientos químicos se indicaron en ppm en la escala δ con respecto a δ TMS = 0. Se utilizaron las siguientes referencias internas para los protones residuales en los siguientes disolventes: CDCl₃ (δ _H 7,26), CD₃OD (δ _H 3,30), acético-d₄ (*Ácido acético d₄*) (δ _H 11,6, 2,07), mezcla DMSO o DMSO-D₆-CDCl₃ (δ _H 2,50 y 8,25) (relación 75 %:25 %), y DMSO-D₆ (δ _H 2,50). Se emplearon acrónimos estándares para describir los patrones de multiplicidad: s (singlete), s a (singlete ancho), d (doblete), t (tripleto), c (cuadruplete), m (multiplete), a (ancho), ap. (aparente). La constante de acoplamiento (*J*) está en hercios. Todos los datos de cromatografía líquida (LC) se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS usando un detector SPD-10AV UV-Vis con datos de espectrometría de masas (MS) determinados usando una plataforma Micromass para LC en modo electronebulización.

Procedimientos de LCMS

Método de LCMS 1:

20 % de inicio de B = 0

% final de B = 100

25 Tiempo de Gradiente = 2 min

Caudal = 1 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

30 Disolvente A = 10 % de MeOH - 90 % de H₂O - 0,1 % de TFA

Disolvente B = 90 % de MeOH - 10 % de H₂O - 0,1% de TFA

35 Columna = Phenomenex C18 2,0 x 30 mm 3 μ m

Método de LCMS 2:

% de inicio de B = 20

40 % final de B = 100

Tiempo de Gradiente = 3 min

45 Caudal = 0,6 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

Disolvente A = 10 % de MeOH - 90 % de H₂O - 0,1 % de TFA

50 Disolvente B = 90 % de MeOH - 10 % de H₂O - 0,1% de TFA

Columna = Xbridge Phenyl 2,1 x 50 mm 2,5 μ m

55 Método de LCMS 3:

% de inicio de B = 20

% final de B = 100

60 Tiempo de Gradiente = 2 min

Caudal = 0,6 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

Disolvente A = 10 % de MeOH - 90 % de H₂O - 0,1 % de TFA

5 Disolvente B = 90 % de MeOH - 10 % de H₂O - 0,1% de TFA

Columna = Xbridge Phenyl 2,1 x 50 mm 2,5 µm

Método de LCMS 4:

10 % de inicio de B = 0

% final de B = 100

15 Tiempo de Gradiente = 4 min

Caudal = 0,8 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

20 Disolvente A = 10 % de MeOH - 90 % de H₂O - 0,1 % de TFA

Disolvente B = 90 % de MeOH - 10 % de H₂O - 0,1% de TFA

25 Columna = Phenomenex C18 2,0 x 50 mm 3 µm

Método de LCMS 5:

30 % de inicio de B = 20

% final de B = 100

Tiempo de Gradiente = 3 min

35 Caudal = 0,8 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

40 Disolvente A = 10 % de MeOH - 90 % de H₂O - 0,1 % de TFA

Disolvente B = 90 % de MeOH - 10 % de H₂O - 0,1% de TFA

Columna = Phenomenex C18 2,0 x 50 mm 3 µm

45 Método de LCMS 6:

% de inicio de B = 20

50 % final de B = 100

Tiempo de Gradiente = 2 min

Caudal = 0,8 ml/min

55 Longitud de onda = 220 nm

Disolvente A = 10 % de MeOH - 90 % de H₂O - 0,1 % de TFA

60 Disolvente B = 90 % de MeOH - 10 % de H₂O - 0,1 % de TFA

Columna = Phenomenex C18 2,0 x 50 mm 3 µm

Método de LCMS 7:

% de inicio de B = 20
 % final de B = 100

5 Tiempo de Gradiente = 2 min
 Caudal = 0,5 ml/min
 Longitud de onda = 220 nm

10 Disolvente A = 10 % de MeOH - 90 % de H2O - 0,1 % de TFA
 Disolvente B = 90 % de MeOH - 10 % de H2O - 0,1 % de TFA
 Columna = Xbridge Phenyl 2,1 x 50 mm 2,5 µm

15 Método de LCMS 8:
 % de inicio de B = 20

20 % final de B = 100
 Tiempo de Gradiente = 2 min
 Caudal = 0,8 ml/min

25 Longitud de onda = 220 nm
 Disolvente A = 10 % de MeOH - 90 % de H2O - 0,1 % de TFA

30 Disolvente B = 90 % de MeOH - 10 % de H2O - 0,1 % de TFA
 Columna = Xbridge Phenyl 2,1 x 50 mm 2,5 µm

35 Método de LCMS 9:
 % de inicio de B = 0
 % final de B = 100

40 Tiempo de Gradiente = 2 min
 Caudal = 1,0 ml/min
 Longitud de onda = 220 nm

45 Disolvente A = 5 % de MeCN - 95 % de H2O - Acetato Amónico 10 mM
 Disolvente B = 95 % de MeCN - 5 % de H2O - Acetato Amónico 10 mM

50 Columna = PHENOMENEX-LUNA C18 2,0 x 30 mm 3 µm
 Método de LCMS 10:
 % de inicio de B = 0

55 % final de B = 100
 Tiempo de Gradiente = 4 min

60 Caudal = 0,6 ml/min
 Longitud de onda = 220 nm
 Disolvente A = 10 % de MeOH - 90 % de H2O - 0,1 % de TFA
 Disolvente B = 90 % de MeOH - 10 % de H2O - 0,1 % de TFA

Columna = Xbridge Phenyl 2,1 x 50 mm 2,5 µm

Método de LCMS 11:

5 % de inicio de B = 0

% final de B = 100

Tiempo de Gradiente = 4 min

10

Caudal = 0,8 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

15 Disolvente A = 10 % de MeOH - 90 % de H₂O - 0,1 % de TFA

Disolvente B = 90 % de MeOH - 10 % de H₂O - 0,1 % de TFA

Columna = Phenomenex C18 2,0 x 50 mm 3 µm

20

Método de LCMS 12:

% de inicio de B = 40

25 % final de B = 60

Tiempo de Gradiente = 4 min

Caudal = 0,8 ml/min

30

Longitud de onda = 254 nm

Disolvente A = 10 % de MeOH - 90 % de H₂O - 0,1 % de TFA

35 Disolvente B = 90 % de MeOH - 10 % de H₂O - 0,1 % de TFA

Columna = Xbridge Phenyl 2,1 x 50 mm 2,5 µm

40 Método de LCMS 13:

% de inicio de B = 35

% final de B = 100

45

Tiempo de Gradiente = 4 min

Caudal = 0,8 ml/min

50 Longitud de onda = 220 nm

Disolvente A = 10 % de MeOH - 90 % de H₂O - 0,1 % de TFA

Disolvente B = 90 % de MeOH - 10 % de H₂O - 0,1 % de TFA

55

Columna = Phenomenex C18 2,0 x 50 mm 3 µm

Método de LCMS 14

60

Condiciones: 0% B al 100 % durante un gradiente de 4 minutos; mantenimiento en B al 100 % durante 1 min

Disolvente A: 90 % de agua, 10 % de metanol, 0,1 % de TFA

Disolvente B: 10% de agua, 90% de metanol, 0,1 % de TFA

ES 2 957 767 T3

Columna: Phenomenex Luna C18, 3 mm, 2,0 x 50 mm

Caudal: 1 ml / min

5

Detector Longitud de onda: 220 nm

Método de LCMS 15

10 Condiciones: 0% B al 100 % durante un gradiente de 2 minutos; mantenimiento en B al 100 % durante 1 min

Disolvente A: 90 % de agua, 10 % de metanol, 0,1 % de TFA

Disolvente B: 10% de agua, 90% de metanol, 0,1 % de TFA

15

Columna: Phenomenex Luna C18, 2,0 x 50 mm, 3 µm

Caudal: 1 ml / min

20 Detector Longitud de onda: 220 nm

Método de LCMS 16

25 % de inicio de B = 2, % final de B = 98 durante un gradiente de 1,5 minutos; mantenimiento en B al 98 % durante 0,5 min

Caudal = 0,8 ml/min

Detector Longitud de onda = 220 nm

30

Disolvente A = 100 % de agua, 0,05 % de TFA

Disolvente B = 100 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA

35 Columna = Waters Aquity UPLC BEH C18 2,1 x 50 mm 1,7 µm

Temp. estufa = 40 °C

Método de LCMS 17

40

% de inicio de B = 2, % final de B = 98 durante un gradiente de 3 minutos; mantenimiento en B al 98 % durante 1 min

Caudal = 0,8 ml/min

45 Detector Longitud de onda = 220 nm

Disolvente A = 100 % de agua, 0,05 % de TFA

Disolvente B = 100 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA

50

Columna = Waters Aquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 µm

Temp. estufa = 40 °C

55 Método de LCMS 18

% de inicio de B = 0, % final de B = 100 durante un gradiente de 4 minutos; mantenimiento en B al 100 % durante 1 min

60 Caudal = 0,8 ml/min

Detector Longitud de onda = 220 nm

Disolvente A = 95 % de agua, 5 % de acetonitrilo, acetato amónico 10 mM

Disolvente B = 5 % de agua, 95 % de acetonitrilo, acetato amónico 10 mM

Columna = Phenomenex Luna C18, 50 x 2 mm, 3 µm

Temp. estufa = 40 °C

5 Método de LCMS 19

% de inicio de B = 2, % final de B = 98 durante un gradiente de 4 minutos; mantenimiento en B al 98 % durante 1 min

10 Caudal = 0,8 ml/min

Detector Longitud de onda = 220 nm

Disolvente A = 100 % de agua, 0,05 % de TFA

15 Disolvente B = 100 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA

Columna = Waters Aquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 µm

20 Temp. estufa = 40 °C

Método de LCMS 20

% de inicio de B = 2, % final de B = 98 durante un gradiente de 2 minutos; mantenimiento en B al 98 % durante 1 min

25 Caudal = 0,8 ml/min

Detector Longitud de onda = 220 nm

30 Disolvente A = 100 % de agua, 0,05 % de TFA

Disolvente B = 100 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA

Columna = Waters Aquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 µm

35 Temp. estufa = 40 °C

Método de LCMS 21

40 % de inicio de B = 0, % final de B = 100 durante un gradiente de 2 minutos; mantenimiento en B al 100 % durante 3 min

Caudal = 0,8 ml/min

45 Detector Longitud de onda = 220 nm

Disolvente A = 95 % de agua, 5 % de acetonitrilo, acetato amónico 10 mM

Disolvente B = 5 % de agua, 95 % de acetonitrilo, acetato amónico 10 mM

50 Columna = Phenomenex Luna C18, 50 x 2 mm, 3 µm

Temp. estufa = 40 °C

55 Procedimientos de HPLC preparativa

Método de HPLC preparativa 1

Condiciones: 30% B al ---7 100 % durante un gradiente de 20 minutos; mantenimiento en B al 100 % durante 4 min

60 Disolvente A: 5 % de acetonitrilo, 95 % de agua, 0,1 % de TFA

Disolvente B: 95 % de acetonitrilo, 5 % de agua, 0,1 % de TFA

Columna: Waters Xbridge 30 x 100 mm, 5 µm
Caudal: 40 ml / min

Detector Longitud de onda: 220 nm

5 Método de HPLC preparativa 2

Condiciones: B al 10 % → B al 100 % durante un gradiente de 25 minutos

10 Disolvente A: 5 % de acetonitrilo, 95 % de agua, 0,1 % de TFA

Disolvente B: 95 % de acetonitrilo, 5 % de agua, 0,1 % de TFA

15 Columna: Waters Sunfire 30 x 150 mm, 5 µm

Caudal: 40 ml / min

Detector Longitud de onda: 220 nm

20 Método de HPLC preparativa 3

Condiciones: B al 10% → B al 100 % durante un gradiente de 20 minutos; mantenimiento en B al 100 % durante 5 min

Disolvente A: 5 % de acetonitrilo, 95 % de agua, 0,1 % de TFA

25 Disolvente B: 95 % de acetonitrilo, 5 % de agua, 0,1 % de TFA

Columna: Waters Sunfire 30 x 150 mm, 5 µm

30 Caudal: 40 ml / min

Detector Longitud de onda: 220 nm

Método de HPLC preparativa 4

35 Condiciones: B al 30% → B al 100 % durante un gradiente de 20 minutos; mantenimiento en B al 100 % durante 5 min

Disolvente A: 5 % de acetonitrilo, 95 % de agua, 0,1 % de TFA

40 Disolvente B: 95 % de acetonitrilo, 5 % de agua, 0,1 % de TFA

Columna: Waters Sunfire 30 x 150 mm, 5 µm

Caudal: 40 ml / min

45 Detector Longitud de onda: 220 nm

Método de HPLC preparativa 5:

50 % de inicio de B = 20, % final de B = 100 durante un gradiente de 10 min, mantenido en B al 100 % durante 4 min

Caudal = 50 ml/min

Longitud de onda = 220

55 Par de disolventes = Agua – acetonitrilo - TFA

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

60 Disolvente B = 10 % de a - 90 % de acetonitrilo - 0,1 % de TFA

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

Método de HPLC preparativa 6

Condiciones: B al 0% → B al 100 % durante un gradiente de 20 minutos
Disolvente A: 10% de acetonitrilo, 90% de agua, 0,1 % de TFA

Disolvente B: 90% de acetonitrilo, 10% de agua, 0,1 % de TFA

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

Caudal: 50 ml / min

10 Detector Longitud de onda: 220 nm

Método de HPLC preparativa 7

Condiciones: B al 30% → B al 100 % durante un gradiente de 20 minutos

15 Disolvente A: 10% de acetonitrilo, 90% de agua, 0,1 % de TFA

Disolvente B: 90% de acetonitrilo, 10% de agua, 0,1 % de TFA

20 Columna: Waters Sunfire C18, 30 x 150 mm, 5 µm

Caudal: 50 ml / min

Detector Longitud de onda: 220 nm

25 Método de HPLC preparativa 8

Condiciones: B al 20% → B al 100 % durante un gradiente de 15 minutos

30 Disolvente A: 10% de acetonitrilo, 90% de agua, 0,1 % de TFA

Disolvente B: 90% de acetonitrilo, 10% de agua, 0,1 % de TFA

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

35 Caudal: 50 ml / min

Detector Longitud de onda: 220 nm

40 Procedimientos de MPLC preparativa

Procedimiento de MPLC preparativa 1

45 Condiciones: B al 30 % para 1 volumen de columna, gradiente de B al 30 % a B al 80 % para 7 volúmenes de columna, gradiente de B al 80 % a B al 100 % para 0,5 volúmenes de columna, B al 100 % para 2 volúmenes de columna

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

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

50 Columna = Redi Sep Gold (150 g)

Caudal = 60 ml/min

55 Detector Longitud de onda = 220 nm

Procedimiento de MPLC preparativa 2

60 Condiciones: B al 30 % para 1 volumen de columna, gradiente de B al 30 % a B al 80 % para 10 columnas volúmenes, 100%B para 2 volúmenes de columna

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

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

Columna = Redi Sep Gold (150 g)

5 Caudal = 60 ml/min

Detector Longitud de onda = 220 nm

Procedimientos de HPLC analítica

10 Procedimiento de HPLC analítica 1

Condiciones: B al 10 % → B al 100 % durante un gradiente de 15 min; mantenimiento en B al 100 % durante 10 min

15 Disolvente A: 10% de metanol, 90% de agua, 0,1 % de TFA

Disolvente B: 90% de metanol, 10% de agua, 0,1 % de TFA

Columna: Waters Sunfire C18, 4,6 x 150 mm, 3,5 mm

20 Caudal: 1 ml / min

Detector Longitud de onda: 220 nm

25 Procedimiento de HPLC analítica 2

Condiciones: B al 10 % → B al 100 % durante un gradiente de 15 min; mantenimiento en B al 100 % durante 10 min

Disolvente A: 10% de metanol, 90% de agua, 0,1 % de TFA

30 Disolvente B: 90% de metanol, 10% de agua, 0,1 % de TFA

Columna: Waters Xbridge fenilo, 4,6 x 150 mm, 3,5 mm

35 Caudal: 1 ml / min

Detector Longitud de onda: 220 nm

Procedimiento de HPLC analítica 3

40 Condiciones: B al 10 % → B al 100 % durante un gradiente de 15 min; mantenimiento en B al 100 % durante 10 min

Disolvente A: 5 % de acetonitrilo, 95 % de agua, 0,1 % de TFA

45 Disolvente B = 95 % de acetonitrilo, 5 % de agua, 0,1 % de TFA

Columna: Waters Sunfire C18, 3,0 x 150 mm, 3,5 um

Caudal: 0,5 ml / min

50 Detector Longitud de onda: 220 nm

Procedimiento de HPLC analítica 4

55 Condiciones: B al 10 % → B al 100 % durante un gradiente de 15 min; mantenimiento en B al 100 % durante 10 min

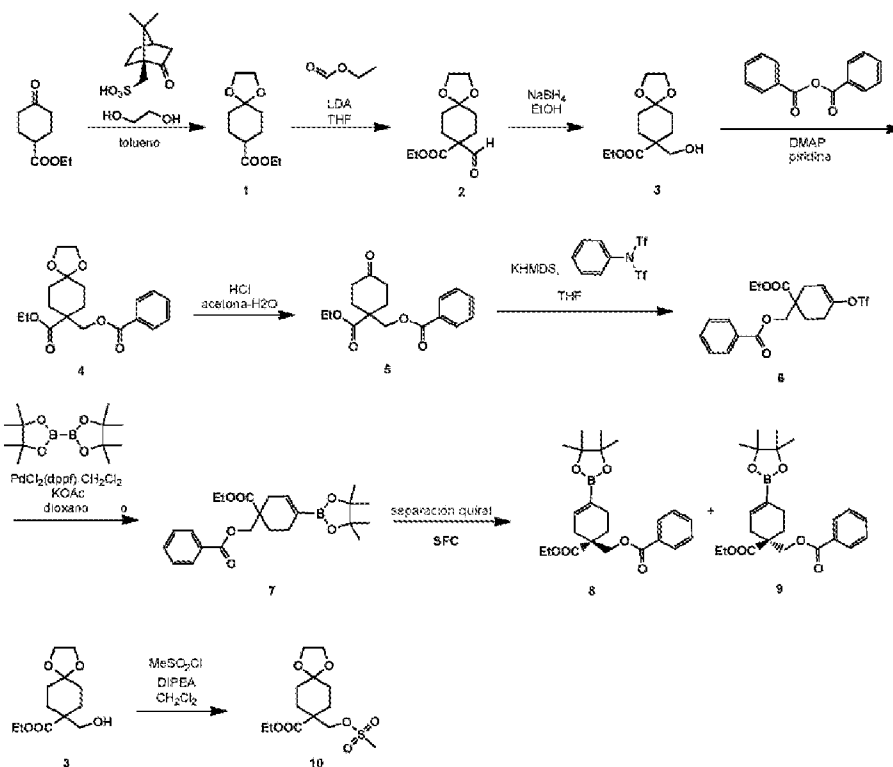
Disolvente A: 5 % de acetonitrilo, 95 % de agua, 0,1 % de TFA

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

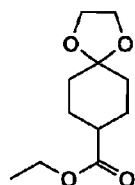
60 Columna: Waters Xbridge fenilo, 3,0 x 150 mm, 3,5 um

Caudal: 0,5 ml / min

Detector Longitud de onda: 220 nm

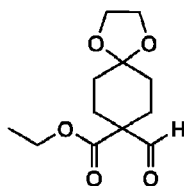
Preparación de intermedios

5

Intermedio 1. Preparación de 1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo.

- Una mezcla de 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (12,7 g, 75 mmol), etilenglicol (21 ml, 373 mmol), ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico (0,175 g, 0,75 mmol) y tolueno anhidro (300 ml) se calentó a reflujo con una trampa de agua Dean-Stark durante 8 horas. La mezcla se inactivó con 100 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico y se agitó vigorosamente. La fase orgánica separada se lavó con agua (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo al 0-15 %/hexanos para dar el producto deseado en forma de un aceite (15,9 g, 99 %). RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,13 (c, J=7,2 Hz, 2H), 3,95 (s, 4H), 2,34 (tt, J=10,4, 4,0 Hz, 1H), 1,98 - 1,90 (m, 2H), 1,87 - 1,75 (m, 4H), 1,61 - 1,51 (m, 2H), 1,25 (t, J=7,2 Hz, 3H).

20

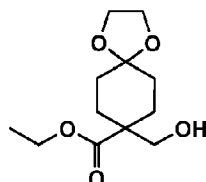
Intermedio 2. Preparación de 8-formil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo.

25

A una solución de 1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo (21 g, 98 mmol) en THF (150 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota LDA 2 M (64 ml, 127 mmol). La solución resultante se agitó a -78 °C durante 1 h, después en un baño de hielo durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -78 °C y se añadieron tamices moleculares. Se añadió lentamente gota a gota formiato de etilo seco (12 ml, 147 mmol) durante 1 h. La mezcla de reacción se

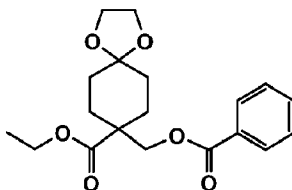
agitó a -78°C durante 1 h. El baño frío se retiró y la reacción se inactivó gota a gota con una solución saturada de NH_4Cl en HCl 0,5 N (250 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de NH_4Cl en HCl 0,5 N (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo al 0-20 %/hexanos para dar el producto deseado en forma de un aceite (9,3 g, 39 %). RMN^1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,54 (s, 1H), 4,21 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,98 - 3,90 (m, 4H), 2,25 - 2,16 (m, 2H), 2,10 - 2,01 (m, 2H), 1,74 - 1,60 (m, 4H), 1,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Intermedio 3. Preparación de 8-(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo.



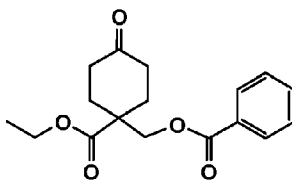
A una solución de 8-formil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo (1,0 g, 4,13 mmol) en EtOH (10 ml) a 0°C se le añadió NaBH_4 (0,187 g, 4,95 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (10 ml) y después se diluyó con H_2O hasta que se disolvió. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró *al vacío*. El producto en bruto se purificó por columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo al 0-25 %/hexanos para dar el producto deseado en forma de un aceite (0,86 g, 85 %). RMN^1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 4,21 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,99 - 3,91 (m, 4H), 3,65 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,19 - 2,11 (m, 2H), 1,68 (dd, $J = 6,8, 5,5$ Hz, 4H), 1,63 - 1,57 (m, 2H), 1,29 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Intermedio 4. Preparación de 8-((benzoiloxi)metil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo.

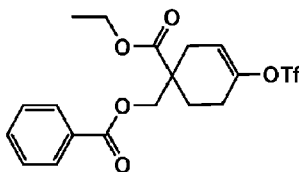


A una solución de 8-(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo (3,0 g, 12,3 mmol) en piridina (60 ml) se le añadió DMAP (0,3 g, 2,5 mmol). La mezcla se calentó a 50°C y se añadió anhídrido benzoico (3,1 g, 13,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró *al vacío*. El producto en bruto se purificó por columna de gel de sílice eluida con hexano al 0-20 %/ EtOAc para dar el producto deseado en forma de un aceite (4,3 g, 100 %). RMN^1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,01 (dd, $J = 8,4, 1,4$ Hz, 2H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,20 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,99 - 3,92 (m, 4H), 2,36 - 2,23 (m, 2H), 1,76 - 1,63 (m, 6H), 1,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

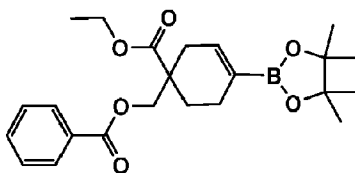
Intermedio 5. Preparación de benzoato de (1-(etoxicarbonil)-4-oxociclohexil)metilo.



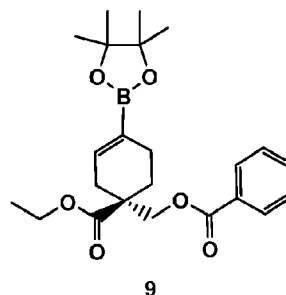
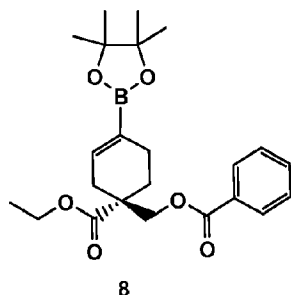
Una solución de 8-((benzoiloxi)metil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo (4,3 g, 12,4 mmol) en acetona (120 ml) y HCl 0,5 N (24,8 ml, 12,4 mmol) se agitó a 50°C durante una noche. La mezcla de reacción se neutralizó con Na_2CO_3 acuoso saturado y se concentró parcialmente al vacío para retirar la acetona. El residuo se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por columna de gel de sílice eluida con hexano al 0-30 %/ EtOAc para dar el producto deseado en forma de un aceite (3,8 g, 100 %). RMN^1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,01 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,28 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,61 - 2,48 (m, 4H), 2,47 - 2,37 (m, 2H), 1,91 - 1,79 (m, 2H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Intermedio 6. Preparación de benzoato de (1-(etoxicarbonil)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-en-1-il)metilo.

Una solución de benzoato de (1-(etoxicarbonil)-4-oxociclohexil)metilo (3,8 g, 12,4 mmol) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida (4,95 g, 13,8 mmol) en THF (120 ml) se enfrió a -78 °C. A esta solución se le añadió KHMDS (1 M en THF) (16,4 ml, 16,4 mmol). La solución resultante se agitó a -78 °C durante 2 h. La reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (50 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo al 0-20 %/hexanos para dar el producto deseado (3,8 g, 69 %) en forma de un aceite. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,00 (dd, J=8,4, 1,1 Hz, 2H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 2H), 5,80 (td, J=3,2, 1,6 Hz, 1H), 4,46 - 4,40 (m, 2H), 4,21 (cd, J=7,1, 2,1 Hz, 2H), 2,93 - 2,83 (m, 1H), 2,59 - 2,27 (m, 4H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,25 (t, J=7,2 Hz, 3H).

Intermedio 7. Benzoato de (1-(etoxicarbonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-en-1-il)metilo.

Una mezcla de benzoato de (1-(etoxicarbonil)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-en-1-il)metilo (3,8 g, 8,7 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,4 g, 9,5 mmol), acetato potásico (2,6 g, 26,0 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,2 g, 0,260 mmol) en 1,4-dioxano (80 ml) se enfrió a -78 °C. Se realizaron tres ciclos de evacuación del matraz y purga con nitrógeno. La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo al 0-20 %/hexanos para dar el producto deseado (5,8 g, 67 %) en forma de un aceite. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,00 (dd, J=8,4, 1,4 Hz, 2H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 6,54 (dt, J=3,6, 1,9 Hz, 1H), 4,44 (d, J=10,8 Hz, 1H), 4,39 (d, J=10,8 Hz, 2H), 4,17 (q, J=7,2 Hz, 2H), 2,77 - 2,68 (m, 1H), 2,29 - 2,20 (m, 3H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,92 - 1,83 (m, 1H), 1,27 (s, 12H), 1,22 (t, J=7,2 Hz, 3H).

Intermedios 8 y 9. Separación quiral de benzoato de (S)-(1-(etoxicarbonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-en-1-il)metilo y benzoato de (R)-(1-(etoxicarbonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-en-1-il)metilo.

La mezcla racémica se separó por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) para dar benzoato de (S)-(1-(etoxicarbonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-en-1-il)metilo y benzoato de (R)-(1-(etoxicarbonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-en-1-il)metilo.

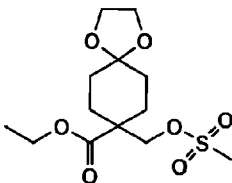
Detalles experimentales SFC:

Columna:

ChiralCel OJ-H, 30 x 250mm, 5µm

Fase móvil:	5% MeOH / 95% CO ₂
Presión:	100 bar
Temperatura:	40°C
Caudal:	70 ml/min
UV:	225 nm
Inyección:	0,50 ml (~100 mg/ml en IPA:ACN:MeOH, 2:2:1)
Recolección de fracciones:	Pendiente y nivel (con 6 ml/min de composición de MeOH):
	Ventana del pico 1: 3,00' - 4,50'
	Ventana del pico 2: 3,80' - 7,00'

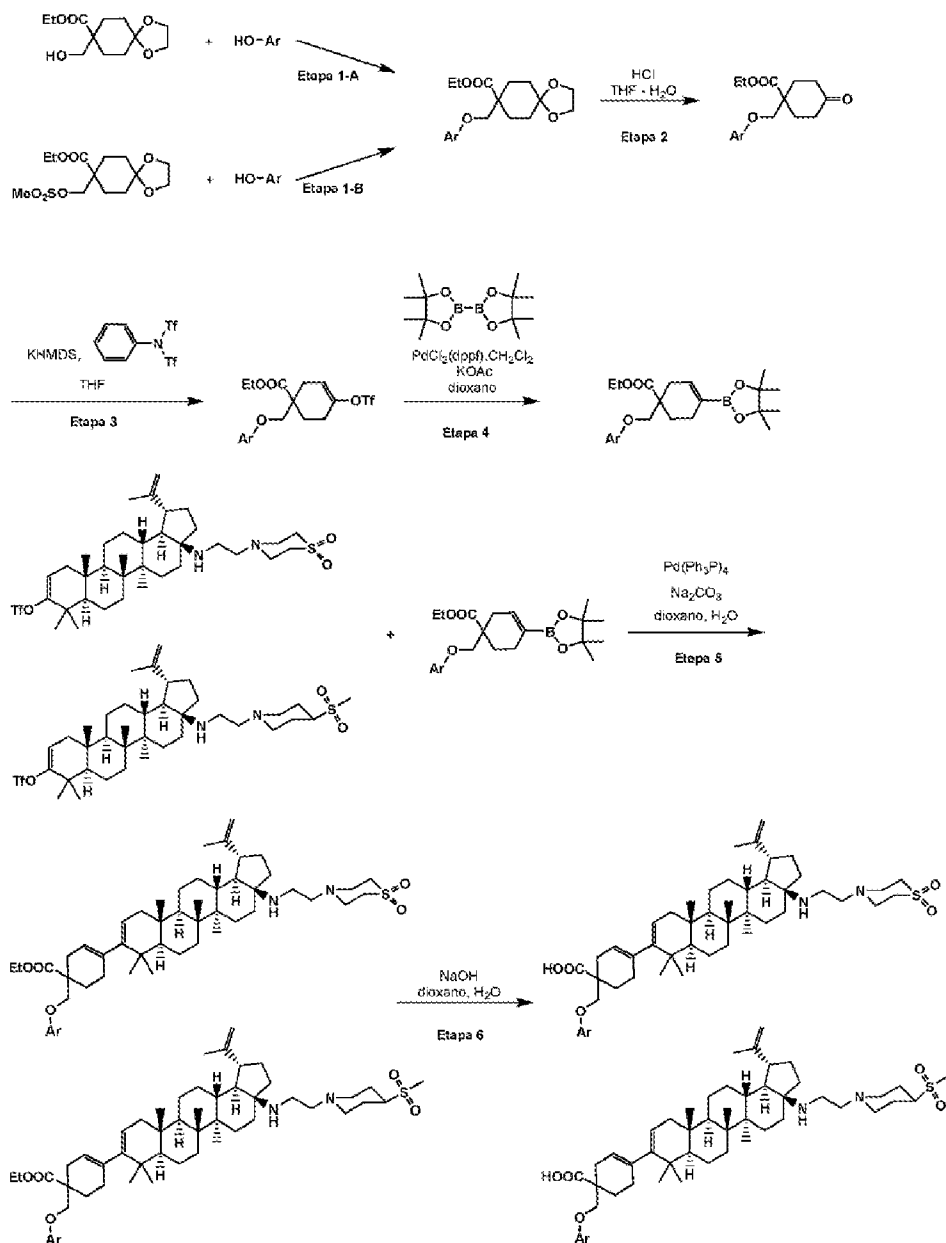
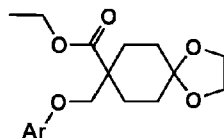
Intermedio 10. Preparación de 8-(((metilsulfonil)oxi)metil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo.



5

A 8-(hidroximetil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo secado al vacío (280 mg, 1,146 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,299 ml, 1,719 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La solución transparente se enfrió en un baño de hielo hasta que estuvo fría. A esto se le añadió, gota a gota, cloruro de metanosulfonilo puro (0,106 ml, 1,375 mmol) y la solución resultante se agitó en el baño de hielo y se dejó alcanzar la TA durante una noche. La mezcla de reacción en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo al 50 %/hexanos para dar el producto deseado (304 mg, 82 %). RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,26 - 4,17 (m, 4H), 3,97 - 3,93 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,24 - 2,15 (m, 2H), 1,73 - 1,61 (m, 6H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

15

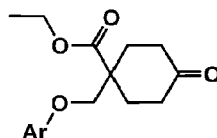
Procedimiento General A: Preparación de derivados de ácido ciclohexenocarboxílico α -sustituídos en C-3.**5 Etapa 1: Preparación del éter.**

Etapa 1-A: A una solución de 8-(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo (intermedio 3) (1 equiv.), reactante Ar-OH (1 equiv.) y trifenilfosfina (1,2 equiv.) en THF se le añadió gota a gota diazeno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (1,2 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a TA durante 1 h, después a 50 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl saturado, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *al vacío*. El producto en bruto se purificó por columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/hexanos para dar el producto deseado.

Etapa 1-B: Una mezcla de 8-(((metilsulfonil)oxi)metil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo (1 equiv.), carbonato de cesio (2,15 equiv.) y Ar-OH (3,5 equiv.) en acetonitrilo se agitó a 85 °C durante 48 horas. Las sales

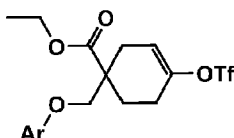
inorgánicas se retiraron por filtración, y el filtrado se lavó con agua, se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se concentró *al vacío*. El producto en bruto se purificó por columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/hexanos para dar el producto deseado.

5 **Etapla 2: Preparación de cetona.**



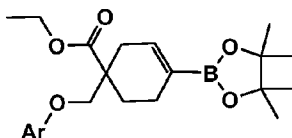
10 Una solución del producto de la etapa 1 (1 equiv.) y HCl 0,5 N (1 equiv.) en acetona se agitó a 50 °C durante 1-2 días. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada. Na_2CO_3 y se concentró parcialmente *al vacío* para eliminar la acetona. El residuo se diluyó con H_2O , se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró *al vacío*. El producto en bruto se purificó por columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/hexanos para dar la cetona deseada.

15 **Etapla 3: Preparación de triflato.**



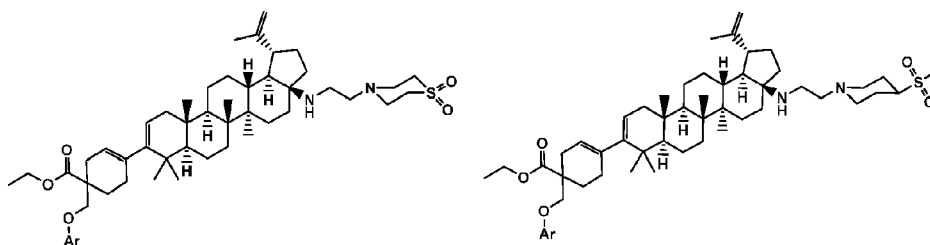
20 A una solución de cetona de la etapa 2 (1 equiv.) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida (1,1 equiv.) en THF a -78 °C se le añadió KHMDS (1 M en THF) (1,3 equiv.). La solución de color amarillo a naranja resultante se agitó a -78 °C durante 2 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/hexanos para dar el triflato deseado.

25 **Etapla 4: Preparación de boronato.**



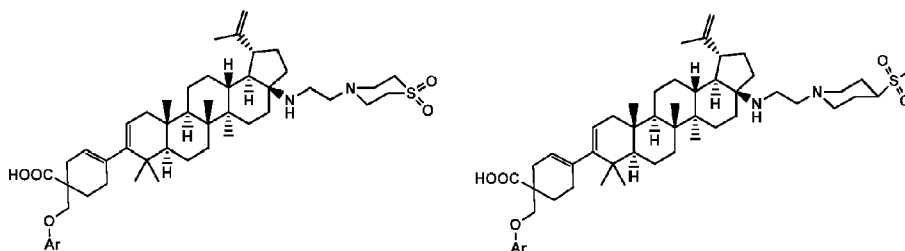
30 En un recipiente a presión, una mezcla de triflato de la etapa 3 (1 equiv.), bis(pinacolato)diboro (1,1 equiv.), KOAc (2,5 equiv.) y aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,03 equiv.) en 1,4-dioxano se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/hexanos para dar el boronato deseado.

35 **Etapla 5: Preparación de éster ciclohexenocarboxílico α -sustituido en C-3.**



40 Una mezcla de C3-triflato (1 equiv.), boronato de la etapa 4 (1 equiv.), $\text{Na}_2\text{CO}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3 equiv.) y $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0,06 equiv.) en dioxano y H_2O (4:1) se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*, y el residuo se repartió entre EtOAc y H_2O . La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/hexanos para dar el éster ciclohexenocarboxílico α -sustituido en C-3.

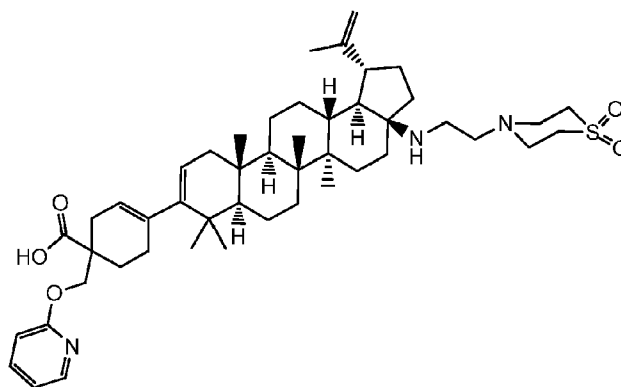
45

Etapla 6: Preparación de ácido carboxílico.

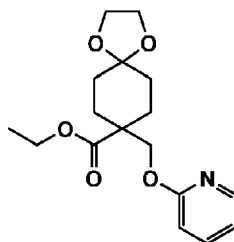
- 5 Una solución de éster de la etapa 5 en 1,4-dioxano, MeOH y NaOH 1 N (2 : 1 : 1) se agitó a 60-70 °C durante 1-2 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar el producto final.

Ejemplo 1

- 10 Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-((piridin-2-iloxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxílico.

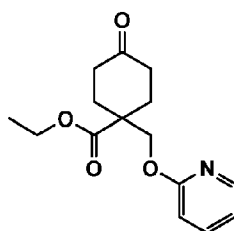


- 15 Etapa 1. Preparación de 8-((piridin-2-iloxi)metil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo.



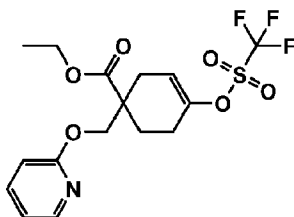
- 20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 83 % en forma de un aceite, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 1-A, usando piridin-2-ol como reactante. RMN-¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,14 (ddd, J = 5,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 1H), 6,87 (ddd, J = 7,1, 5,1, 0,9 Hz, 1H), 6,73 (dt, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,17 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,01 - 3,93 (m, 4H), 2,35 - 2,24 (m, 2H), 1,79 - 1,67 (m, 6H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LC/MS *m/z* 322,10 (M+H)⁺, 1,93 min (Método de LCMS 1).

- 25 Etapa 2. Preparación de 4-oxo-1-((piridin-2-iloxi)metil)ciclohexano-1-carboxilato de etilo.



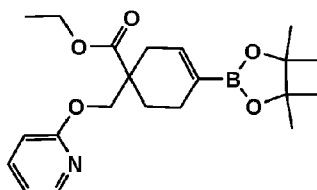
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 99 % en forma de un aceite, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 2, usando 8-((piridin-2-iloxi)metil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,14 (ddd, J = 5,1, 1,9, 0,8 Hz, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 6,90 (ddd, J = 7,1, 5,1, 0,9 Hz, 1H), 6,74 (dt, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,24 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,59 - 2,48 (m, 4H), 2,46 - 2,37 (m, 2H), 1,94 - 1,83 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC/MS *m/z* 278,05 (M+H)⁺, 1,74 min (Método de LCMS 1).

Etapa 3. Preparación de 1-((piridin-2-iloxi)metil)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo.



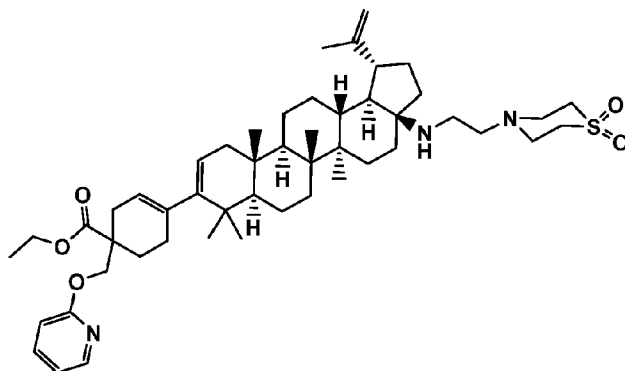
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 110 % (que contenía PhNHTf) en forma de un aceite, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 3, usando 4-oxo-1-((piridin-2-iloxi)metil)ciclohexano-1-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,14 (ddd, J=5,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 6,90 (ddd, J=7,1, 5,1, 0,9 Hz, 1H), 6,73 (dt, J=8,3, 0,8 Hz, 1H), 5,80 - 5,76 (m, 1H), 4,45 (d, J=10,3 Hz, 1H), 4,39 (d, J=10,3 Hz, 1H), 4,18 (cd, J=7,1, 1,3 Hz, 2H), 2,88 - 2,80 (m, 1H), 2,56 - 2,25 (m, 4H), 2,02 - 1,93 (m, 1H), 1,22 (t, J=7,2 Hz, 3H). RMN-¹⁹F (376MHz, CLOROFORMO-d) δ -73,87 (s, 3F). /LC/MS *m/z* 410,00 (M+H)⁺, 2,24 min (Método de LCMS 1).

Etapa 4. Preparación de 1-((piridin-2-iloxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo.



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 75 % en forma de un aceite, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 4, usando 1-((piridin-2-iloxi)metil)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,13 (ddd, J=5,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 6,86 (ddd, J=7,0, 5,1, 0,9 Hz, 1H), 6,71 (dt, J=8,4, 0,8 Hz, 1H), 6,57 - 6,53 (m, 1H), 4,42 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,33 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,14 (cd, J=6,7, 1,4 Hz, 2H), 2,73 (dc, J=18,8, 2,8 Hz, 1H), 2,31 - 2,18 (m, 3H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 1,91 - 1,83 (m, 1H), 1,27 (s, 6H), 1,26 (s, 6H), 1,19 (t, J=7,0 Hz, 3H). LC/MS *m/z* 388,20 (M+H)⁺, 2,22 min (Método de LCMS 1).

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

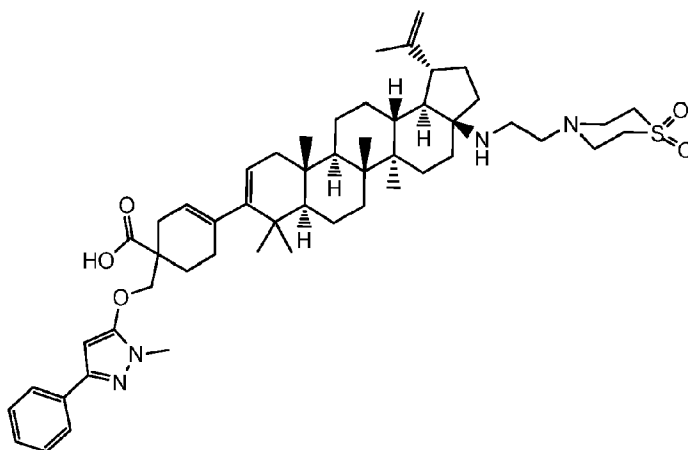


El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 71 % en forma de un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 5, usando 1-((piridin-2-iloxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,13 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 7,55 (ddd, J = 8,6, 7,0, 2,0 Hz, 1H), 6,85 (ddd, J = 7,0, 5,3, 0,8 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,35 (s a, 1H), 5,18 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,47 - 4,37 (m, 2H), 4,14 ((cd, J = 6,7, 1,4 Hz, 2H), 3,12 - 2,99 (m, 8H), 2,73 - 2,39 (m, 6H), 2,23 - 0,84 (m, 27H), 1,69 (s, 3H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,96 - 0,90 (m, 9H), 0,89 (s, 3H). LC/MS m/z 830,00 (M+H)⁺, 3,74 min (Método de LCMS 2).

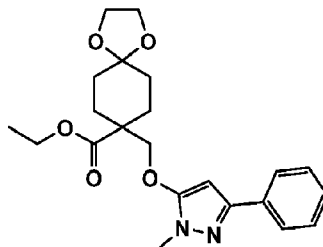
Etapa 6. Se preparó 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-((piridin-2-iloxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxílico con un rendimiento del 32 % como sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 6, usando 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil) amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)-1-((piridin-2-iloxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,14 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 1H), 6,89 - 6,84 (m, 1H), 6,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,35 (s a, 1H), 5,21 - 5,16 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,50 - 4,38 (m, 2H), 3,14 - 2,99 (m, 8H), 2,86 - 2,57 (m, 6H), 2,29 - 0,89 (m, 27H), 1,68 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,97 - 0,91 (m, 6H), 0,85 (s, 3H). LC/MS m/z 802,50 (M+H)⁺, 3,56 min (Método de LCMS 2).

Ejemplo 2

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

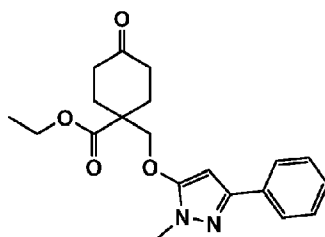


Etapa 1. Preparación de 8-(((1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)oxi)metil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo.



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 99 % en forma de un aceite, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 1-A, usando 1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-ol como reactante. RMN-¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,78 - 7,70 (m, 2H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,21 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 4,01 - 3,94 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 2,37 - 2,26 (m, 2H), 1,80 - 1,65 (m, 6H), 1,31 - 1,26 (m, 3H). LC/MS m/z 401,10 (M+H)⁺, 2,17 min (Método de LCMS 1).

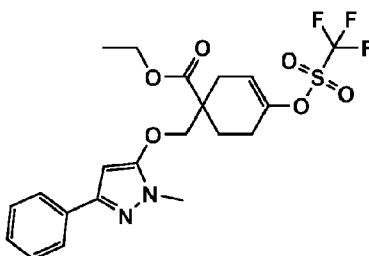
Etapa 2. Preparación de 1-(((1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)oxi)metil)-4-oxociclohexano-1-carboxilato de etilo.



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 81 % en forma de un aceite, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 2, usando 8-(((1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)oxi)metil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo como reactante. ^1H -RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ

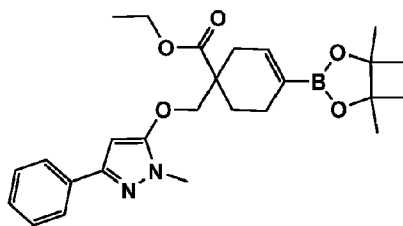
7,75 - 7,71 (m, 2H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,28 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,63 - 2,51 (m, 4H), 2,48 - 2,39 (m, 2H), 1,92 - 1,81 (m, 2H), 1,30 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). LC/MS m/z 357,15 ($M+H$) $^+$, 1,99 min (Método de LCMS 1).

Etapla 3. Preparación de 1-(((1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)oxi)metil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo.



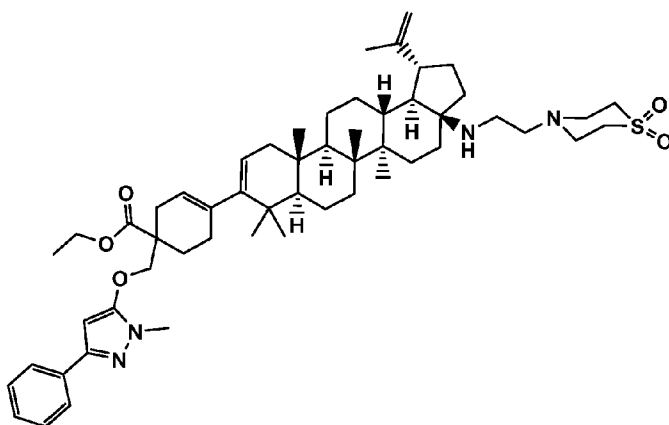
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 68 % en forma de un aceite, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 3, usando 1-(((1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)oxi)metil)-4-oxociclohexano-1-carboxilato de etilo como reactante. RMN- ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,75 - 7,71 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,83 - 5,79 (m, 1H), 4,25 - 4,10 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 2,92 - 2,82 (m, 1H), 2,59 - 2,25 (m, 4H), 2,00 (ddd, $J = 13,7, 7,8, 6,4$ Hz, 1H), 1,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). RMN- ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO- d) δ -73,83 (s, 3F). LC/MS m/z 489,20 ($M+H$) $^+$, 2,30 min (Método de LCMS 1).

Etapla 4. Preparación de 1-(((1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)oxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo.



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 68 % en forma de una cera, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 4, usando 1-(((1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)oxi)metil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo como reactante. RMN- ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,75 - 7,71 (m, 2H), 7,41 - 7,34 (m, 2H), 7,31 - 7,28 (m, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,57 - 6,53 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,23 - 4,11 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,32 - 2,12 (m, 3H), 2,03 - 1,86 (m, 2H), 1,27 (s, 12H), 1,23 (t, $J = 7,0$ Hz 3H). LC/MS m/z 467,30 ($M+H$) $^+$, 3,58 min (Método de LCMS 2).

Etapla 5. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)oxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo.

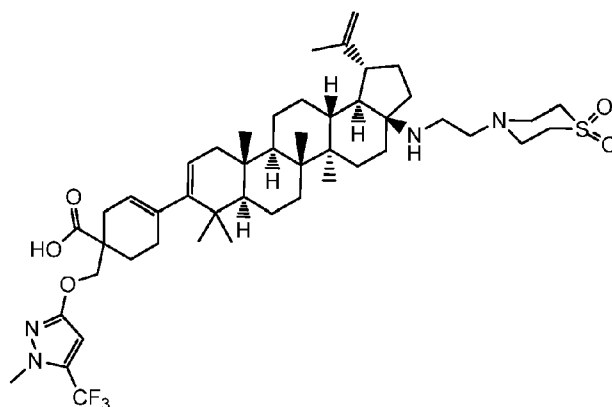


El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 59 % en forma de un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 5, usando 1-(((1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)oxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,74 - 7,70 (m, 2H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,36 (s a, 1H), 5,19 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,24 - 4,15 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,10 - 2,98 (m, 8H), 2,74 - 2,43 (m, 6H), 2,32 - 1,02 (m, 27H), 1,68 (s, 3H), 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,97 - 0,91 (m, 9H), 0,86 (s, 3H). LC/MS *m/z* 909,60 (M+H)⁺, 3,89 min (Método de LCMS 2).

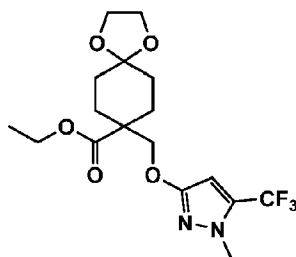
Etapa 6. Se preparó ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)oxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxílico con un rendimiento del 81 % en forma de un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 6, usando 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)oxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,73 - 7,68 (m, 2H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,37 (s a, 1H), 5,22 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,31 - 4,23 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,20 - 3,04 (m, 8H), 2,92 - 2,61 (m, 6H), 2,24 - 1,10 (m, 27H), 1,73 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,92 (s, 3H). LC/MS *m/z* 881,55 (M+H)⁺, 3,77 min (Método de LCMS 2).

Ejemplo 3

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



Etapa 1. Preparación de 8-(((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo.

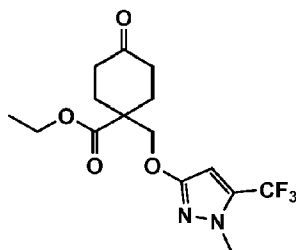


El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 86 % en forma de un aceite, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 1-A, usando 1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-ol como reactante.

5 RMN-¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,99 (s, 1H), 4,20 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,96 (t, J = 3,0 Hz, 4H), 3,82 (s, 3H), 2,31 - 2,19 (m, 2H), 1,78 - 1,64 (m, 6H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LC/MS m/z 393,05 (M+H)⁺, 2,18 min (Método de LCMS 1).

Etapa 2. Preparación de 1-(((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)-4-oxociclohexano-1-carboxilato de etilo.

10

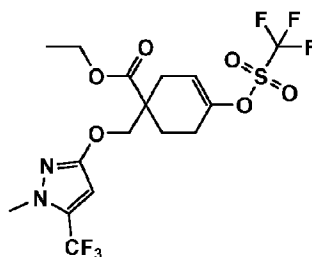


El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 98 % en forma de un aceite, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 2, usando 8-(((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo como reactante.

15 RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,99 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,26 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 2,59 - 2,34 (m, 6H), 1,92 - 1,79 (m, 2H), 1,28 (t, J = 6,8 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (376MHz, CLOROFORMO-d) δ -60,88 (s, 3F). LC/MS m/z 349,15 (M+H)⁺, 2,08 min (Método de LCMS 1).

Etapa 3. Preparación de 1-(((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo.

20

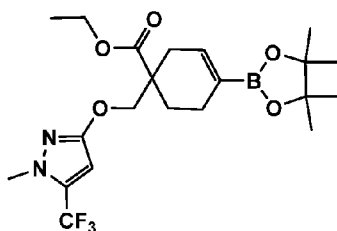


El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 70 % en forma de un aceite, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 3, usando 1-(((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)-4-oxociclohexano-1-carboxilato de etilo como reactante.

25 RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,99 (s, 1H), 5,79 - 5,76 (m, 1H), 4,29 - 4,16 (m, 4H), 3,81 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 2,85 - 2,75 (m, 1H), 2,55 - 2,19 (m, 4H), 2,02 - 1,93 (m, 1H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (376MHz, CLOROFORMO-d) δ -60,89 (s, 3F), -73,88 (s, 3F). LC/MS m/z 481,10 (M+H)⁺, 2,32 min (Método de LCMS 1).

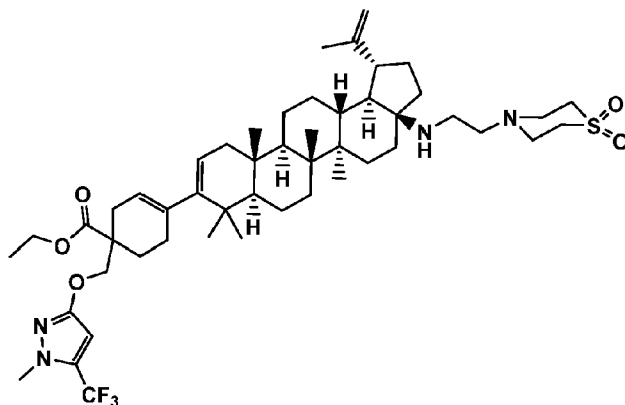
30

Etapa 4. Preparación de 1-(((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo.



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 79 % en forma de una cera, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 4, usando 1-(((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,55 - 6,51 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,25 (d, J=9,3 Hz 1H), 4,19 - 4,13 (m, 3H), 3,81 (d, J=0,8 Hz, 3H), 2,69 (dc, J=19,1, 2,8 Hz, 1H), 2,27 - 2,16 (m, 3H), 2,00 - 1,81 (m, 2H), 1,26 (s, 12H), 1,22 (t, J=7,2 Hz, 3H). RMN-¹⁹F (376MHz, CLOROFORMO-d) δ -60,84 (s, 3F). LC/MS *m/z* 481,13 (M+Na)⁺, 2,41 min (Método de LCMS 1).

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

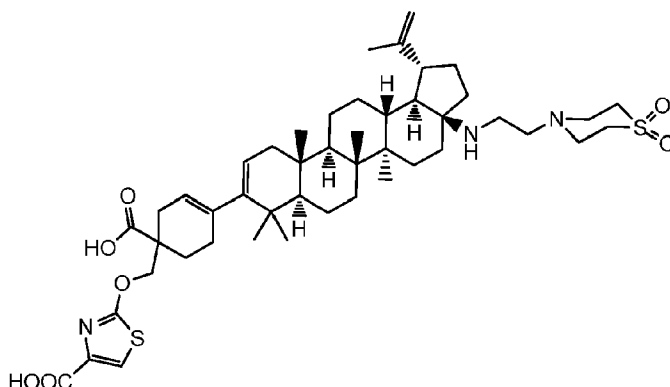


El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 88 % en forma de un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 5, usando 1-(((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,98 (s, 1H), 5,33 (s a, 1H), 5,17 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,29 - 4,09 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,12 - 3,00 (m, 8H), 2,79 - 2,46 (m, 6H), 2,24 - 0,88 (m, 27H), 1,69 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,96 - 0,89 (m, 6H), 0,85 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376MHz, CLOROFORMO-d) δ -60,83 (s, 3F). LC/MS *m/z* 901,50 (M+H)⁺, 3,89 min (Método de LCMS 2).

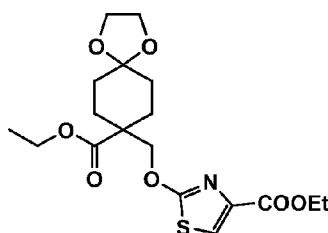
- 25 Etapa 6. Se preparó 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino) etil) amino)-5 a, 5 b, 8, 8,11 a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxílico con un rendimiento del 56 % como sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 6, usando etilo 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxilato como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,00 (s, 1H), 5,35 (s a, 1H), 5,19 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,34 - 4,21 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,14 - 2,99 (m, 8H), 2,76 - 2,54 (m, 6H), 2,23 - 1,04 (m, 27H), 1,69 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,97 - 0,92 (m, 6H), 0,86 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376MHz, CLOROFORMO-d) δ -60,81 (s, 3F). LC/MS *m/z* 873,45 (M+H)⁺, 3,73 min (Método de LCMS 2).

Ejemplo 4

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

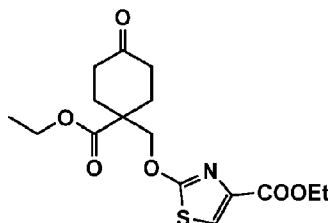


Etapla 1. Preparación de 2-((8-(etoxicarbonil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il)metoxi)tiazol-4-carboxilato de etilo.



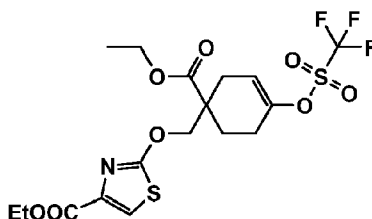
El compuesto del título se preparó en forma de un aceite sin purificación adicional, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 1-A, usando 2-hidroxitiazol-4-carboxilato de etilo como reactante. LC/MS m/z 400,30 (M+H)⁺, 2,18 min (Método de LCMS 1).

Etapla 2. Preparación de 2-((1-(etoxicarbonil)-4-oxociclohexil)metoxi)tiazol-4-carboxilato de etilo.



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 26 % (rendimiento calculado en 2 etapas) en forma de un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 2, usando 2-((8-(etoxicarbonil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il)metoxi)tiazol-4-carboxilato de etilo en bruto como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,61 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,38 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 4,26 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,58 - 2,48 (m, 4H), 2,45 - 2,36 (m, 2H), 1,92 - 1,81 (m, 2H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

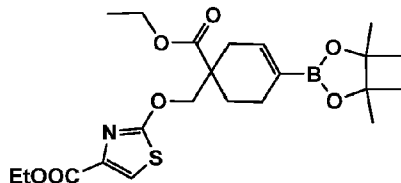
Etapla 3. Preparación de 2-((1-(etoxicarbonil)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-en-1-il)metoxi)tiazol-4-carboxilato de etilo.



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 40 % en forma de un aceite, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 3, usando 2-((1-(etoxicarbonil)-4-oxociclohexil)metoxi)tiazol-4-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,60 (s, 1H), 5,80 - 5,76 (m, 1H), 4,66 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,60 (d, J=10,3 Hz, 1H), 4,38 (c, J=7,0 Hz, 2H), 4,19 (cd, J=7,1, 0,8 Hz, 2H), 2,87 - 2,79 (m, 1H), 2,56 - 2,23 (m, 4H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,38 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,24 (t, J=7,0 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (376MHz, CLOROFORMO-d) δ -

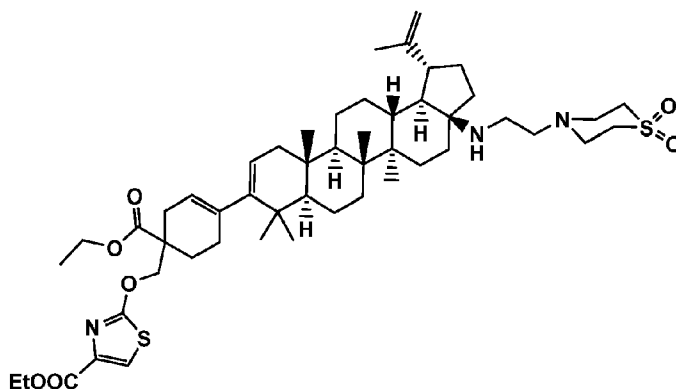
73,84 (s, 3F). LC/MS m/z 488,15 (M+H)⁺, 2,41 min (Método de LCMS 1).

Etapla 4. Preparación de 2-((1-(etoxicarbonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-en-1-il)metoxi)tiazol-4-carboxilato de etilo.



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 57 % en forma de un aceite, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 4, usando 2-((1-(etoxicarbonil)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-en-1-il)metoxi)tiazol-4-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,58 (s, 1H), 6,54 - 6,49 (m, 1H), 4,64 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,37 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,16 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,68 (dc, J = 19,1, 3,0 Hz, 1H), 2,27 - 2,16 (m, 3H), 2,00 - 1,81 (m, 2H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,26 (s, 12H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LC/MS m/z 466,30 (M+H)⁺, 2,42 min (Método de LCMS 1).

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

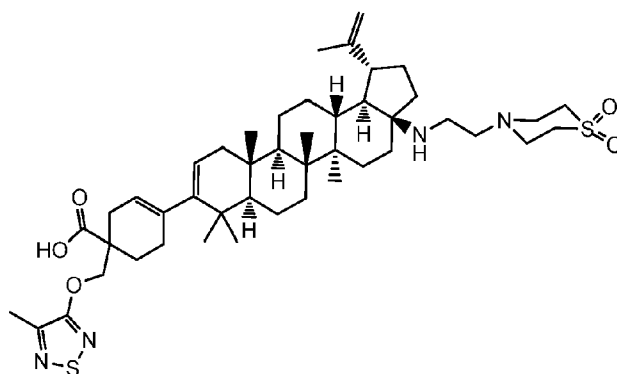


El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 79 % en forma de un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 5, usando 2-((1-(etoxicarbonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-en-1-il)metoxi)tiazol-4-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,58 (s, 1H), 5,33 (s a, 1H), 5,18 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,67 - 4,60 (m, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,37 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,20 - 4,09 (m, 2H), 3,12 - 2,96 (m, 8H), 2,74 - 2,41 (m, 6H), 2,21 - 0,86 (m, 27H), 1,69 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,96 - 0,90 (m, 6H), 0,85 (s, 3H). LC/MS m/z 908,60 (M+H)⁺, 3,05 min (Método de LCMS 3).

Etapla 6. Se preparó 2-((1-carboxi-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-en-1-il)metoxi)tiazol-4-carboxílico con un rendimiento del 85% como sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A, etapa 6, usando 2-((4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(etoxicarbonil)ciclohex-3-en-1-il)metoxi)tiazol-4-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,49 (s, 1H), 5,34 (s a, 1H), 5,21 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,61 - 4,53 (m, 2H), 3,27 - 3,06 (m, 11H), 2,99 - 2,96 (m, 1H), 2,89 - 2,80 (m, 1H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,35 - 1,04 (m, 27H), 1,73 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,00 - 0,96 (m, 6H), 0,92 (s, 3H). LC/MS m/z 852,50 (M+H)⁺, 2,86 min (Método de LCMS 3).

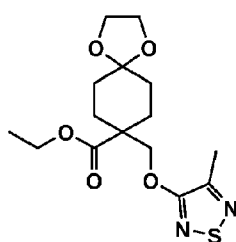
Ejemplo 5

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



Etapa 1. Preparación de 8-(((4-metil-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi)metil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo.

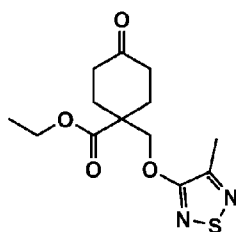
5



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 64 % en forma de un aceite, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 1-A, usando 4-metil-1,2,5-tiadiazol-3-ol como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,43 (s, 2H), 4,18 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,99 - 3,92 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,31 - 2,24 (m, 2H), 1,75 - 1,66 (m, 6H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC/MS *m/z* 343,20 (M+H)⁺, 2,17 min (Método de LCMS 1).

10

Etapa 2. Preparación de 1-(((4-metil-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi)metil)-4-oxociclohexano-1-carboxilato de etilo.



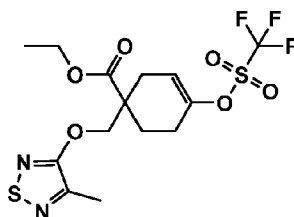
15

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 81 % en forma de un aceite, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 2, usando 8-(((4-metil-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi)metil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,51 (s, 2H), 4,26 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 2,61 - 2,38 (m, 6H), 2,37 (s, 3H), 1,91 - 1,82 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC/MS *m/z* 299,20 (M+H)⁺, 1,94 min (Método de LCMS 1).

20

Etapa 3. Preparación de 1-(((4-metil-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi)metil)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo.

25

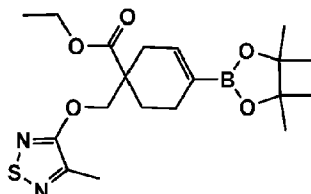


El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 60 % en forma de un aceite, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 3, usando 1-(((4-metil-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi)metil)-4-oxociclohexano-1-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,82 - 5,78 (m, 1H), 4,52 (d, J = 10,3 Hz,

30

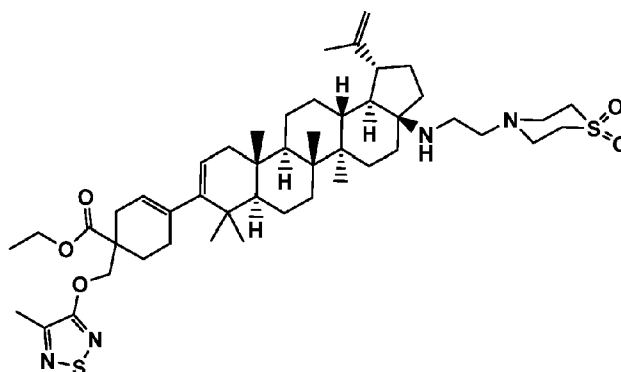
1H), 4,47 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,26 - 4,12 (m, 2H), 2,90 - 2,82 (m, 1H), 2,59 - 2,27 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,00 - 1,93 (m, 1H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (376MHz, CLOROFORMO-d) δ -73,83 (s, 3F). LC/MS *m/z* 431,15 (M+H)⁺, 2,41 min (Método de LCMS 1).

- 5 Etapa 4. Preparación de 1-(((4-metil-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo.



- 10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 74 % en forma de un aceite, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 4, usando 1-(((4-metil-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi)metil)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,56 - 6,52 (m, 1H), 4,51 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,16 (cd, J = 7,1, 1,1 Hz, 2H), 2,71 (dc, J = 19,1, 3,3 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,31 - 2,17 (m, 3H), 2,04 - 1,85 (m, 2H), 1,26 (s, 12H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LC/MS *m/z* 409,25 (M+H)⁺, 2,45 min (Método de LCMS 1).

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



- 25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 73 % en forma de un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 5, usando 1-(((4-metil-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,36 (s a, 1H), 5,19 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,56 - 4,44 (m, 2H), 4,21 - 4,09 (m, 2H), 3,17 - 3,00 (m, 8H), 2,98 - 2,59 (m, 6H), 2,23 - 0,82 (m, 27H), 2,35 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,97 - 0,91 (m, 6H), 0,85 (s, 3H). LC/MS *m/z* 851,55 (M+H)⁺, 3,07 min (Método de LCMS 3).

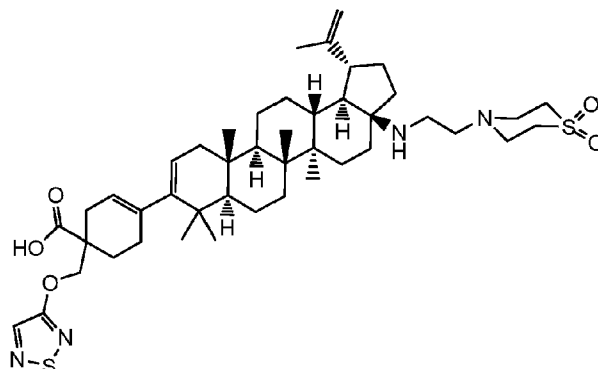
- 30 Etapa 6. Se preparó ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormololino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((4-metil-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxílico con un rendimiento del 53 % como sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 6, usando 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormololino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((4-metil-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo como reactante.

- 40 RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,36 (s a, 1H), 5,18 (s a, 1H), 4,74 (s a, 1H), 4,65 (s a, 1H), 4,59 - 4,45 (m, 2H), 3,24 - 2,98 (m, 9H), 2,89 - 2,51 (m, 5H), 2,34 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 2,22 - 0,97 (m, 27H), 1,15 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,97 - 0,89 (m, 6H), 0,86 (s, 3H). LC/MS *m/z* 823,55 (M+H)⁺, 2,85 min (Método de LCMS 3).

Ejemplo 6

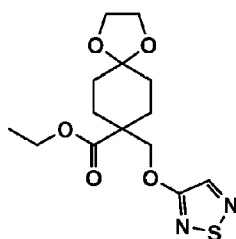
- 45 Preparación de ácido 1-(((1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-

dioxidotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxílico.



5

Etapa 1. Preparación de 8-(((1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi)metil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo.

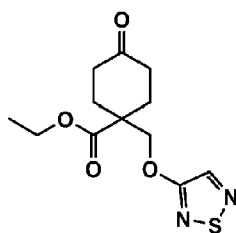


10

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 92 % en forma de un aceite, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 1-A, usando 1,2,5-tiadiazol-3-ol como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,97 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,18 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,00 - 3,92 (m, 4H), 2,32 - 2,21 (m, 2H), 1,76 - 1,66 (m, 6H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC/MS *m/z* 329,20 (M+H)⁺, 2,07 min (Método de LCMS 1).

15

Etapa 2. Preparación de 1-(((1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi)metil)-4-oxociclohexano-1-carboxilato de etilo.

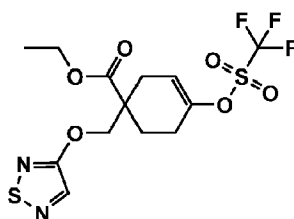


20

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 80 % en forma de un aceite, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 2, usando 8-(((1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi)metil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,99 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,26 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,60 - 2,50 (m, 4H), 2,47 - 2,38 (m, 2H), 1,93 - 1,82 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LC/MS *m/z* 285,15 (M+H)⁺, 1,85 min (Método de LCMS 1).

25

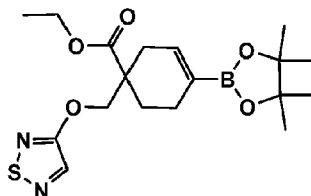
Etapa 3. Preparación de 1-(((1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi)metil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo.



30

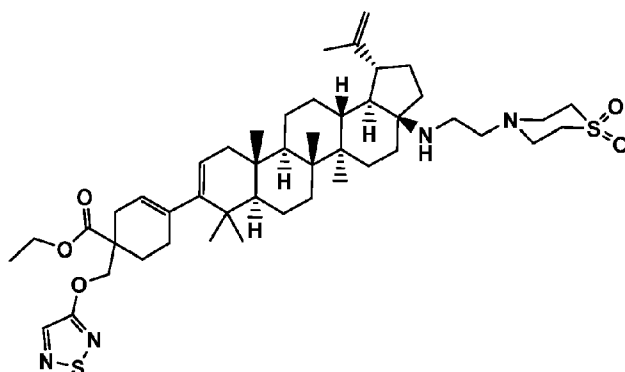
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 34 % en forma de un aceite, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 3, usando 1-(((1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi)metil)-4-oxociclohexano-1-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,99 (s, 1H), 5,81 - 5,78 (m, 1H), 4,55 (d, J=10,3 Hz, 1H), 4,50 (d, J=10,3 Hz, 1H), 4,20 (cd, J=7,1, 0,8 Hz, 2H), 2,90 - 2,81 (m, 1H), 2,57 - 2,25 (m, 4H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,24 (t, J=7,2 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ - 73,83 (s, 3F). LC/MS *m/z* 417,10 (M+H)⁺, 2,37 min (Método de LCMS 1).

Etapa 4. Preparación de 1-(((1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo.



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 69 % en forma de un aceite, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 4, usando 1-(((1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi)metil)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,96 (s, 1H), 6,56 - 6,52 (m, 1H), 4,54 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,45 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,16 (c, J=7,0 Hz, 2H), 2,71 (dc, J=18,9, 3,4 Hz, 1H), 2,30 - 2,17 (m, 3H), 2,03 - 1,94 (m, 1H), 1,92 - 1,83 (m, 1H), 1,26 (s, 12H), 1,21 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC/MS *m/z* 395,30 (M+H)⁺, 2,40 min (Método de LCMS 1).

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

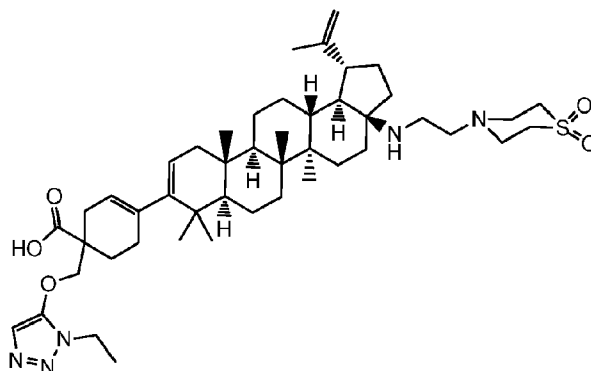


El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 76 % en forma de un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 5, usando 1-(((1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,97 (s, 1H), 5,35 (s a, 1H), 5,18 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,58 - 4,49 (m, 2H), 4,16 (c, J=7,5 Hz, 2H), 3,13 - 2,98 (m, 8H), 2,76 - 2,43 (m, 6H), 2,22 - 0,82 (m, 27H), 1,69 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,96 - 0,91 (m, 6H), 0,85 (s, 3H). LC/MS *m/z* 837,55 (M+H)⁺, 3,08 min (Método de LCMS 3).

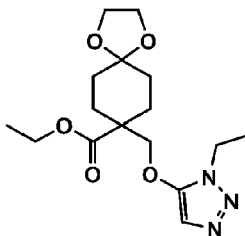
Etapa 6. Se preparó ácido 1-(((1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxílico en un rendimiento del 56 % como sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 6, usando 1-(((1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,98 (s, 1H), 5,37 (s a, 1H), 5,19 (s a, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,62 - 4,49 (m, 2H), 3,23 - 3,00 (m, 8H), 2,90 - 2,53 (m, 6H), 2,28 - 0,89 (m, 27H), 1,69 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,97 - 0,91 (m, 6H), 0,86 (s, 3H). LC/MS *m/z* 809,50 (M+H)⁺, 2,90 min (Método de LCMS 3).

Ejemplo 7

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

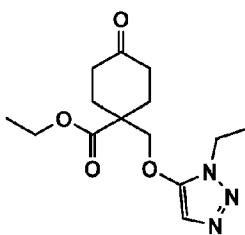


Etapla 1. Preparación de 8-(((1-etil-1H-1,2,3-triazol-5-il)oxi)metil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo.



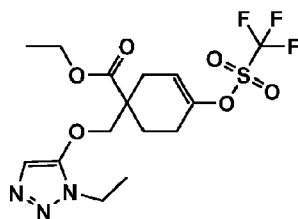
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 56 % en forma de un aceite, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 1-B, usando 1-etil-1H-1,2,3-triazol-5-ol como reactante. RMN-¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,07 (s, 1H), 4,19 (c, J = 7,1 Hz, 3H), 4,17 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 4,01 - 3,92 (m, 4H), 2,33 - 2,24 (m, 2H), 1,76 - 1,61 (m, 6H), 1,44 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC/MS *m/z* 340,25 (M+Na)⁺, 1,91 min (Método de LCMS 1).

Etapla 2. Preparación de 1-(((1-etil-1H-1,2,3-triazol-5-il)oxi)metil)-4-oxociclohexano-1-carboxilato de etilo.



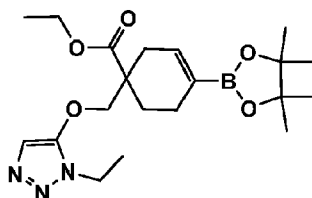
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 86 % en forma de un aceite, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 2, usando 8-(((1-etil-1H-1,2,3-triazol-5-il)oxi)metil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,09 (s, 1H), 4,26 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,18 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 2,61 - 2,50 (m, 4H), 2,47 - 2,38 (m, 2H), 1,89 - 1,78 (m, 2H), 1,45 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC/MS *m/z* 296,25 (M+H)⁺, 1,62 min (Método de LCMS 1).

Etapla 3. Preparación de 1-(((1-etil-1H-1,2,3-triazol-5-il)oxi)metil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo.



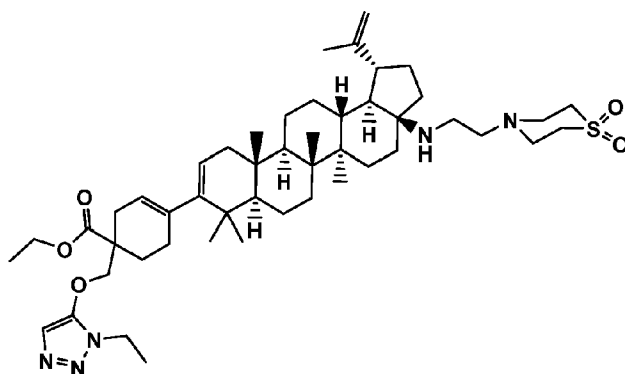
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 35 % en forma de un aceite, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 3, usando 1-(((1-etil-1H-1,2,3-triazol-5-il)oxi)metil)-4-oxociclohexano-1-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,09 (s, 1H), 5,82 - 5,78 (m, 1H), 4,24 - 4,13 (m, 6H), 2,90 - 2,81 (m, 1H), 2,60 - 2,24 (m, 4H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,44 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -73,82 (s, 3F). LC/MS *m/z* 428,20 (M+H)⁺, 2,15 min (Método de LCMS 1).

Etapla 4. Preparación de 1-(((1-etil-1H-1,2,3-triazol-5-il)oxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo.



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 57 % en forma de un aceite, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 4, usando 1-(((1-etil-1H-1,2,3-triazol-5-il)oxi)metil)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,07 (s, 1H), 6,55 - 6,50 (m, 1H), 4,21 - 4,11 (m, 6H), 2,69 (dc, J = 19,0, 2,9 Hz, 1H), 2,31 - 2,09 (m, 3H), 2,02 - 1,85 (m, 2H), 1,43 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,27 (s, 12H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC/MS *m/z* 406,20 (M+H)⁺, 2,22 min (Método de LCMS 1).

Etapla 5. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((1-etil-1H-1,2,3-triazol-5-il)oxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo.



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 90 % en forma de un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 5, usando 1-(((1-etil-1H-1,2,3-triazol-5-il)oxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,07 (s, 1H), 5,35 (s a, 1H), 5,18 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,23 - 4,11 (m, 6H), 3,11 - 2,97 (m, 8H), 2,71 - 2,42 (m, 6H), 2,24 - 0,86 (m, 27H), 1,68 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,23 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,95 - 0,90 (m, 6H), 0,85 (s, 3H). LC/MS *m/z* 848,60 (M+H)⁺, 2,74 min (Método de LCMS 3).

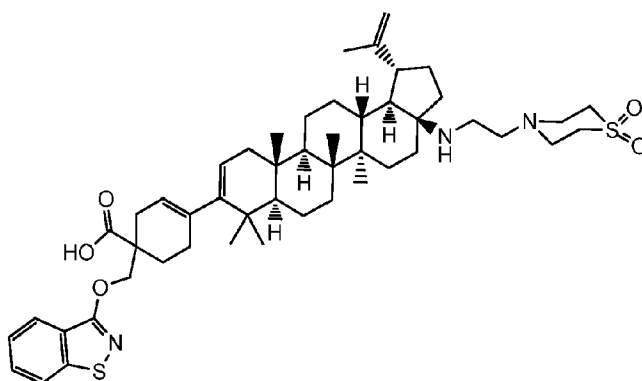
Etapla 6. Se preparó ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((1-etil-1H-1,2,3-triazol-5-il)oxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxílico con un rendimiento del 61 % en forma de un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 6, usando 4-

((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((1-etil-1H-1,2,3-triazol-5-il)oxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo como reactante.

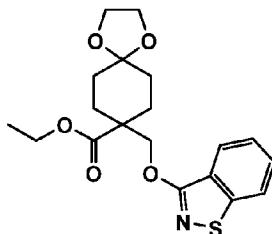
- 5 RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,10 (s, 1H), 5,36 (s a, 1H), 5,18 (s a, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,28 - 4,20 (m, 2H), 4,16 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,13 - 2,99 (m, 8H), 2,82 - 2,55 (m, 6H), 2,24 - 1,00 (m, 27H), 1,68 (s, 3H), 1,43 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,96 - 0,91 (m, 6H), 0,85 (s, 3H). LC/MS *m/z* 820,55 (M+H)⁺, 2,86 min (Método de LCMS 3).

Ejemplo 8

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

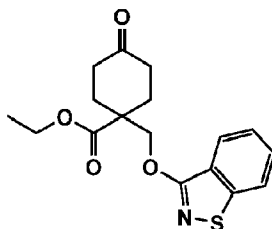


Etapla 1. Preparación de 8-((benzo[d]isotiazol-3-iloxi)metil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo.



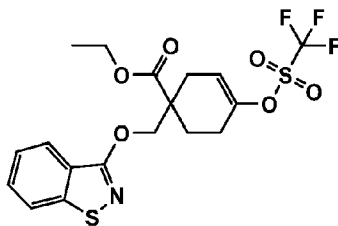
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 26 % en forma de un aceite, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 1-B, usando benzo[d]isotiazol-3(2H)-ona como reactante. RMN-¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,88 (dd, J=8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,53 (ddd, J=8,2, 7,1, 1,1 Hz, 1H), 7,39 (td, J=7,5, 0,8 Hz, 1H), 4,63 - 4,59 (m, 2H), 4,20 (c, J=7,1 Hz, 2H), 3,97 (t, J=2,6 Hz, 4H), 2,41 - 2,31 (m, 2H), 1,82 - 1,73 (m, 6H), 1,23 (t, J=7,1 Hz, 3H). LC/MS *m/z* 378,25 (M+H)⁺, 4,17 min (Método de LCMS 4).

Etapla 2. Preparación de 1-((benzo[d]isotiazol-3-iloxi)metil)-4-oxociclohexano-1-carboxilato de etilo.



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 88 % en forma de una cera, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 2, usando 8-((benzo[d]isotiazol-3-iloxi)metil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,87 (dt, J=8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,79 (dt, J=8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,54 (ddd, J=8,2, 7,0, 1,1 Hz, 1H), 7,40 (ddd, J=8,0, 7,0, 1,0 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,26 (c, J=7,3 Hz, 2H), 2,66 - 2,51 (m, 4H), 2,49 - 2,40 (m, 2H), 1,99 - 1,88 (m, 2H), 1,26 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC/MS *m/z* 334,20 (M+H)⁺, 2,31 min (Método de LCMS 1).

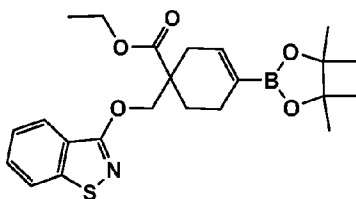
Etapa 3. Preparación de 1-((benzo[d]isotiazol-3-iloxi)metil)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo.



5

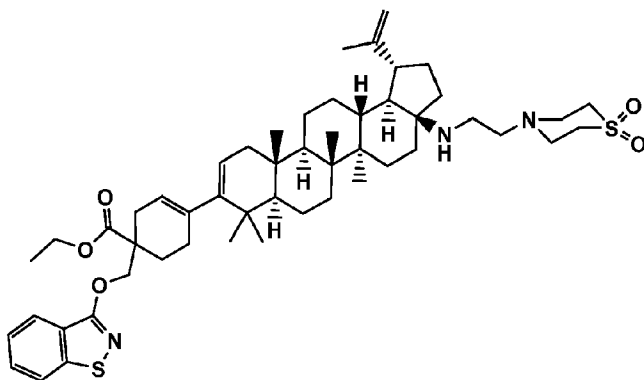
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 64 % en forma de un aceite, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 3, usando 1-((benzo[d]isotiazol-3-iloxi)metil)-4-oxociclohexano-1-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,86 (dt, $J=8,0$, 1,0 Hz, 1H), 7,79 (dt, $J=8,1$, 0,8 Hz, 1H), 7,54 (ddd, $J=8,2$, 7,0, 1,1 Hz, 1H), 7,43 - 7,39 (m, 1H), 5,83 - 5,79 (m, 1H), 4,68 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 4,63 (d, $J=10,3$ Hz, 1H), 4,20 (cd, $J=7,2$, 2,1 Hz, 2H), 2,97 - 2,88 (m, 1H), 2,59 - 2,32 (m, 4H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,23 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). RMN ¹⁹F (376MHz, CLOROFORMO-d) δ -73,83 (s, 3F). LC/MS m/z 466,15 (M+H)⁺, 2,51 min (Método de LCMS 1).

Etapa 4. Preparación de 1-((benzo[d]isotiazol-3-iloxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo.



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 61 % en forma de un aceite, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 4, usando 1-((benzo[d]isotiazol-3-iloxi)metil)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,85 (dt, $J=7,9$, 0,9 Hz, 1H), 7,76 (dt, $J=8,2$, 0,8 Hz, 1H), 7,52 (ddd, $J=8,2$, 7,0, 1,1 Hz, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 6,58 - 6,54 (m, 1H), 4,66 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 4,16 (cd, $J=7,1$, 1,0 Hz, 2H), 2,76 (dc, $J=18,9$, 2,7 Hz, 1H), 2,37 - 2,28 (m, 1H), 2,27 - 2,20 (m, 2H), 2,07 - 1,89 (m, 2H), 1,28 - 1,25 (m, 12H), 1,19 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). LC/MS m/z 444,25 (M+H)⁺, 2,58 min (Método de LCMS 1).

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



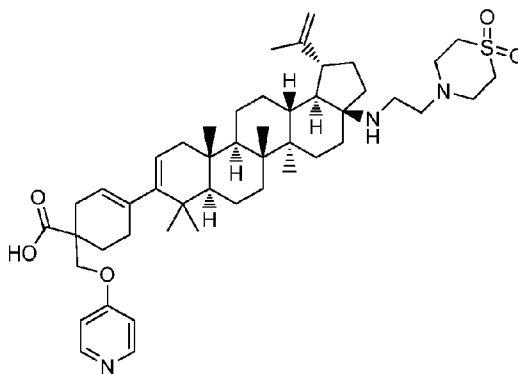
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 47 % en forma de un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 5, usando 1-((benzo[d]isotiazol-3-iloxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,87 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,52 (td, $J=7,6$, 1,1 Hz, 1H), 7,37 (td, $J=7,5$, 1,0 Hz, 1H), 5,37 (s a, 1H), 5,20

(d, $J=6,0$ Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,19 - 4,16 (m, 2H), 4,13 (c, $J=7,1$ Hz, 2H), 3,17 - 3,03 (m, 8H), 2,79 - 2,36 (m, 6H), 2,28 - 0,83 (27H), 1,70 (s, 3H), 1,27 (t, $J=7,3$ Hz, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,99 - 0,95 (m, 6H), 0,85 (s, 3H). LC/MS m/z 886,55 ($M+H$)⁺, 3,07 min (Método de LCMS 3).

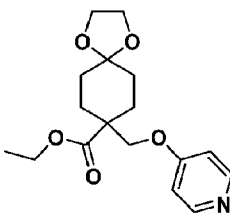
- 5 Etapa 6. Se preparó ácido 1-((benzo[d]isotiazol-3-iloxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxílico en un rendimiento del 21 % como sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 6 usando 1-((benzo[d]isotiazol-3-iloxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,88 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,74 - 4,64 (m, 2H), 3,34 - 2,52 (m, 14H), 2,33 - 1,00 (m, 27H), 1,69 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,98 - 0,91 (m, 6H), 0,87 (s, 3H). LC/MS m/z 858,50 ($M+H$)⁺, 2,88 min (Método de LCMS 3).

Ejemplo 9

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

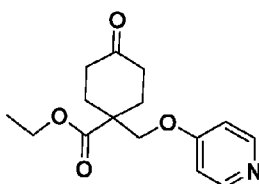


- 25 Etapa 1. Preparación de 8-((piridin-4-iloxi)metil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo.



- 30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 77 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 1-A, usando 4-hidroxipiridina como reactante. RMN-¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,46 - 8,41 (m, 2H), 6,81 - 6,77 (m, 2H), 4,20 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 4,01 - 3,93 (m, 4H), 2,37 - 2,25 (m, 2H), 1,80 - 1,66 (m, 6H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). LC/MS: m/e 322,05 ($M+H$)⁺, 2,26 min (Método de LCMS 11).

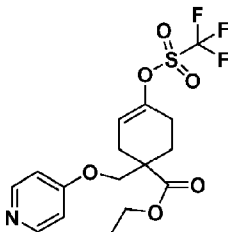
- 35 Etapa 2. Preparación de 4-oxo-1-((piridin-4-iloxi)metil)ciclohexano-1-carboxilato de etilo.



- 40 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 64 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 2, usando 8-((piridin-4-iloxi)metil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,27 - 8,23 (m, 2H), 6,67 - 6,62 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,92

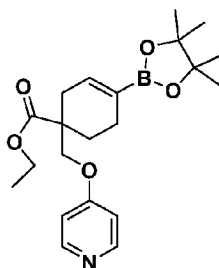
(c, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,43 - 2,31 (m, 4H), 2,27 - 2,17 (m, 2H), 1,77 - 1,66 (m, 2H), 1,07 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). LC/MS: m/e 278,05 (M+H)⁺, 0,81 min (Método de LCMS 8).

Etapa 3. Preparación de 1-((piridin-4-iloxi)metil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo.



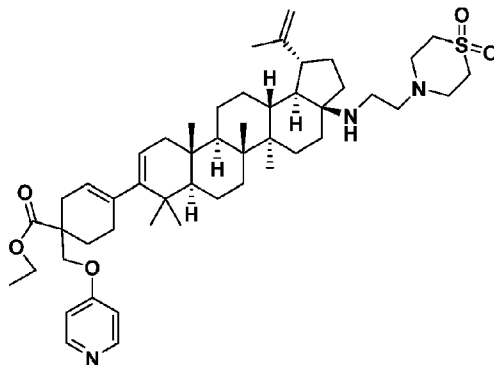
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 66 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 3, usando 4-oxo-1-((piridin-4-iloxi)metil)ciclohexanocarboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,47 - 8,44 (m, 2H), 6,83 - 6,79 (m, 2H), 5,82 (t, $J = 4,1$ Hz, 1H), 4,21 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,17 - 4,07 (m, 2H), 2,91 - 2,82 (m, 1H), 2,59 - 2,47 (m, 1H), 2,45 - 2,25 (m, 4H), 2,09 - 2,00 (m, 2H), 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC/MS: m/e 410,00 (M+H)⁺, 1,92 min (Método de LCMS 8).

Etapa 4. Preparación de 1-((piridin-4-iloxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo.



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 59 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 4, usando 1-((piridin-4-iloxi)metil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,33 - 8,30 (m, 2H), 6,73 - 6,69 (m, 2H), 6,46 (s a, 1H), 4,10 - 4,04 (m, 2H), 4,02 - 3,95 (m, 2H), 2,63 (dd, $J = 19,2, 2,9$ Hz, 1H), 2,23 - 2,12 (m, 2H), 2,12 - 2,01 (m, 1H), 1,94 - 1,77 (m, 2H), 1,17 (s, 12H), 1,11 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC/MS: m/e 388,10 (M+H)⁺, 1,90 min (Método de LCMS 8).

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



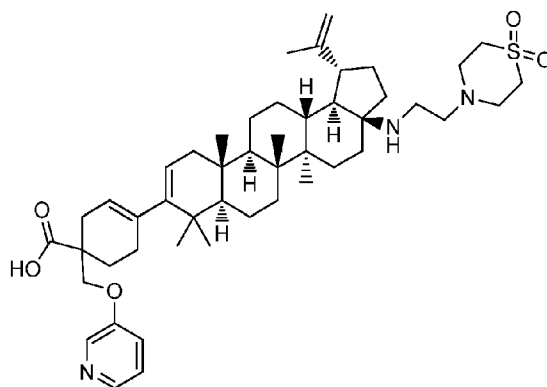
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 34 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 5, usando 1-((piridin-4-iloxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como reactante. LC/MS: m/e 831,45 (M+H)⁺, 2,54 min (Método de LCMS 3). RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,42 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 5,36 (s a, 1H), 5,18 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H),

4,71 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,20 - 4,06 (m, 4H), 3,12 - 2,97 (m, 8H), 2,74 - 2,51 (m, 4H), 2,51 - 2,40 (m, 1H), 2,31 - 2,12 (m, 4H), 2,11 - 1,98 (m, 3H), 1,98 - 1,80 (m, 5H), 1,80 - 1,62 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,62 - 1,37 (m, 10H), 1,37 - 1,17 (m, 4H), 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,16 - 0,99 (m, 3H), 0,99 - 0,93 (m, 6H), 0,93 - 0,87 (m, 3H), 0,87 - 0,81 (m, 3H).

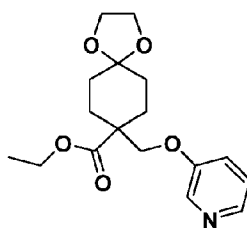
5 Etapa 6. Se preparó ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-((piridin-4-iloxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxílico con un rendimiento del 47 %, siguiendo el procedimiento descrito en el
10 procedimiento general A etapa 6, usando 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-((piridin-4-iloxi)metil)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como reactante. RMN- ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,33 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 5,38 (s, 1H), 5,21 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,80 - 4,71 (m, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,28 - 4,12 (m, 2H), 3,24 - 3,00 (m, 8H), 2,94 - 2,72 (m, 5H), 2,66 (d, $J = 18,1$ Hz, 1H), 2,37 - 1,97 (m, 8H), 1,97 - 1,78 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,78 - 1,69 (m, 3H), 1,66 - 1,21 (m, 14H), 1,16 (s, 3H), 1,20 - 1,08 (m, 2H), 1,05 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,91 (s, 3H). LC/MS: m/e 802,45 ($M+H$) $^+$, 2,50 min (Método de LCMS 3).

Ejemplo 10

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

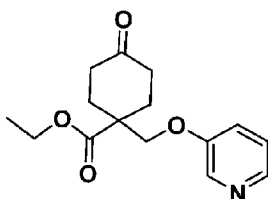


25 Etapa 1. Preparación de 8-((piridin-3-iloxi)metil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo.



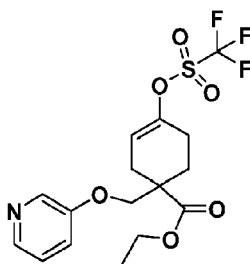
30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 84 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 1-A, usando 3-hidroxipiridina como reactivo. RMN- ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,30 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,24 (dd, $J = 4,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 4,21 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 4,00 - 3,93 (m, 4H), 2,38 - 2,25 (m, 2H), 1,83 - 1,66 (m, 6H), 1,32 - 1,22 (m, 3H). LC/MS: m/e 322,10 ($M+H$) $^+$, 2,534 min (Método de LCMS 11).

35 Etapa 2. Preparación de 4-oxo-1-((piridin-3-iloxi)metil)ciclohexano-1-carboxilato de etilo.



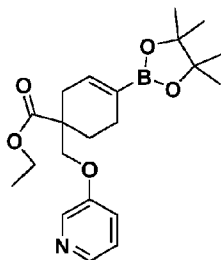
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 47,8 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 2, usando 8-((piridin-3-iloxi)metil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo como reactante. LCMS: m/e 279,00 (M+H)⁺, 2,079 min (Método de LCMS 8). RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,22 (dd, J = 2,6, 0,9 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 4,3, 1,8 Hz, 1H), 7,19 - 7,09 (m, 2H), 4,18 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,07 - 4,04 (m, 2H), 2,55 - 2,41 (m, 4H), 2,38 - 2,28 (m, 2H), 1,88 - 1,75 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapla 3. Preparación de 1-((piridin-3-iloxi)metil)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo.



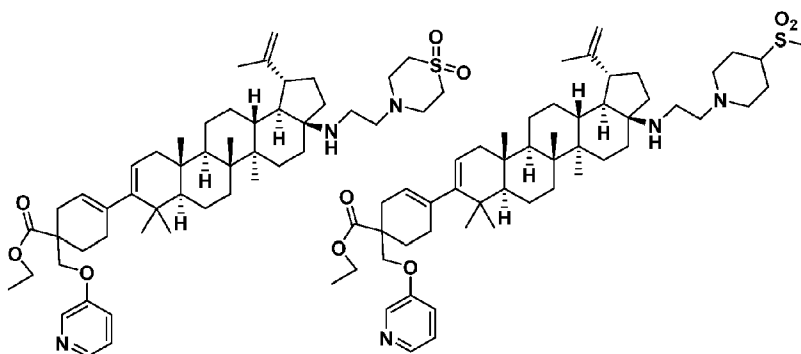
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 51,9 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 3, usando 4-oxo-1-((piridin-3-iloxi)metil)ciclohexanocarboxilato de etilo como reactante. LCMS: m/e 410,00 (M+H)⁺, 1,983 min (Método de LCMS 8). RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,26 - 8,21 (m, 1H), 8,19 - 8,13 (m, 1H), 7,20 - 7,09 (m, 2H), 5,78 - 5,70 (m, 1H), 4,16 - 4,10 (m, 2H), 4,09 - 4,02 (m, 2H), 2,84 - 2,74 (m, 1H), 2,52 - 2,40 (m, 1H), 2,38 - 2,26 (m, 2H), 2,26 - 2,17 (m, 1H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,21 - 1,15 (m, 3H).

Etapla 4. Preparación de etil 1-((piridin-3-iloxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo.



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 88 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 4, usando 1-((piridin-3-iloxi)metil)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como reactante. LCMS: m/e 388,10 (M+H)⁺, 1,986 min (Método de LCMS 8). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,20 (dd, J=2,4, 0,9 Hz, 1H), 8,13 (dd, J=4,0, 2,0 Hz, 1H), 7,18 - 7,10 (m, 2H), 6,52 - 6,45 (m, 1H), 4,16 - 3,95 (m, 4H), 2,71 - 2,60 (m, 1H), 2,26 - 2,03 (m, 3H), 1,96 - 1,79 (m, 2H), 1,20 - 1,18 (m, 12H), 1,14 (t, J=7,2 Hz, 3H).

Etapla 5. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-((piridin-3-iloxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo y 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-((piridin-3-iloxi)metil)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo.



Los compuestos del título se prepararon con rendimientos del 26,4 % y del 28,4 %, respectivamente, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 5, usando 1-((piridin-3-iloxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como reactante.

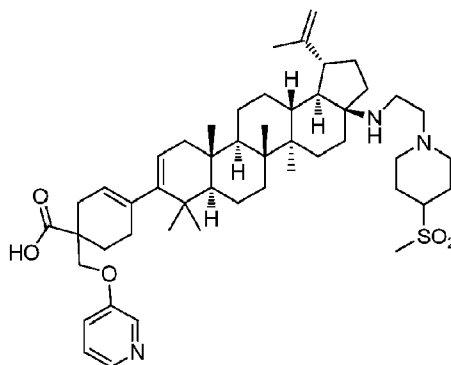
Para 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a]crisen-9-il)-1-((piridin-3-iloxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de LCMS: m/e 830,50 (M+H)⁺, 2,363 min (Método LCMS 8). RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 4,0, 2,0 Hz, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 5,35 (s a, 1H), 5,17 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,15 - 4,09 (m, 4H), 3,14 - 2,96 (m, 8H), 2,91 - 2,48 (m, 6H), 1,68 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 2,29 - 1,00 (m, 30H), 0,97 - 0,89 (m, 9H), 0,86 - 0,81 (m, 3H).

Para 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a]crisen-9-il)-1-((piridin-3-iloxi)metil)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo: LCMS: m/e 858,55 (M+H)⁺, 2,454 min (Método LCMS 8). RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,28 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 4,0, 1,8 Hz, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 2H), 5,35 (s a, 1H), 5,17 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,20 - 4,05 (m, 4H), 3,11 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,88-2,76 (m, 1H), 2,2,74 - 2,38 (m, 7H), 1,68 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 2,27 - 0,78 (m, 47H).

Etapa 6. Se preparó ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-((piridin-3-iloxi)metil)ciclohex-3-enocarboxílico con un rendimiento del 68,1 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 6, usando 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-((piridin-3-iloxi)metil)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,32 (s, 1H), 8,21 (s a, 1H), 7,23 (s a, 2H), 5,37 (s a, 1H), 5,18 (s a, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,23 - 4,08 (m, 2H), 3,16 - 2,99 (m, 8H), 2,89 - 2,57 (m, 6H), 2,33 - 1,79 (m, 9H), 1,68 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,93-0,92 (m, 3H), 0,86 (s, 3H), 1,75 - 0,81 (m, 18H). LC/MS: m/e 802,45 (M+H)⁺, 2,346 min (Método de LCMS 8).

Ejemplo 11

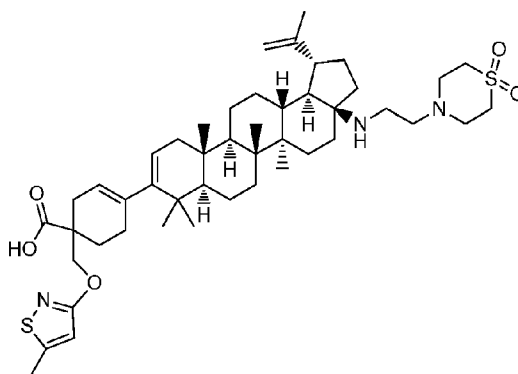
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a]crisen-9-il)-1-((piridin-3-iloxi)metil)ciclohex-3-enocarboxílico.



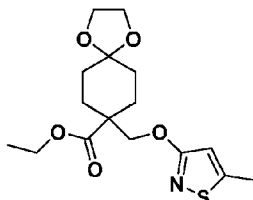
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 4,02 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 6, usando 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)-1-((piridin-3-iloxi)metil)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como reactante. LCMS: m/e 830,50 (M+H)⁺, 2,367 min (Método de LCMS 8). RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,31 (s, 1H), 8,20 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 5,37 (s a, 1H), 5,18 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,76 - 4,67 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,16 (s a, 2H), 3,13 (t, J = 10,2 Hz, 2H), 2,92 - 2,59 (m, 9H), 2,48 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,31 - 1,78 (m, 15H), 1,68 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,93-0,92 (m, 3H), 0,85 (s, 3H), 1,71 - 0,77 (m, 18H).

Ejemplo 12

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

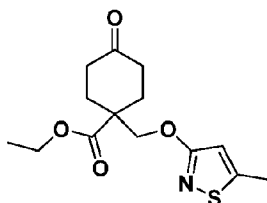


Etapla 1. Preparación de 8-((isotiazol-3-iloxi)metil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo.



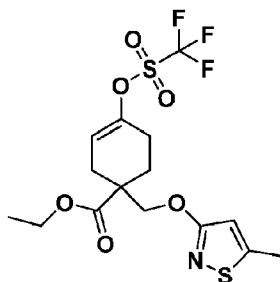
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 69 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 1-A, usando 5-metilisotiazol-3-ol como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,32 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,37 (s a, 2H), 4,17 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 4H), 2,47 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,28 - 2,21 (m, 2H), 1,76 - 1,63 (m, 6H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 342,10 (M+H)⁺, 3,67 min (Método de LCMS 11).

Etapla 2. Preparación de 1-(((5-metilisotiazol-3-il)oxi)metil)-4-oxociclohexano-1-carboxilato de etilo.



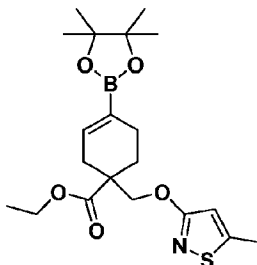
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 87 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 2, usando 8-(((5-metilisotiazol-3-il)oxi)metil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,34 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,26 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 2,59 - 2,45 (m, 4H), 2,45 - 2,36 (m, 2H), 1,94 - 1,82 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LC/MS: m/e 298,05 (M+H)⁺, 2,20 min (Método de LCMS 8).

Etapla 3. Preparación de 1-(((5-metilisotiazol-3-il)oxi)metil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo.



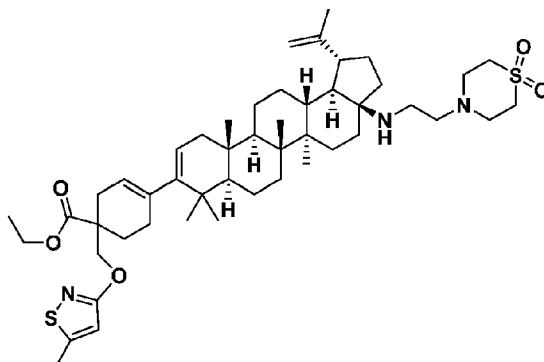
5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 87 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 3, usando 1-(((5-metilisotiazol-3-il)oxi)metil)-4-oxociclohexanocarboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,31 (s, 1H), 5,74 (s a, 1H), 4,43 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,17 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,79 (dd, J = 17,8, 2,8 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,43 - 2,17 (m, 4H), 1,97 - 1,86 (m, 1H), 1,22 (t, J = 7,3 Hz, 3H). LC/MS: m/e 430,2 (M+H)⁺, 2,20 min.

10 Etapa 4. Preparación de 1-(((5-metilisotiazol-3-il)oxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo.



15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 32 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 4, usando 1-(((5-metilisotiazol-3-il)oxi)metil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,51 - 6,45 (m, 1H), 6,26 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,42 - 4,37 (m, 1H), 4,33 - 4,26 (m, 1H), 4,11 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,69 - 2,58 (m, 1H), 2,42 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,22 - 2,12 (m, 3H), 2,02 (s, 1H), 1,95 - 1,87 (m, 1H), 1,82 - 1,74 (m, 1H), 1,22 (d, J = 2,0 Hz, 12H), 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

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



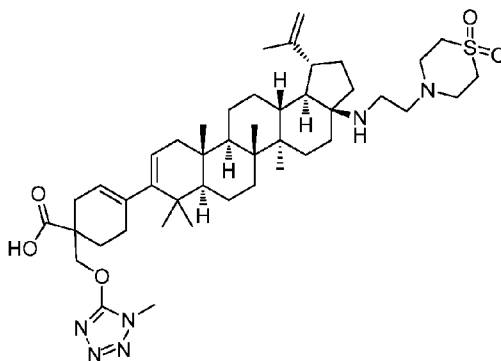
30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 43 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 5, usando 1-(((5-metilisotiazol-3-il)oxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,30 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 5,33 (s a, 1H), 5,17 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,58 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 4,49 - 4,43 (m, 1H), 4,42 - 4,36 (m, 1H), 4,17 - 4,12 (m, 2H), 3,13 - 2,96 (m, 8H), 2,73 - 2,62 (m, 2H), 2,62 - 2,52 (m, 2H), 2,50 - 2,41 (m, 1H), 2,46 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,22 - 2,10 (m, 8H), 2,10 - 1,97 (m, 3H), 1,96 - 1,65 (m, 4H), 1,68 (s, 3H), 1,64 - 1,37 (m, 7H), 1,37 - 1,23 (m,

6H), 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,16 - 0,98 (m, 5H), 0,98 - 0,81 (m, 9H). LC/MS: m/e 850,55 (M+H)⁺, 2,99 min (Método de LCMS 3).

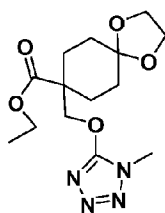
- 5 Etapa 6. Se preparó 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidothiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-11-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)-1-(((5-metilisotiazol-3-il)oxi) metil) ciclohex-3-eno-1-carboxílico con un rendimiento del 36 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 6, usando 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil) amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)-1-(((5-metilisotiazol-3-il)oxi) metil)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,36 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 5,37 (s a, 1H), 5,30 - 5,10 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,51 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 10,0, 3,5 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,28 - 2,87 (m, 11H), 2,86 - 2,57 (m, 2H), 2,49 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 2,31 - 1,83 (m, 12H), 1,83 - 1,67 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,67 - 1,23 (m, 13H), 1,16 (s, 3H), 1,13 - 1,02 (m, 2H), 1,06 (s, 3H), 0,97 (m, 3H), 0,93 (m, 3H), 0,88 (s, 3H). LC/MS: m/e 822,60 (M+H)⁺, 2,83 min (Método de LCMS 3).

Ejemplo 13

- 20 Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)oxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxílico.

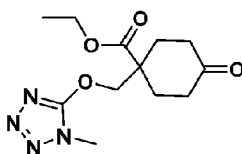


- 25 Etapa 1. Preparación de 8-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)oxi)metil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo.



- 30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 82 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 1-A, usando 1-metil-1H-tetrazol-5-ol como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,57 (s, 2H), 4,18 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,97 - 3,92 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 2,29 - 2,21 (m, 1H), 2,18 - 2,10 (m, 1H), 1,76 - 1,63 (m, 6H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 327,20 (M+H)⁺, 2,15 min (Método de LCMS 3).

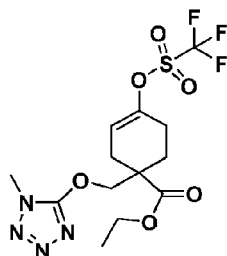
- 35 Etapa 2. Preparación de 1-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)oxi)metil)-4-oxociclohexano-1-carboxilato de etilo.



- 40 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 91 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 2, usando 8-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)oxi)metil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,67 (s, 2H), 4,27 (c, J = 7,2 Hz, 2H),

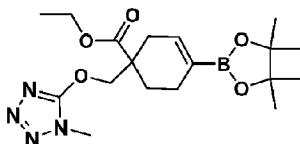
3,79 (s, 3H), 2,61 - 2,36 (m, 6H), 1,92 - 1,75 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,3 Hz, 3H). LC/MS: m/e 283,15 (M+H)⁺, 3,01 min (Método de LCMS 10).

- 5 Etapa 3. Preparación de 1-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)oxi)metil)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo.



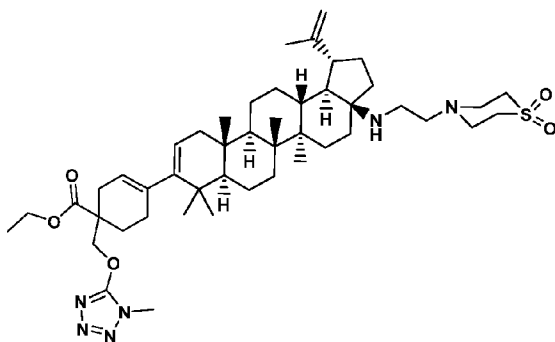
- 10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 29 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 3, usando 1-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)oxi)metil)-4-oxociclohexanocarboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,80 - 5,72 (m, 1H), 4,70 - 4,57 (m, 2H), 4,22 - 4,15 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,89 - 2,81 (m, 1H), 2,50 - 2,23 (m, 4H), 1,97 - 1,88 (m, 1H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 415,25 (M+H)⁺, 2,51 min (Método de LCMS 3).

- 15 Etapa 4. Preparación de 1-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)oxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo.



- 20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 90 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 4, usando 1-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)oxi)metil)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,54 - 6,40 (m, 1H), 4,64 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,17 - 4,10 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,72 - 2,63 (m, 1H), 2,34 - 2,11 (m, 3H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,88 - 1,80 (m, 1H), 1,23 (s, 12H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz 3H). LC/MS: m/e 393,35 (M+H)⁺, 4,06 min (Método de LCMS 10).

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



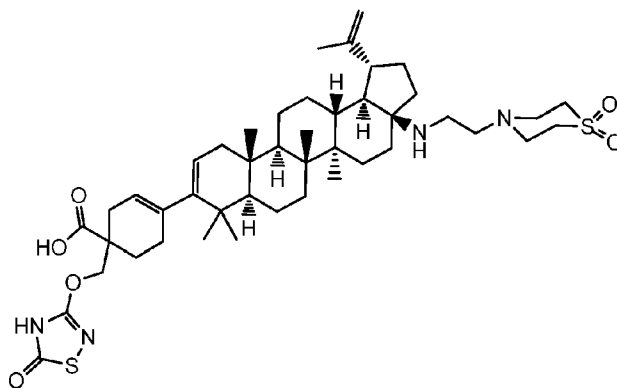
- 35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 56 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 5, usando 1-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)oxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,33 (s, 1H), 5,17 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,20 - 4,10 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,12 - 2,97 (m, 8H), 2,76 - 2,40 (m, 6H), 2,26 - 0,87 (m, 27H), 1,68 (s, 3H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,94 - 0,87 (m, 6H), 0,84 (s, 3H). LC/MS: m/e 835,60 (M+H)⁺, 2,82 min (Método de LCMS 3).

40

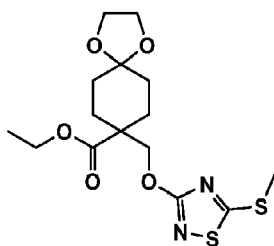
Etapa 6. Se preparó ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)oxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxílico con un rendimiento del 74 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 6, usando 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)oxi)metil)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,37 (s, 1H), 5,20 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,79 - 4,61 (m, 4H), 3,79 (s, 2H), 3,26 - 2,98 (m, 10H), 2,82 (d, J = 9,3 Hz, 4H), 2,76 - 2,55 (m, 1H), 2,33 - 2,11 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,11 - 1,82 (m, 8H), 1,70 (s, 3H), 1,65 - 1,37 (m, 10H), 1,36 - 1,22 (m, 4H), 1,16 (s, 3H), 1,11 - 1,01 (m, 2H), 1,03 (s, 3H), 0,98 (s, 1,5H), 0,97 (s, 1,5H), 0,94 (s, 1,5H), 0,93 (s, 1,5H), 0,87 (s, 3H). LC/MS: m/e 807,60 (M+H)⁺, 2,90 min (Método de LCMS 3).

Ejemplo 14

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol-3-il)oxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxílico.

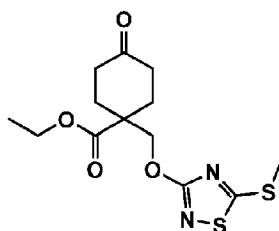


Etapa 1. Preparación de 8-(((5-(metiltio)-1,2,4-tiadiazol-3-il)oxi)metil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo.



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 90 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 1-A, usando 5-(metiltio)-1,2,4-tiadiazol-3-ol como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,45 (s, 2H), 4,17 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,98 - 3,91 (m, 4H), 2,68 (s, 3H), 2,31 - 2,21 (m, 2H), 1,77 - 1,66 (m, 6H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 375,10 (M+H)⁺, 2,50 min (Método de LCMS 3).

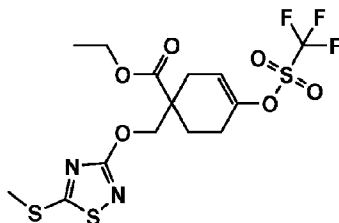
Etapa 2. Preparación de 1-(((5-(metiltio)-1,2,4-tiadiazol-3-il)oxi)metil)-4-oxociclohexanocarboxilato de etilo.



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 100 %, siguiendo el procedimiento descrito en el

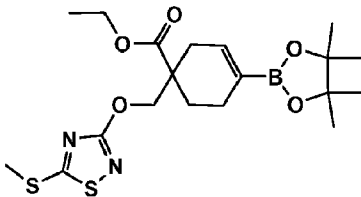
procedimiento general A etapa 2, usando 8-(((5-(metiltio)-1,2,4-tiadiazol-3-il)oxi)metil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,53 (s, 2H), 4,25 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,58 - 2,48 (m, 4H), 2,44 - 2,35 (m, 2H), 1,96 - 1,86 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 331,05 (M+H)⁺, 2,32 min (Método de LCMS 3).

5 Etapa 3. Preparación de 1-(((5-(metiltio)-1,2,4-tiadiazol-3-il)oxi)metil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo.



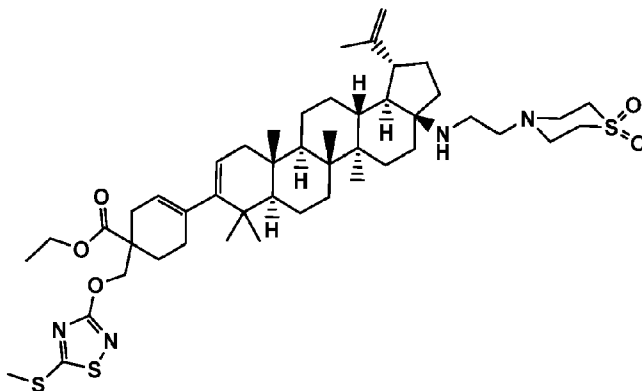
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 55 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 3, usando 1-(((5-(metiltio)-1,2,4-tiadiazol-3-il)oxi)metil)-4-oxociclohexanocarboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,74 (td, J = 3,1, 1,8 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,15 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,84 - 2,75 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,51 - 2,19 (m, 4H), 2,02 - 1,94 (m, 1H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

15 Etapa 4. Preparación de 1-(((5-(metiltio)-1,2,4-tiadiazol-3-il)oxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo.



20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 39 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 4 durante 7 h, usando 1-(((5-(metiltio)-1,2,4-tiadiazol-3-il)oxi)metil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,50 (dt, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,11 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,72 - 2,64 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,28 - 2,16 (m, 3H), 1,98 - 1,81 (m, 2H), 1,23 (s, 12H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 441,25 (M+H)⁺, 2,92 min (Método de LCMS 3).

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

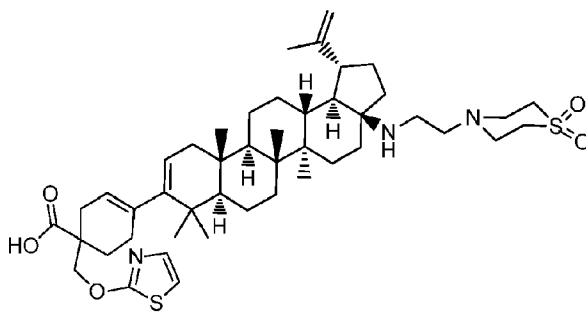


35 El compuesto del título se preparó, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 5 a 90 °C durante 4 h, usando 1-(((5-(metiltio)-1,2,4-tiadiazol-3-il)oxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como reactante. LC/MS: m/e 883,55 (M+H)⁺, 3,11 min (Método de LCMS 3).

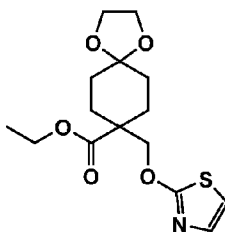
Etapa 6. Se preparó ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol-3-il)oxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxílico con un rendimiento del 10 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 6, usando 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((5-(metiltio)-1,2,4-tiadiazol-3-il)oxi)metil)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,80 (s, 1H), 4,76 - 4,69 (m, 1H), 4,60 - 4,50 (m, 2H), 3,35 - 3,01 (m, 10H), 3,01 - 2,78 (m, 4H), 2,67 - 2,51 (m, 4H), 2,51 - 2,36 (m, 5H), 2,36 - 2,14 (m, 2H), 1,81 - 1,75 (m, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,75 - 1,68 (m, 2H), 1,68 - 1,34 (m, 11H), 1,27 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,13 - 1,03 (m, 4H), 0,94 (s, 3H). LC/MS: m/e 825,50 (M+H)⁺, 2,78 min (Método de LCMS 3).

Ejemplo 15

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

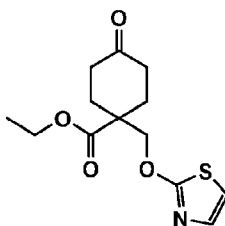


Etapa 1: Preparación de 8-((tiazol-2-iloxi)metil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo.



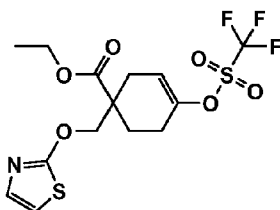
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 35 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 1-A, usando tiazol-2-ol como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,39 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,09 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,86 (s, 4H), 3,76 (s, 2H), 2,11 - 2,03 (m, 2H), 1,68 - 1,46 (m, 6H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC/MS m/z 328,10 (M+H)⁺, 2,09 min (Método de LCMS 3).

Etapa 2. Preparación de 4-oxo-1-((tiazol-2-iloxi)metil)ciclohexano-1-carboxilato de etilo.



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 80 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 2, usando 8-((tiazol-2-iloxi)metil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,47 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,28 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,55 - 2,35 (m, 6H), 1,89 - 1,77 (m, 2H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS m/z 284,20 (M+H)⁺, 1,72 min (Método de LCMS 3).

Etapa 3. Preparación de 1-((tiazol-2-iloxi)metil)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo.

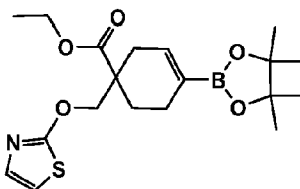


5

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 22 % en forma de un aceite, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 3, usando 4-oxo-1-((tiazol-2-iloxi)metil)ciclohexano-1-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,43 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,73 (td, J = 3,4, 1,5 Hz, 1H), 4,16 (cd, J = 7,2, 2,6 Hz, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,74 - 2,64 (m, 1H), 2,45 - 2,39 (m, 2H), 2,33 - 2,20 (m, 2H), 1,85 - 1,76 (m, 1H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS m/z 416,20 (M+H)⁺, 2,75 min (Método de LCMS 3).

10

Etapa 4. Preparación de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((tiazol-2-iloxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo.



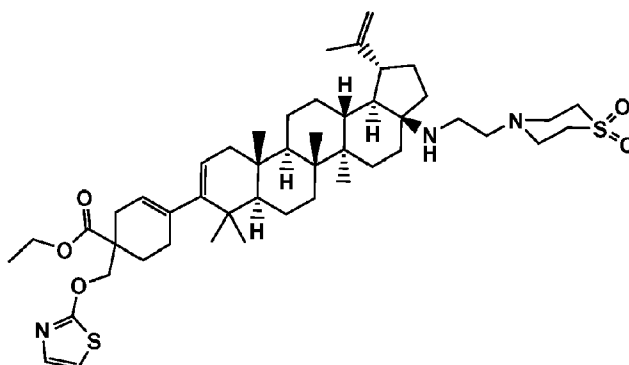
15

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 71 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 4, usando 1-((tiazol-2-iloxi)metil)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,49 - 6,46 (m, 1H), 6,45 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,12 (cd, J = 7,2, 2,6 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 2,31 - 1,99 (m, 4H), 1,60 (ddd, J = 13,0, 9,0, 5,6 Hz, 1H), 1,23 (s, 12H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS m/z 394,30 (M+H)⁺, 2,65 min (Método de LCMS 3).

20

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

25



30

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 30 % como un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A, etapa 5, usando trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil) amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-ilo y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((tiazol-2-iloxi)metil) ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,46 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,30 (s a, 1H), 5,18 - 5,13 (m, 1H), 4,70 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,11 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,96 - 3,84 (m, 2H), 3,11 - 2,97 (m, 8H), 2,74 - 2,42 (m, 6H), 2,22 - 0,85 (m, 27H), 1,67 (s, 3H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,93 - 0,86 (m, 6H), 0,83 (s, 3H). MS m/z 836,65 (M+H)⁺, 2,98 min (Método de LCMS 3).

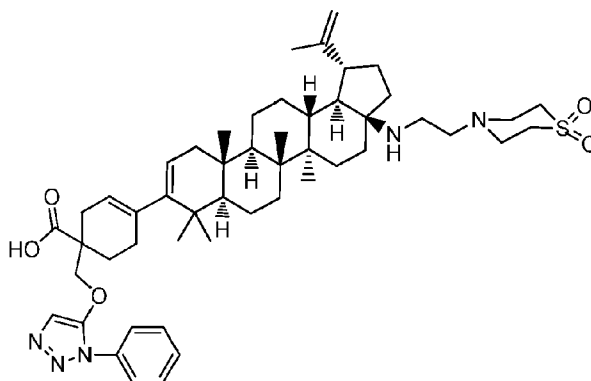
35

40

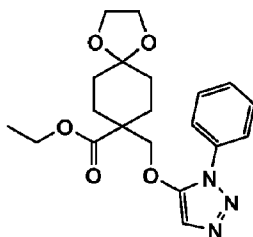
Etapa 6. Se preparó ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-((tiazol-2-iloxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxílico con un rendimiento del 68 % en forma de un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 6, usando 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-((tiazol-2-iloxi)metil)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,70 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 6,08 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 5,42 - 5,28 (m, 1H), 5,20 (dd, $J=16,2$, 4,9 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,19 - 4,01 (m, 1H), 4,02 - 3,85 (m, 1H), 3,29 (d, $J=15,8$ Hz, 1H), 3,24 - 2,95 (m, 7H), 2,85 (d, $J=10,8$ Hz, 2H), 2,61 (d, $J=16,6$ Hz, 1H), 2,43 (d, $J=15,1$ Hz, 1H), 2,31 - 2,12 (m, 8H), 2,12 - 1,85 (m, 6H), 1,85 - 1,75 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,75 - 1,60 (m, 2H), 1,59 - 1,21 (m, 12H), 1,17 (s, 3H), 1,13 - 1,01 (m, 2H), 1,04 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,86 (s, 3H). LC/MS: m/e 808,55 (M+H)⁺, 1,832 min (Método de LCMS 3).

Ejemplo 16

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

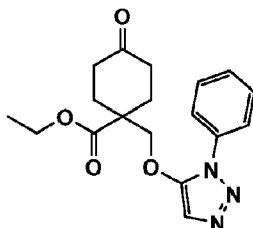


Etapa 1. Preparación de 8-(((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)oxi)metil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo.



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 1-A, usando 1-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-ol como reactante. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC/MS: m/e 388,20 (M+H)⁺, 2,32 min (Método de LCMS 3).

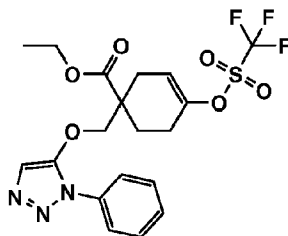
Etapa 2. Preparación de 4-oxo-1-(((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)oxi)metil)ciclohexanocarboxilato de etilo.



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 9 % siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 2, usando 8-(((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)oxi)metil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,66 - 7,59 (m, 2H), 7,53 - 7,45 (m, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 2H),

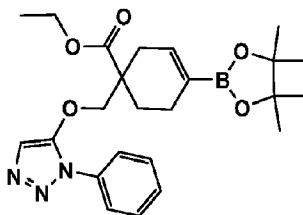
7,20 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,15 (c, $J=7,1$ Hz, 2H), 2,53 - 2,42 (m, 4H), 2,40 - 2,30 (m, 2H), 1,83 - 1,71 (m, 2H), 1,15 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). LC/MS: m/e 388,20 (M+H)⁺, 2,32 min (Método de LCMS 3).

5 Etapa 3. Preparación de 1-(((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)oxi)metil)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo.



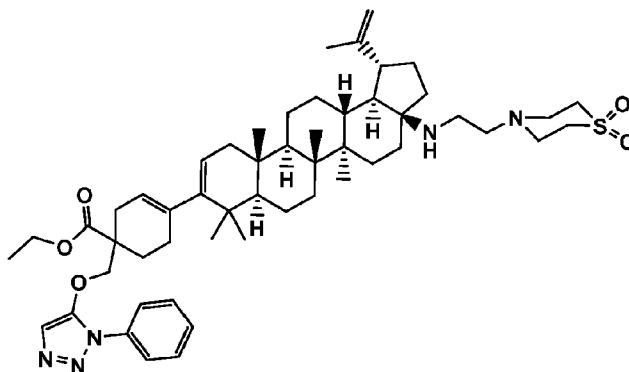
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 144 % siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 3, usando 4-oxo-1-(((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-il) oxi) metil)ciclohexanocarboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,69 - 7,63 (m, 2H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,80 - 5,75 (m, 1H), 4,29 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 4,22 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 4,17 - 4,11 (m, 2H), 2,87 - 2,79 (m, 1H), 2,56 - 2,44 (m, 1H), 2,42 - 2,22 (m, 3H), 1,97 - 1,89 (m, 1H), 1,17 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). LC/MS: m/e 476,25 (M+H)⁺, 2,65 min (Método de LCMS 3).

15 Etapa 4. Preparación de 1-(((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)oxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo.



20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 91 % en forma de un aceite, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 4, usando 1-(((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)oxi)metil)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,68 - 7,63 (m, 2H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,49 (dt, $J = 3,5, 1,8$ Hz, 1H), 4,25 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,19 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,08 (cd, $J = 7,1, 1,0$ Hz, 2H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,28 - 2,05 (m, 3H), 1,98 - 1,90 (m, 1H), 1,88 - 1,81 (m, 1H), 1,23 (s, 12H), 1,12 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC/MS: m/e 454,35 (M+H)⁺, 2,63 min (Método de LCMS 3).

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



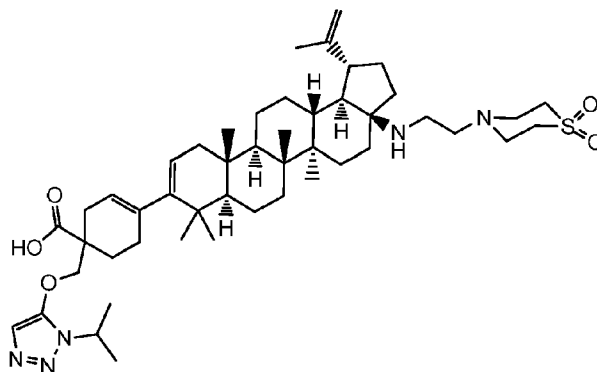
35 Se preparó ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-

ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)oxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxílico con un rendimiento del 58 % en forma de un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 5, usando 1-(((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)oxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,71 - 7,65 (m, 2H), 7,51 - 7,44 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,32 (s a, 1H), 5,15 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 2H), 4,09 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,09 - 2,96 (m, 8H), 2,71 - 2,38 (m, 6H), 2,25 - 0,86 (m, 27H), 1,66 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,93 - 0,87 (m, 6H), 0,83 (s, 3H).

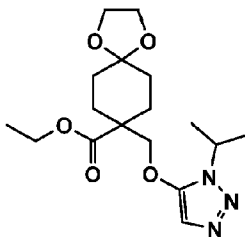
Etapa 6. El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 20% como sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A, etapa 5, usando etilo 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a, 5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a, 13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)oxi)metil)ciclohex-3-enocarboxilato como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,79 - 7,70 (m, 2H), 7,53 - 7,46 (m, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 5,36 (s a, 1H), 5,18 (t, J=5,5 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,38 - 4,23 (m, 2H), 3,09 - 2,92 (m, 8H), 2,90 - 2,80 (m, 2H), 2,78 - 2,54 (m, 4H), 2,31 - 2,10 (m, 4H), 2,04 - 1,80 (m, 6H), 1,73 (d, J=11,3 Hz, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,54 (d, J=17,8 Hz, 3H), 1,49 - 1,35 (m, 6H), 1,35 - 1,15 (m, 5H), 1,11 (s, 3H), 1,14 - 1,02 (m, 2H), 1,00 (s, 3H), 0,97 - 0,94 (m, 1H), 0,96 (s, 3H), 0,93 - 0,92 (m, 3H), 0,85 (s, 3H). LC/MS: m/e 868,65 (M+H)⁺, 2,83 min (Método de LCMS 3).

Ejemplo 17

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)oxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxílico.

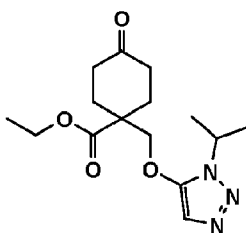


Etapa 1. Preparación de 8-(((1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)oxi)metil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo.



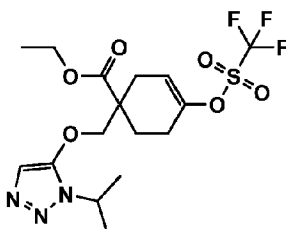
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 43 % en forma de un semisólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 1-B a 105 °C, usando 1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-ol como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,06 (s, 1H), 4,59 (spt, J=6,8 Hz, 1H), 4,18 (c, J=7,2 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,00 - 3,91 (m, 4H), 2,33 - 2,24 (m, 2H), 1,76 - 1,65 (m, 6H), 1,51 (d, J=6,8 Hz, 6H), 1,24 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 354,30 (M+H)⁺, 3,33 min (Método de LCMS 11).

Etapa 2. Preparación de 1-(((1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)oxi)metil)-4-oxociclohexano-1-carboxilato de etilo.



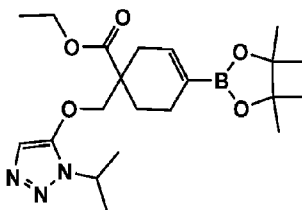
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 91 % en forma de un aceite, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 2, usando 8-(((1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)oxi)metil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,02 (s, 1H), 4,50 (spt, J=6,8 Hz, 1H), 4,17 (c, J=7,0 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 2,52 - 2,40 (m, 4H), 2,38 - 2,28 (m, 2H), 1,82 - 1,71 (m, 2H), 1,43 (d, J=7,0 Hz, 6H), 1,19 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 354,30 (M+H)⁺, 1,96 min (Método de LCMS 3).

Etapla 3. Preparación de 1-(((1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)oxi)metil)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo.



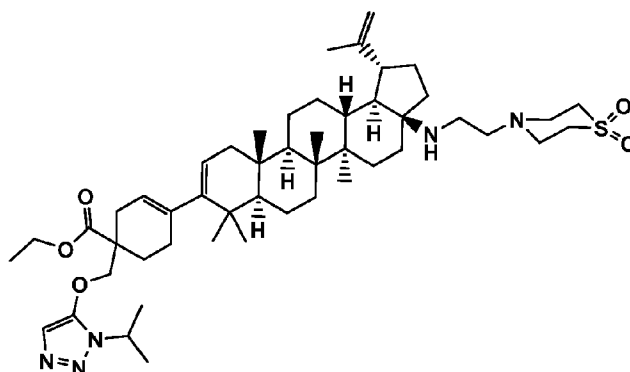
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 97 % en forma de un aceite, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 3, usando 1-(((1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)oxi)metil)-4-oxociclohexanocarboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,04 (s, 1H), 5,79 - 5,73 (m, 1H), 4,53 (spt, J = 6,8 Hz, 1H), 4,19 - 4,04 (m, 4H), 2,88 - 2,76 (m, 1H), 2,55 - 2,21 (m, 4H), 1,92 (ddd, J = 13,7, 7,9, 6,3 Hz, 1H), 1,47 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H). RMN-¹⁹F (376MHz, CLOROFORMO-d) δ -73,94 (s, 3F). LC/MS: m/e 442,20 (M+H)⁺, 2,64 min (Método de LCMS 3).

Etapla 4. Preparación de 1-(((1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)oxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo.



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 100 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 4, usando 1-(((1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)oxi)metil)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,02 (s, 1H), 6,48 (dt, J = 3,3, 1,7 Hz, 1H), 4,53 (spt, J = 6,8 Hz, 1H), 4,16 - 4,06 (m, 4H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,28 - 2,05 (m, 3H), 1,98 - 1,81 (m, 2H), 1,46 (dd, J = 6,8, 2,3 Hz, 6H), 1,22 (s, 12H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 420,30 (M+H)⁺, 2,65 min (Método de LCMS 3).

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

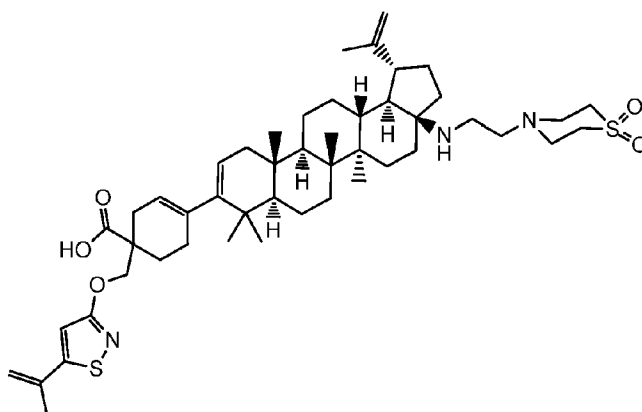


El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 100 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 5, usando 1-(((1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)oxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,05 (s, 1H), 5,33 (s a, 1H), 5,16 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,56 (spt, J = 6,7 Hz, 1H), 4,20 - 4,09 (m, 4H), 3,11 - 2,93 (m, 8H), 2,71 - 2,36 (m, 6H), 2,30 - 0,86 (m, 27H), 1,66 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,93 - 0,87 (m, 6H), 0,83 (s, 3H). LC/MS: m/e 862,73 (M+H)⁺, 2,35 min (Método de LCMS 1).

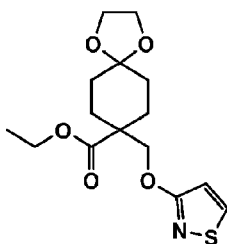
Etapla 6. Se preparó ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)oxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxílico con un rendimiento del 45 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 6, usando 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)oxi)metil)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,36 (s a, 1H), 5,19 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,67 - 4,52 (h, J = 6,8 Hz, 1H), 4,32 - 4,10 (m, 2H), 3,20 - 2,89 (m, 8H), 2,87 - 2,68 (m, 3H), 2,68 - 2,53 (m, 1H), 2,34 - 2,21 (m, 1H), 2,21 - 1,85 (m, 11H), 1,85 - 1,73 (m, 1H), 1,71 - 1,65 (m, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,51 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,64 - 1,36 (m, 9H), 1,36 - 1,19 (m, 4H), 1,14 (s, 3H), 1,07 (s a, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,97 - 0,96 (m, 4H), 0,94 - 0,89 (m, 3H), 0,87 (s, 3H). LC/MS: m/e 834,69 (M+H)⁺, 2,32 min (Método de LCMS 1).

Ejemplo 18

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

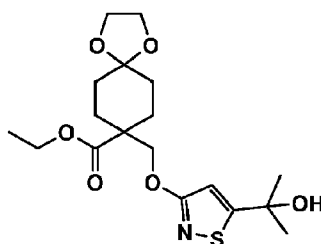


Etapla 1. Preparación de 8-((isotiazol-3-iloxi)metil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo.



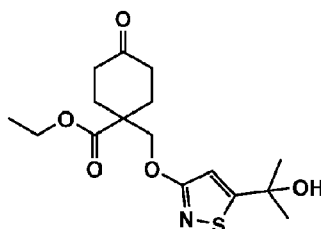
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 36 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 1-A, usando isotiazol-3(2H)-ona como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,42 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,17 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,99 - 3,93 (m, 4H), 2,31 - 2,20 (m, 2H), 1,75 - 1,65 (m, 6H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 328,20 (M+H)⁺, 3,59 min (Método de LCMS 12).

Etapla 2. Preparación de 8-(((5-(2-hidroxiopropan-2-il)isotiazol-3-il)oxi)metil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo.



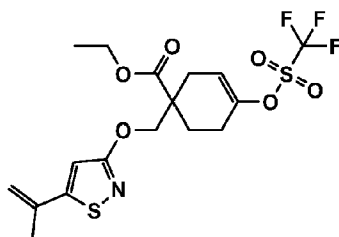
A una solución de 8-((isotiazol-3-iloxi)metil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo (100 mg, 0,305 mmol) en THF (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se le añadió una solución 2 M de LDA (0,305 ml, 0,611 mmol). Se agitó a -78 °C durante 20 minutos antes de añadir propan-2-ona pura (0,045 ml, 0,611 mmol). La agitación continuó durante 30 minutos más a -78 °C. La reacción se inactivó con un cloruro de amonio semisaturado en HCl 0,5 M, se extrajo con acetato de etilo y se concentró al vacío. La mezcla en bruto se purificó por columna de gel de sílice eluida con EtOAc al 0-45 %/hexanos para dar el producto deseado en forma de un aceite (83 mg, 70 %). RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,35 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,13 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,91 (s, 4H), 2,84 (s, 1H), 2,26 - 2,12 (m, 2H), 1,72 - 1,61 (m, 6H), 1,58 (s, 6H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 386,20 (M+H)⁺, 2,75 min (Método de LCMS 13).

Etapla 3. Preparación de 1-(((5-(2-hidroxiopropan-2-il)isotiazol-3-il)oxi)metil)-4-oxociclohexanocarboxilato de etilo.



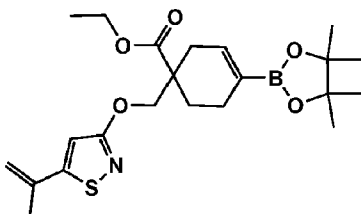
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 100 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 2 usando 8-(((5-(2-hidroxiopropan-2-il)isotiazol-3-il)oxi)metil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,36 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,20 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,99 (s, 1H), 2,52 - 2,41 (m, 4H), 2,39 - 2,29 (m, 2H), 1,88 - 1,75 (m, 2H), 1,59 (s, 6H), 1,23 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LC/MS: m/e 342,15 (M+H)⁺, 2,03 min (Método de LCMS 3).

Etapla 4. Preparación de 1-(((5-(prop-1-en-2-il)isotiazol-3-il)oxi)metil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo.



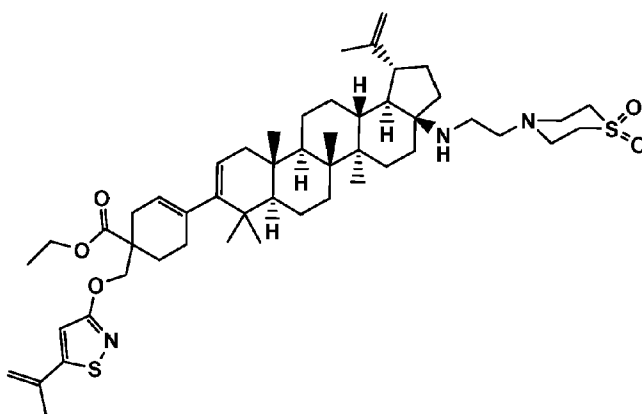
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 22 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 3 usando 1-(((5-(2-hidroxiopropan-2-il)isotiazol-3-il)oxi)metil)-4-oxociclohexanocarboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,50 (s, 1H), 5,76 (td, J= 3,3, 1,8 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,47 (d, J= 10,0 Hz, 1H), 4,41 (d, J= 10,0 Hz, 1H), 4,19 (cd, J= 7,1, 0,8 Hz, 2H), 2,85 - 2,77 (m, 1H), 2,53 - 2,22 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 1,98 - 1,90 (m, 1H), 1,24 (t, J= 7,2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 456,10 (M+H)⁺, 2,76 min (Método de LCMS 3).

- 10 Etapa 5. Preparación de 1-(((5-(prop-1-en-2-il)isotiazol-3-il)oxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo.



- 15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 78 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 4 usando 1-(((5-(prop-1-en-2-il)isotiazol-3-il)oxi)metil)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,55 - 6,50 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,46 (d, J= 10,0 Hz, 1H), 4,37 (d, J= 10,0 Hz, 1H), 4,15 (c, J= 7,0 Hz, 2H), 2,74 - 2,64 (m, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,01 - 1,80 (m, 2H), 1,26 (s, 12H), 1,21 (t, J= 7,2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 434,20 (M+H)⁺, 2,79 min (Método de LCMS 3).

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

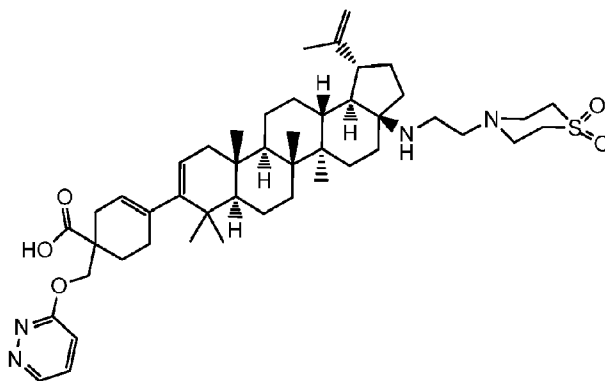


- 30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 42 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 5 usando 1-(((5-(prop-1-en-2-il)isotiazol-3-il)oxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,51 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,51 - 4,38 (m, 2H), 4,21 - 4,12 (m, 2H), 3,41 - 2,92 (m, 11H), 2,78 - 2,54 (m, 3H), 2,22 - 0,89 (m, 27H), 2,09 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,23 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,96 - 0,91 (m, 6H), 0,87 (s, 3H). LC/MS: m/e 876,60 (M+H)⁺, 3,01 min (Método de LCMS 3).

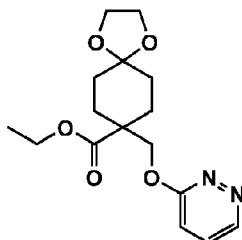
Etapa 7. Se preparó 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)-1-((5-(prop-1-en-2-il)isotiazol-3-il)oxi)metil) ciclohex-3-eno-1-carboxílico con un rendimiento del 56 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 6 usando 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a] crisen-9-il)-1-((5-(prop-1-en-2-il)isotiazol-3-il)oxi) metil)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,55 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,37 (s a, 1H), 5,21 (d, J=5,3 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,56 - 4,50 (m, 1H), 4,50 - 4,43 (m, 1H), 3,40 (d, J=11,8 Hz, 1H), 3,29 - 2,91 (m, 10H), 2,80 - 2,72 (m, 1H), 2,72 - 2,62 (m, 1H), 2,34 - 2,09 (m, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,09 - 1,97 (m, 4H), 1,97 - 1,83 (m, 2H), 1,83 - 1,68 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,67 - 1,37 (m, 12H), 1,37 - 1,23 (m, 1H), 1,15 (s, 3H), 1,13 - 1,03 (m, 2H), 1,06 (s, 3H), 0,98 - 0,97 (m, 3H), 0,95 - 0,93 (m, 3H), 0,89 (s, 3H). LC/MS: m/e 848,50 (M+H)⁺, 3,05 min (Método de LCMS 3).

Ejemplo 19

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

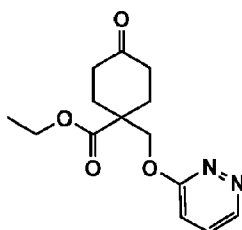


Etapa 1. Preparación de 8-((piridazin-3-iloxi)metil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo.



A la solución de 8-(hidroximetil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo (300 mg, 1,23 mmol) en DMF (6 ml) a 0 °C se le añadió terc-butóxido de potasio (1,84 ml, 1,84 mmol) seguido de 3-cloropiridazina (211 mg, 1,84 mmol). La suspensión resultante se agitó a 0 °C y luego se calentó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar el producto en bruto. LC/MS: m/e 323,20 (M+H)⁺, 2,09 min (Método de LCMS 7).

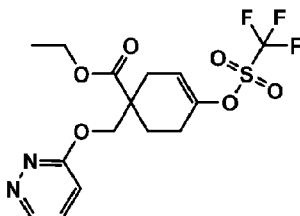
Etapa 2. Preparación de 4-oxo-1-((piridazin-3-iloxi)metil)ciclohexanocarboxilato de etilo.



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 70 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 2 usando 8-((piridazin-3-iloxi)metil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo

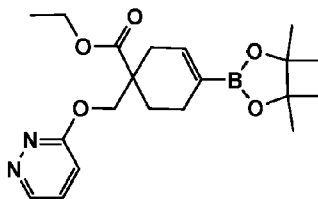
como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,82 (dd, J = 4,5, 1,3 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 9,0, 4,5 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,9, 1,4 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,21 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 2,57 - 2,28 (m, 6H), 1,92 - 1,82 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 279,15 (M+H)⁺, 1,71 min (Método de LCMS 7).

- 5 Etapa 3. Preparación de 1-((piridazin-3-iloxi)metil)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo.



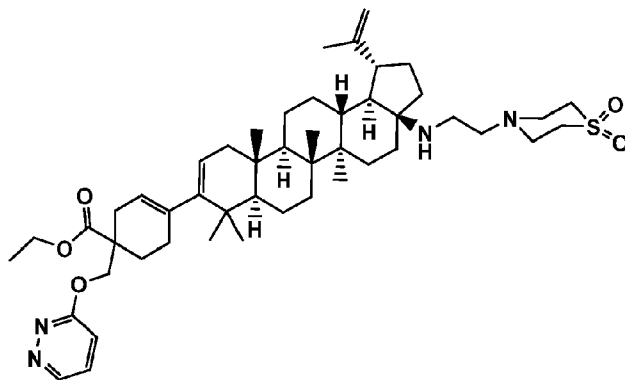
- 10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 39 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 3 usando 4-oxo-1-((piridazin-3-iloxi)metil)ciclohexanocarboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,82 (dd, J = 4,5, 1,3 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 9,0, 4,5 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 9,0, 1,3 Hz, 1H), 5,75 (td, J = 3,1, 1,8 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,18 - 4,11 (m, 2H), 2,88 - 2,79 (m, 1H), 2,53 - 2,23 (m, 4H), 1,97 - 1,90 (m, 1H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 411,15 (M+H)⁺, 2,66 min (Método de LCMS 7).

- 15 Etapa 4. Preparación de 1-((piridazin-3-iloxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo.



- 20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 43 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 4 usando 1-((piridazin-3-iloxi)metil)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,78 (dd, J = 4,5, 1,3 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,9, 4,4 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,9, 1,4 Hz, 1H), 6,49 (dt, J = 3,7, 1,8 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,07 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,72 - 2,64 (m, 1H), 2,27 - 2,08 (m, 3H), 1,98 - 1,80 (m, 2H), 1,21 (s, 12H), 1,21 (t, J = 7,3 Hz, 3H). LC/MS: m/e 389,25 (M+H)⁺, 2,74 min (Método de LCMS 7).

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

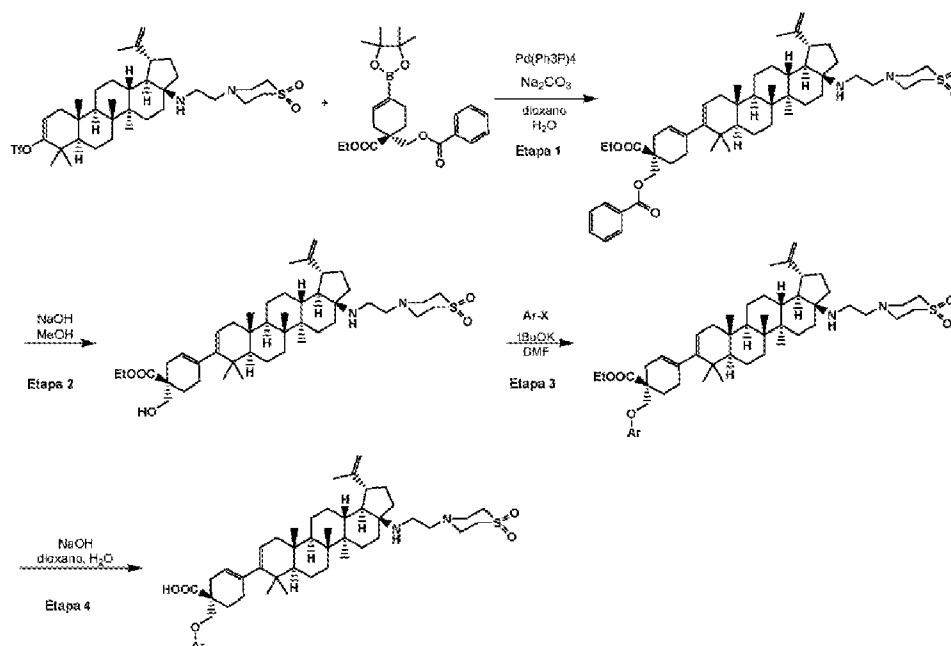


- 35 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 5 usando 1-((piridazin-3-iloxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como reactante. El material en bruto se llevó directamente a la siguiente etapa sin purificación.

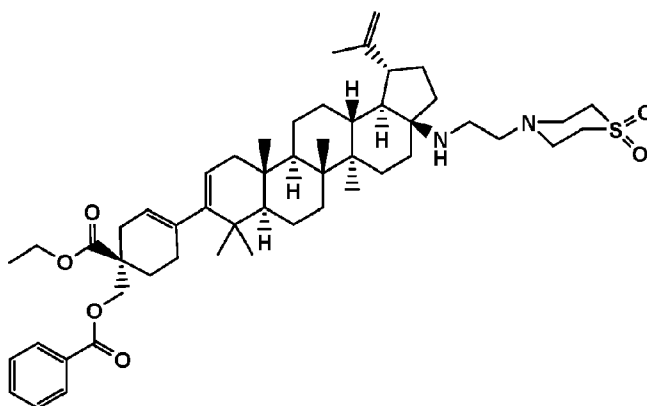
Etapa 6. Se preparó ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-

dioxidotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-((piridazin-3-iloxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxílico con un rendimiento del 22 % en forma de un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general A etapa 6 usando 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-((piridazin-3-iloxi)metil)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,09 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 9,0, 4,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,38 (s a, 1H), 5,21 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,76 - 4,64 (m, 2H), 3,39 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,25 - 3,02 (m, 9H), 3,02 - 2,86 (m, 2H), 2,86 - 2,62 (m, 2H), 2,32 - 2,06 (m, 5H), 2,06 - 1,84 (m, 6H), 1,82 - 1,67 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,66 - 1,35 (m, 10H), 1,35 - 1,20 (m, 4H), 1,17 (s, 3H), 1,14 - 1,04 (m, 2H), 1,05 (s, 3H), 0,97 - 0,95 (m, 3H), 0,92 - 0,91 (m, 3H), 0,87 (s, 3H). LC/MS: m/e 803,48 (M+H)⁺, 2,27 min (Método de LCMS 1).

Procedimiento General B: Preparación de derivados de (R)ácido ciclohexenocarboxílico α -sustituídos.



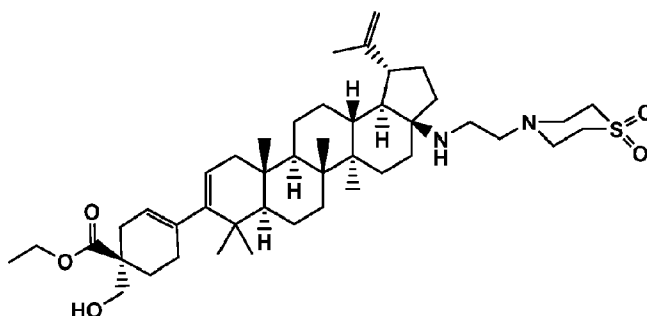
Etapa 1. Preparación de benzoato de ((S)-4-((12R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(etoxicarbonil)ciclohex-3-en-1-il)metilo.



Una mezcla de trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-ilo (1 eq), (R)-(1-(etoxicarbonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-en-1-il)metilo (1,2 eq), Na_2CO_3 (3 eq) y

Pd(Ph₃P)₄ (0,06 eq) en 1,4-dioxano y H₂O (4 : 1) se purgó con nitrógeno, se selló y se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo al 0-35 %/hexanos para dar el producto deseado en forma de un sólido (rendimiento del 68 %). RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,01 (dd, *J*=8,4, 1,4 Hz, 2H), 7,60 - 7,53 (m, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 5,36 (s a, 1H), 5,20 (dd, *J*=6,0, 1,8 Hz, 1H), 4,71 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,49 - 4,39 (m, 2H), 4,18 (cd, *J*=7,2, 1,4 Hz, 2H), 3,13 - 2,98 (m, 8H), 2,73 - 2,43 (m, 6H), 2,27 - 0,89 (m, 27H), 1,69 (s, 3H), 1,25 - 1,20 (m, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,97 (s a, 3H), 0,96 (s a, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,87 (s, 3H). LC/MS *m/z* 857,65 (M+H)⁺, 2,43 min (Método de LCMS 1).

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

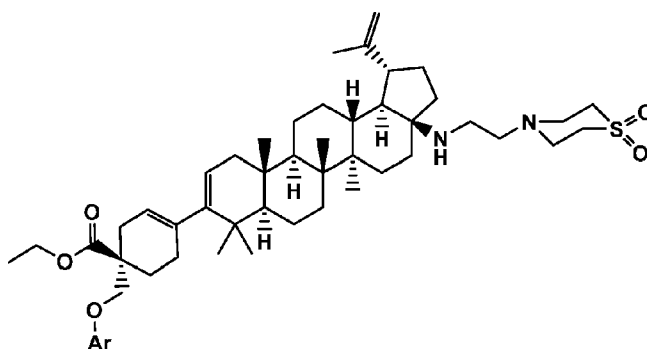


15

- Una suspensión de benzoato de ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(etoxicarbonil)ciclohex-3-en-1-il)metilo (1 eq) y NaOH 1N (1 eq) en MeOH y THF se agitó a TA durante 2 días. La mezcla se neutralizó con HCl 1N y el disolvente se retiró *al vacío*. El residuo se recogió en CH₂Cl₂, se lavó con H₂O seguido de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice eluido con acetato de etilo/hexanos para dar el producto deseado (rendimiento del 85 %) en forma de un sólido. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,32 (s a, 1H), 5,18 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,71 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,19 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,69 (s a, 2H), 3,12 - 2,98 (m, 8H), 2,72 - 2,43 (m, 6H), 2,28 - 0,89 (m, 27H), 1,70 (s, 3H), 1,28 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,86 (s, 3H). LC/MS *m/z* 753,65 (M+H)⁺, 3,79 min (Método de LCMS 2).

- Etapa 3. Preparación de (R)-α-metil éter.

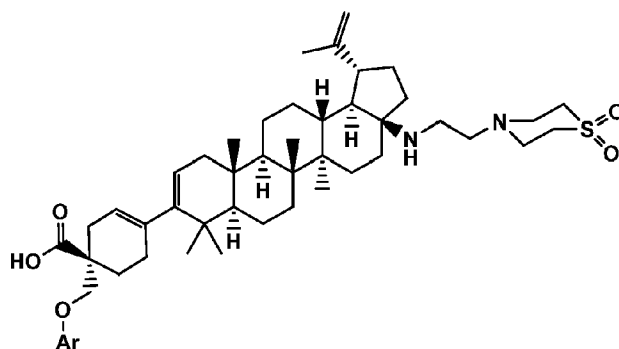
30



- A una solución de (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(hidroximetil)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo (1 equiv.) y Ar-X (2 equiv.) en DMF se le añadió K^tBu (2 equiv.) a 0 °C. La mezcla resultante se calentó a TA y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar el producto en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- Etapa 4: Preparación de (R)-ácido ciclohexenocarboxílico α-sustituido.

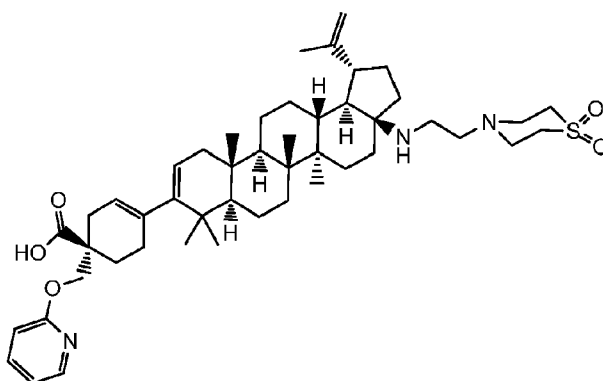
40



Una solución de (R)- α -metil éter de la Etapa 3 en 1,4-dioxano, MeOH y NaOH 1N (2:1:1) se agitó a 50 °C. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar el producto final.

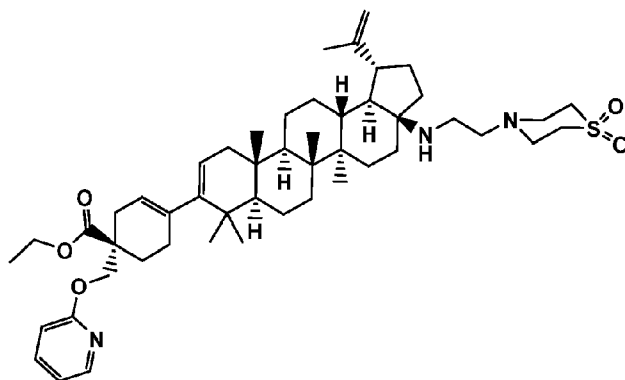
Ejemplo 20

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



Etapa 1-2: Procedimiento general B.

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



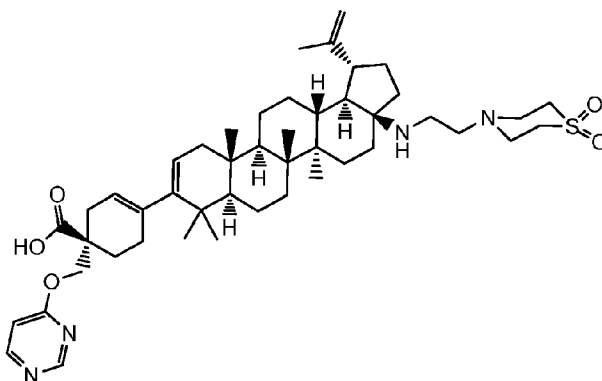
El compuesto del título se preparó en forma de un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general B etapa 3, usando 2-cloropiridina como reactante. LC/MS m/z 830,55 (M+H)⁺, 3,56 min (Método de LCMS 5).

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

dioxidotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-((piridin-2-iloxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxílico con un rendimiento del 41 % (2 etapas) en forma de un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general B etapa 4 durante 6 h, usando (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-((piridin-2-iloxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,21 (dd, J = 5,3, 1,4 Hz, 1H), 7,70 (ddd, J = 8,6, 7,0, 2,0 Hz, 1H), 6,98 (ddd, J = 7,1, 5,3, 0,8 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,20 (dd, J = 6,1, 1,7 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,49 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,38 - 3,31 (m, 1H), 3,25 - 3,00 (m, 9H), 2,98 - 2,85 (m, 2H), 2,79 (dt, J = 10,9, 5,6 Hz, 1H), 2,70 - 2,62 (m, 1H), 2,28 - 1,86 (m, 11H), 1,76 - 1,07 (m, 16H), 1,70 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,87 (s, 3H). LC/MS m/z 802,45 (M+H)⁺, 3,34 min (Método de LCMS 5).

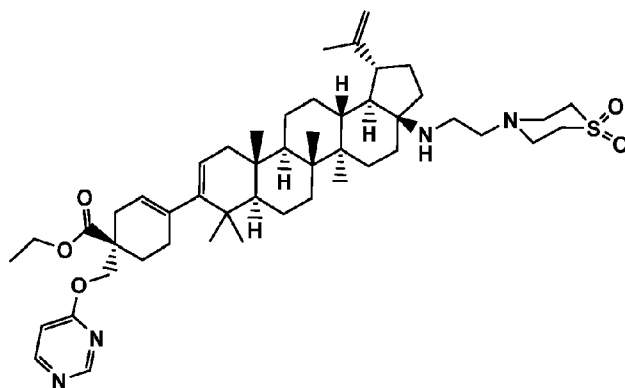
Ejemplo 21

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



Etapas 1-2: Procedimiento general B.

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



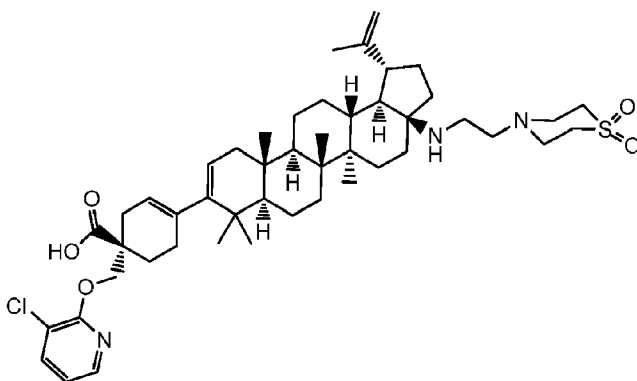
El compuesto del título se preparó en forma de un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general B etapa 3, usando 4-cloropirimidina como reactante. LC/MS m/z 831,55 (M+H)⁺, 3,45 min (Método de LCMS 5).

Etapa 4. Se preparó ácido (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-((pirimidin-4-iloxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxílico con un rendimiento del 31 % (2 etapas) en forma de un sólido, siguiendo el

procedimiento descrito en el procedimiento general B etapa 4 durante 4 h, usando (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-((pirimidin-4-iloxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,95 (s, 1H), 8,57 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 6,3, 0,9 Hz, 1H), 5,38 (s a, 1H), 5,21 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,37 - 3,31 (m, 1H), 3,23 - 3,01 (m, 9H), 2,97 - 2,86 (m, 2H), 2,80 (dt, J = 10,6, 5,6 Hz, 1H), 2,69 - 2,62 (m, 1H), 2,30 - 1,87 (m, 11H), 1,76 - 1,01 (m, 16H), 1,70 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,87 (s, 3H). LC/MS *m/z* 725,50 (M+H)⁺, 3,23 min (Método de LCMS 5).

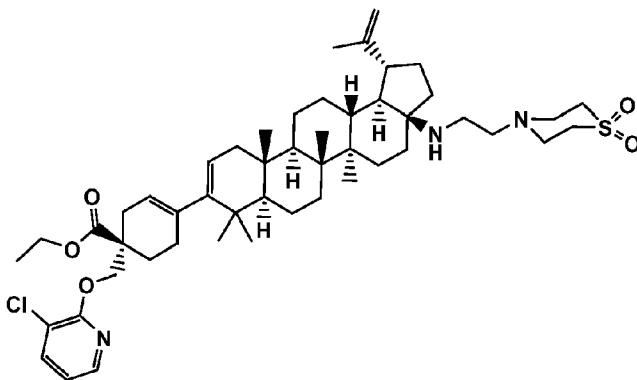
Ejemplo 22

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



Etapas 1-2: Procedimiento general B.

Etapas 1-2: Preparación de (R)-1-(((3-cloropiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo.



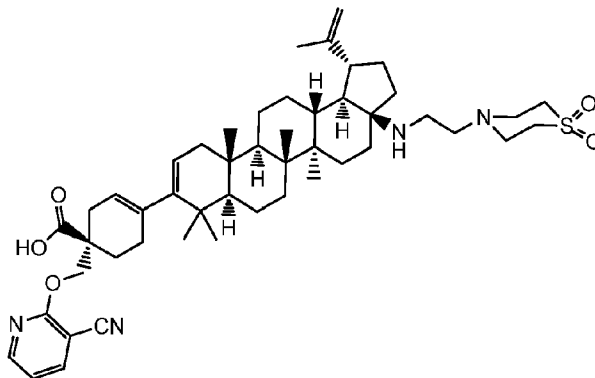
El compuesto del título se preparó en forma de un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general B etapa 3, usando 2,3-dicloropiridina como reactante. LC/MS *m/z* 864,45 (M+H)⁺, 3,83 min (Método de LCMS 5).

Etapas 3-4: Se preparó ácido (R)-1-(((3-cloropiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxílico con un 69 % de rendimiento (2 etapas) como sólido, siguiendo el procedimiento descrito en procedimiento general B, etapa 4, durante 6 h, usando (R)-1-(((3-cloropiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (500MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,04 (dd, J=4,9, 1,7

Hz, 1H), 7,64 (dd, $J=7,6$, 1,5 Hz, 1H), 6,87 (dd, $J=7,6$, 5,0 Hz, 1H), 5,38 (s a, 1H), 5,21 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,54 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 4,51 (d, $J=10,2$ Hz, 1H), 3,43 - 3,36 (m, 1H), 3,25 - 3,01 (m, 9H), 2,99 - 2,87 (m, 2H), 2,75 (td, $J=10,9$, 5,7 Hz, 1H), 2,69 - 2,62 (m, 1H), 2,30 - 1,85 (m, 11H), 1,76 - 1,07 (m, 16H), 1,69 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,87 (s, 3H). LC/MS m/z 836,45 (M+H)⁺, 3,48 min (Método de LCMS 5).

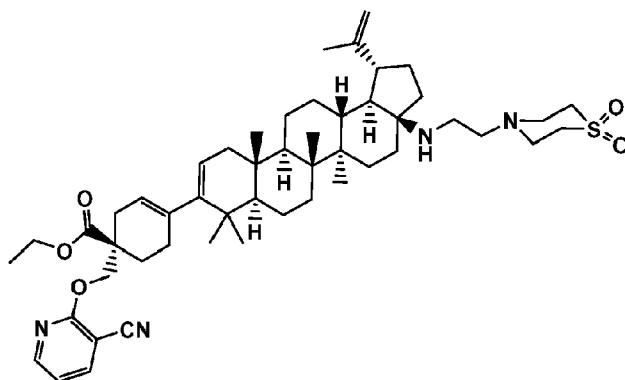
Ejemplo 23

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



Etapas 1-2: Procedimiento general B.

Etapas 1-2. Preparación de (R)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo.



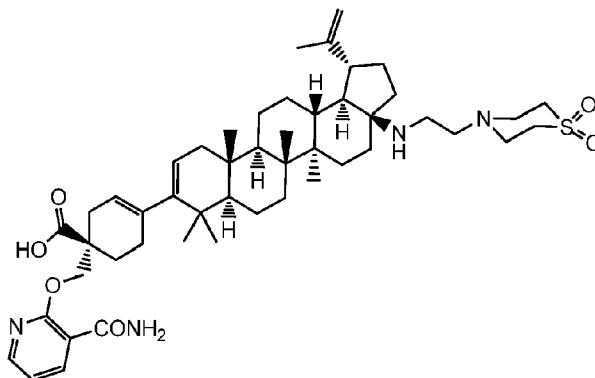
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 97 % en forma de un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general B etapa 3, usando 2-fluoronicotinonitrilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,33 (dd, $J = 5,0$, 2,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 7,4$, 1,9 Hz, 1H), 7,00 - 6,95 (m, 1H), 5,37 (s a, 1H), 5,19 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,71 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,57 - 4,53 (m, 2H), 4,18 (cd, $J = 7,2$, 2,6 Hz, 2H), 3,12 - 2,99 (m, 8H), 2,76 - 2,41 (m, 6H), 2,28 - 0,90 (m, 27H), 1,69 (s, 3H), 1,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,86 (s, 3H). LC/MS m/z 855,60 (M+H)⁺, 4,03 min (Método de LCMS 2).

Etapas 3-4. Se preparó ácido (R)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxílico con un rendimiento del 67 % en forma de un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general B etapa 3 a TA durante 2 días, usando (R)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,37 (dd, $J = 5,0$, 2,0 Hz, 1H), 8,06 (dd, $J = 7,5$, 1,8 Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 7,5$, 5,0 Hz, 1H), 5,37 (s a, 1H), 5,22 (dd, $J = 6,0$, 1,5 Hz, 1H), 4,85 (s,

1H), 4,76 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 4,63 - 4,55 (m, 2H), 3,27 - 3,07 (m, 11 H), 2,91 (ddd, J = 14,4, 10,0, 4,6 Hz, 1H), 2,79 - 2,61 (m, 2H), 2,32 - 1,09 (m, 27H), 1,77 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,93 (s, 3H). LC/MS m/z 827,60 (M+H)⁺, 3,70 min (Método de LCMS 2).

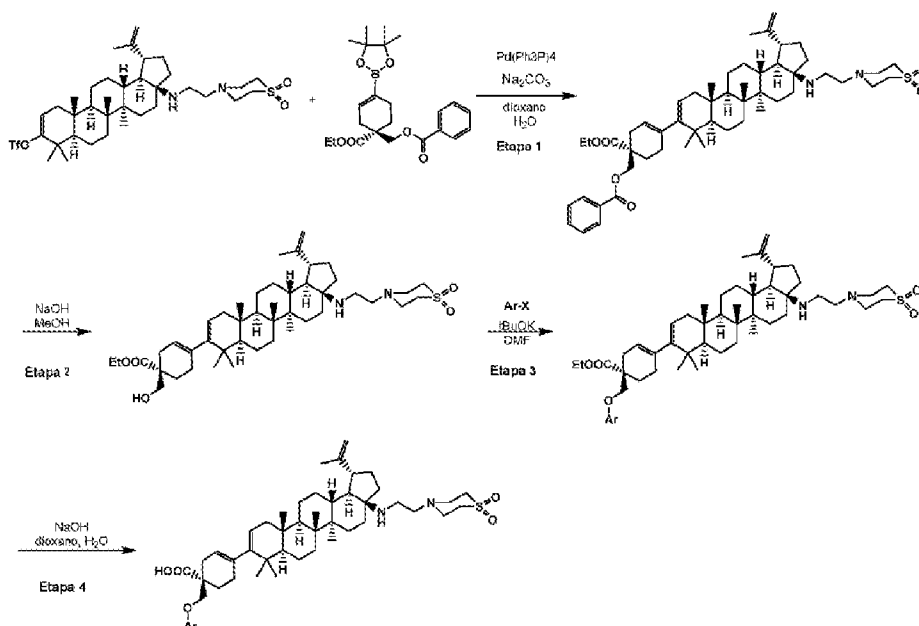
5 Ejemplo 24

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



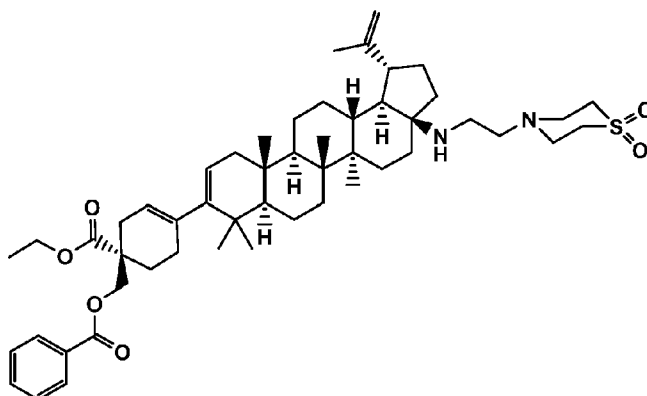
El compuesto del título era un subproducto formado durante la Etapa 4 de la preparación de (R)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo. El material se aisló con un rendimiento del 14 % en forma de un sólido. RMN-¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,40 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 5,0, 2,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 7,7, 4,9 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,21 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,64 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,28 - 3,03 (m, 11H), 3,01 - 2,90 (m, 1H), 2,84 - 2,68 (m, 2H), 2,37 - 1,06 (m, 27H), 1,75 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,92 (s, 3H). LC/MS m/z 845,60 (M+H)⁺, 3,66 min (Método de LCMS 2).

Procedimiento General C: Preparación de derivados de (S)ácido ciclohexenocarboxílico α-sustituidos.



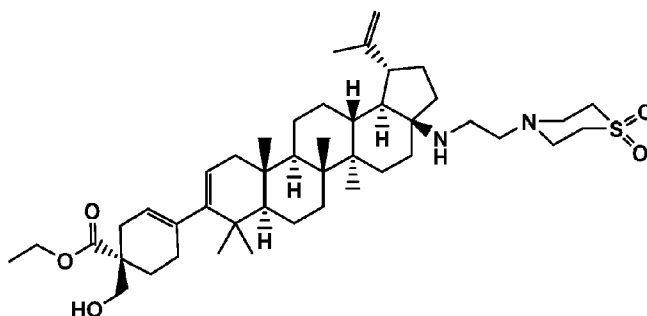
Etapa 1. Preparación de benzoato de ((S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-

(etoxicarbonil)ciclohex-3-en-1-il)metilo.



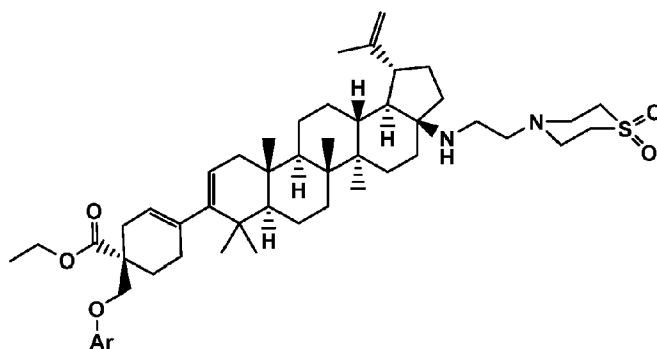
- 5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 86% como un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general B, etapa 1, usando benzoato de (S)-1-(etoxicarbonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) ciclohex-3-en-1-il)metilo en lugar de benzoato de (R)-1-(etoxicarbonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-en-1-il)metilo como reactante. LC/MS m/z 857,50 ($M+H$)⁺, 3,055 min (Método de LCMS 3). RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,07 - 7,90 (m, 2H), 7,64 - 7,52 (m, 1H), 7,49 - 7,37 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 5,21 (dd, $J=6,0, 1,8$ Hz, 1H), 4,72 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 4,61 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 4,52 - 4,37 (m, 2H), 4,25 - 4,16 (m, 2H), 3,15 - 3,00 (m, 8H), 2,78 - 2,53 (m, 5H), 2,51 - 2,42 (m, 1H), 2,34-2,23 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 2,22 - 0,80 (m, 29H).

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



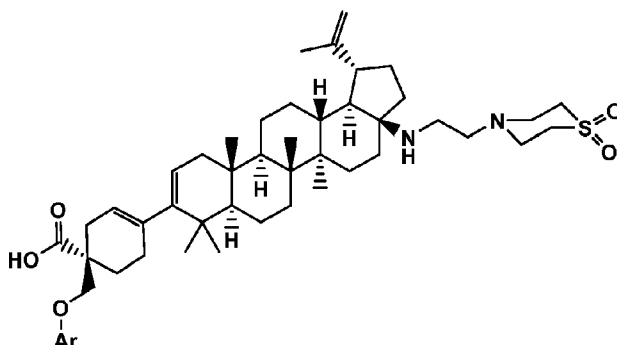
- 20 El compuesto del título se preparó con un 94% de rendimiento como un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general B, etapa 2, usando benzoato de ((S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)-1-(etoxicarbonil)ciclohex-3-en-1-il)metilo en lugar de benzoato de ((R)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) etoxi-1-carbonil) etoxi-1-hexilo de benzoato de metilo como reactante. LC/MS m/z 753,55 ($M+H$)⁺, 2,754 min (Método de LCMS 3). RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 5,30 (s, 1H), 5,16 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,23 - 4,12 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,28 - 2,65 (m, 13H), 2,54 (d, $J=16,1$ Hz, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 2,23 - 0,78 (m, 30H).

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



A una solución de (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(hidroxietil)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo (1 eq) en DMF a -78 °C se añadió KOtBu (2 eq). La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos antes de añadir Ar-X (2 eq). A continuación, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtAOc, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *al vacío* para proporcionar el producto bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional o se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo/hexanos como eluyentes.

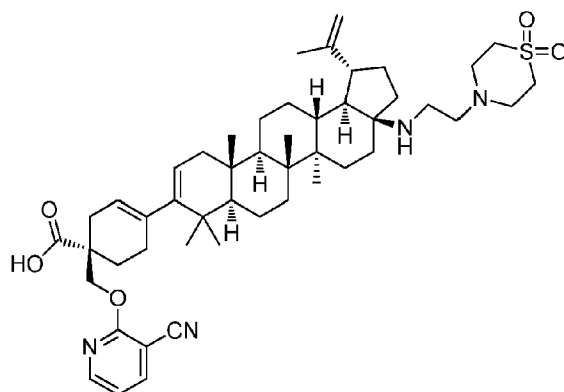
Etapa 4. Preparación de ácido (S)-1-((ariloxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxílico.



Una solución de (S)-1-((ariloxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo del Paso 3 en 1,4-dioxano, MeOH y NaOH 1N (2 : 1 : 1) se agitó a 50 °C durante 2-18 horas. La mezcla de reacción se purificó luego mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el producto final.

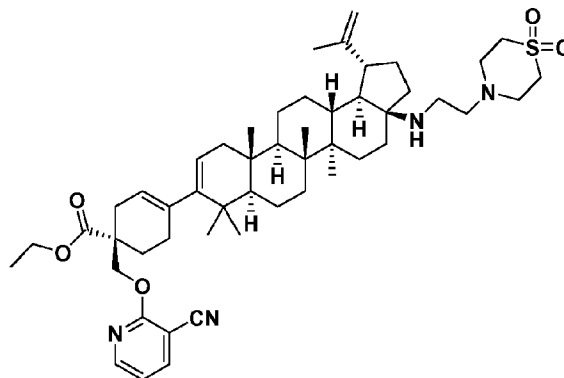
Ejemplo 25

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



Etapa 1-2: Procedimiento general C etapa 1-2.

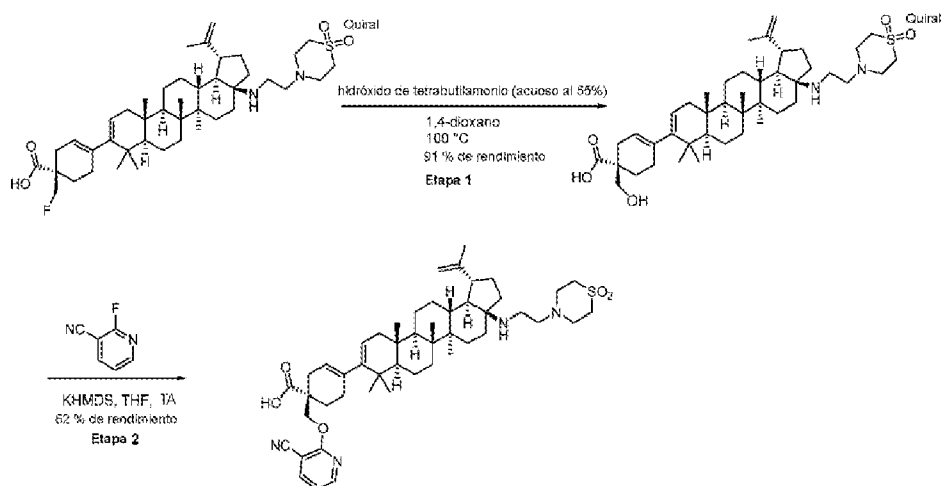
- 5 Etapa 3. Preparación de (S)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato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



El compuesto del título se preparó en forma de un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general C etapa 3, usando 2-cloronicotinonitrilo como reactante. LC/MS m/z 855,50 ($M+H$)⁺, 3,004 min (Método de LCMS 3).

Etapa 4. Se preparó ácido (S)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il) ciclohex-3-eno-1-carboxílico con un rendimiento del 29 % (en 2 etapas) como un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general C etapa 4 durante 7 h, usando etilo (S)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato como reactante. LC/MS: m/e 827,50 ($M+H$)⁺, 3,393 min (Método de LCMS 7). RMN-¹H (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,40 (dd, $J=5,1$, 1,9 Hz, 1H), 8,08 (dd, $J=7,5$, 2,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, $J=7,5$, 5,0 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,25 - 5,21 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,62 (d, $J=10,3$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J=10,3$ Hz, 1H), 3,31 - 3,18 (m, 8H), 3,16 - 3,12 (m, 2H), 3,12 - 3,07 (m, 1H), 3,02 - 2,87 (m, 1H), 2,80 (td, $J=11,0$, 5,5 Hz, 1H), 2,73 - 2,63 (m, 2H), 2,37 - 2,27 (m, 1H), 2,26 - 2,01 (m, 8H), 1,97 - 1,91 (m, 1H), 1,88 - 1,75 (m, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,72 - 1,44 (m, 10H), 1,42 - 1,31 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 1,27 - 1,09 (m, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

Alternativamente, el Ejemplo 28 se puede preparar usando el siguiente procedimiento:



Etapa 1: Preparación de ácido (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)-1-(hidroximetil)ciclohex-3-enocarboxílico, HCl. A un matraz que contenía una suspensión de ácido (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)-1-(fluorometil) ciclohex-3-enocarboxílico (4,08 g, 5,61 mmol) preparado como se describe en el documento WO 2015157483 en 1,4-dioxano (50,0 ml) se le añadió hidróxido de tetrabutilamonio (55% en agua) (26,5 g, 56,1 mmol). El matraz se conectó al condensador de reflujo y se calentó en un baño de aceite a 100 °C. Después de 8,5 días de calentamiento, LC/MS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a ta y se transfirió a un embudo de adición graduado. Al permanecer en el embudo de adición, se formaron dos capas distintas. La capa inferior que contenía el producto se dividió por la mitad en función de la graduación del embudo. La mitad del material se acidificó añadiendo HCl 1N. Los sólidos que se formaron se recogieron por filtración y se lavaron con agua. A continuación, los sólidos se trituraron con éter y se recogieron por filtración. Los sólidos se lavaron con éter y después se dejaron secar en el papel de filtro. El producto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (1,95 g, 2,56 mmol, rendimiento del 45,6 %, 91 % si se calculó como la mitad de la mezcla). LCMS: m/e 725,4 (M+H)⁺, 1,15 min (procedimiento 16).

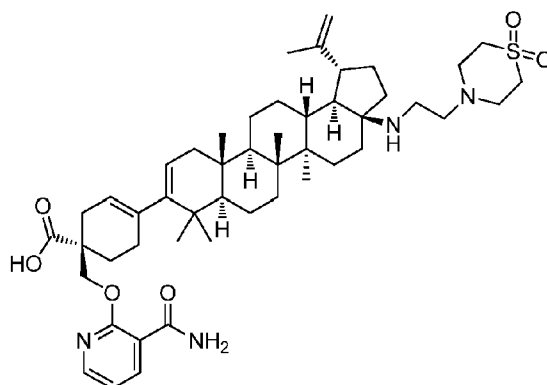
Etapa 2. A una suspensión de HCl del ácido (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(hidroximetil)ciclohex-3-enocarboxílico (1,95 g, 2,56 mmol) en THF (30 ml) se le añadió KHMDS (0,91 M en THF) (9,0 ml, 8,19 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos, y después se añadió 2-fluoronicotinonitrilo (1,0 g, 8,19 mmol).

Después de 2,5 h, se retiró una alícuota. El análisis por LC/MS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 1 N (30 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Las capas orgánicas se lavaron con NaCl ac. sat., y se secaron sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se retiró por filtración. El agente de secado no se filtró bien, por lo que era probable que precipitase sólido mientras estaba en reposo a ta, de modo que la torta de filtro sólida se agitó con acetato de etilo, después con diclorometano, y después se filtró de nuevo.

Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con éter y los sólidos que se formaron se recogieron por filtración y se lavaron con éter. El residuo se disolvió en metanol y se purificó por cromatografía de fase inversa usando una columna de 275 g Isco Redisepp gold C18 y un gradiente del 20 % de B-80 % de A a B al 100 %, donde A era 90 % de agua, 10 % de acetonitrilo con 0,1 % de tampón TFA y B era 10 % de agua, 90 % de acetonitrilo con 0,1 % de tampón TFA. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar ácido (S)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA (1,50 g, 1,59 mmol, 62 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: m/e 827,4 (M+H)⁺, 1,32 min (procedimiento 16).

Ejemplo 26

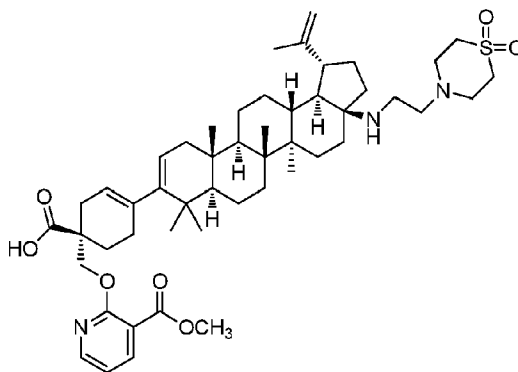
Preparación de ácido (S)-1-(((3-carbamoilpiridina-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxílico.



El compuesto del título se preparó como un producto secundario con un rendimiento del 7 % (en 2 etapas) como un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general C Etapa 4 durante 7 h, usando etil (S)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi) metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil) amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato como reactante. LC/MS: m/e 845,55 (M+H-H₂O)⁺, 3,349 min (Método de LCMS 7). RMN-¹H (400MHz, METANOL-d₄) δ 8,42 (dd, J=7,5, 2,0 Hz, 1H), 8,31 (dd, J=4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,16 (dd, J=7,5, 5,0 Hz, 1H), 5,40 (s a, 1H), 5,24 (d, J=4,5 Hz, 1H), 4,86 (s a, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,66 - 4,62 (d, J=10,5 Hz, 1H), 4,57 - 4,53 (d, J=10,5 Hz, 1H), 3,30 - 3,17 (m, 7H), 3,12 (d, J=17,3 Hz, 3H), 2,96 - 2,92 (m, 1H), 2,81 - 2,71 (m, 2H), 2,45 - 2,30 (m, 1H), 2,25 - 2,12 (m, 5H), 2,12 - 2,00 (m, 3H), 1,92 - 1,67 (m, 6H), 1,78 (s, 3H), 1,67 - 1,41 (m, 10H), 1,26 - 1,06 (m, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

Ejemplo 27

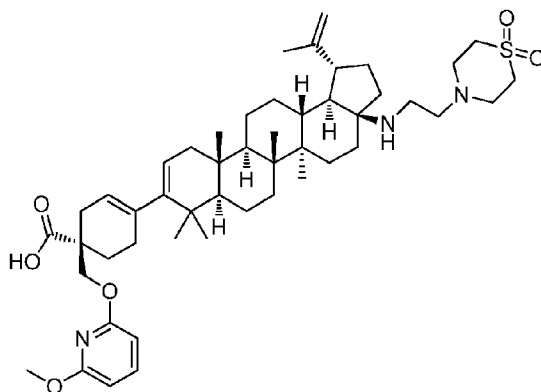
Preparación de ácido (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil) amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)-1-((3-(metoxycarbonil)piridin-2-il)oxi)metil) ciclohex-3-eno-1-carboxílico.



El compuesto del título se preparó como un producto secundario con un rendimiento del 0,6 % (en 2 etapas) como un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general B, etapa 4, durante 15 h, usando (R)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi) metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo como reactante. LC/MS: m/e 860,65 (M+H)⁺, 2,93 min (Método de LCMS 7). RMN-¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,30 (dd, J=5,0, 2,0 Hz, 1H), 8,17 (dd, J=7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,06 (dd, J=7,5, 5,0 Hz, 1H), 5,39 (s a, 1H), 5,25 - 5,21 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,57 - 4,47 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,30 - 3,17 (m, 8H), 3,16 - 3,07 (m, 3H), 3,02 - 2,90 (m, 1H), 2,81 (td, J=11,0, 5,4 Hz, 1H), 2,73 - 2,63 (m, 1H), 2,36 - 2,00 (m, 9H), 2,00 - 1,90 (m, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,75 - 1,34 (m, 12H), 1,26 - 1,09 (m, 2H), 1,20 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

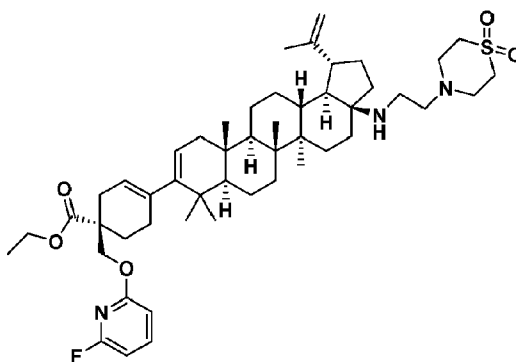
Ejemplo 28

Preparación de ácido (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((6-metoxipiridin-2-il)oxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxílico.



Etapa 1-2: Procedimiento general C etapa 1-2.

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

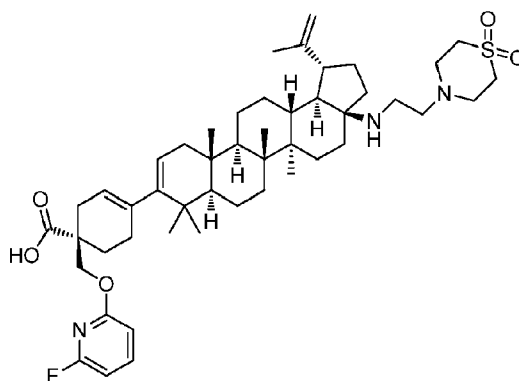


El compuesto del título se preparó en forma de un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general C etapa 3, usando 2,6-difluoropiridina como reactante. LC/MS m/z 848,50 ($M+H$)⁺, 3,031 min (Método de LCMS 3).

Etapa 4. Se preparó ácido (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((6-metoxipiridin-2-il)oxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxílico con un rendimiento del 3,7 % (en 2 etapas) en forma de un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general C etapa 4 durante 15 h, usando (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((6-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo como reactante. LC/MS: m/e 832,50 ($M+H$)⁺, 3,267 min (Método de LCMS 7). RMN-¹H (500MHz, METANOL- d_4) δ 7,54 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 5,29 - 5,15 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,485 - 4,345 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,30 - 3,17 (m, 8H), 3,17 - 3,07 (m, 3H), 2,94 (ddd, $J=14,5, 10,2, 4,7$ Hz, 1H), 2,78 (td, $J=11,0, 5,4$ Hz, 1H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,30 (d, $J=18,2$ Hz, 1H), 2,22 - 2,09 (m, 3H), 2,09 - 2,00 (m, 2H), 1,96 - 1,66 (m, 8H), 1,78 (s, 3H), 1,66 - 1,43 (m, 10H), 1,43 - 1,29 (m, 2H), 1,29 - 1,09 (m, 1H), 1,19 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

Ejemplo 29

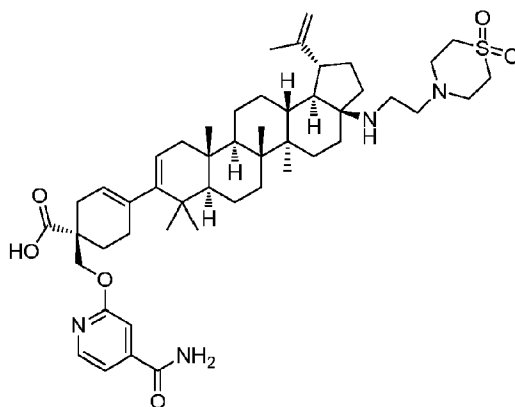
Preparación de ácido (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)-1-(((6-fluoropiridin-2-il)oxi)metil) ciclohex-3-eno-1-carboxílico.



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 69,8 % en forma de un sólido (2 etapas) siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general C etapa 4 durante 7 h, usando (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((6-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo como reactante. LC/MS: m/e 820,45 (M+H)⁺, 3,136 min (Método de LCMS 7). RMN-¹H (500MHz, ACETONA-d₆) δ 7,85 (q, J=8,1 Hz, 1H), 6,71 (dd, J=8,0, 1,3 Hz, 1H), 6,61 (dd, J=7,8, 2,3 Hz, 1H), 5,42 - 5,35 (m, 1H), 5,23 (dd, J=6,2, 1,8 Hz, 1H), 4,79 (d, J=1,2 Hz, 1H), 4,68 (d, J=1,4 Hz, 1H), 4,46 (d, J=10,2 Hz, 1H), 4,41 (d, J=10,2 Hz, 1H), 3,43 - 3,24 (m, 8H), 3,23 - 3,12 (m, 5H), 3,12 - 3,05 (m, 3H), 3,02 (td, J=10,8, 5,7 Hz, 1H), 2,70 - 2,61 (m, 1H), 2,38 - 2,16 (m, 4H), 2,17 - 2,01 (m, 3H), 1,95 - 1,84 (m, 2H), 1,84 - 1,68 (m, 2H), 1,74 (s, 3H), 1,64 (d, J=16,8 Hz, 1H), 1,61 - 1,42 (m, 8H), 1,40 - 1,22 (m, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,23 - 1,11 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).

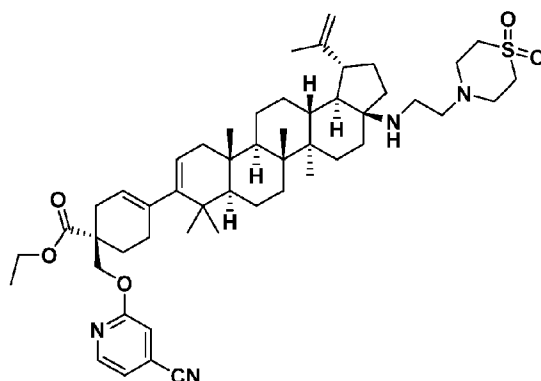
Ejemplo 30

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



Etapas 1-2: Procedimiento general C etapa 1-2.

Etapas 1-2. Preparación de (S)-1-(((4-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo.

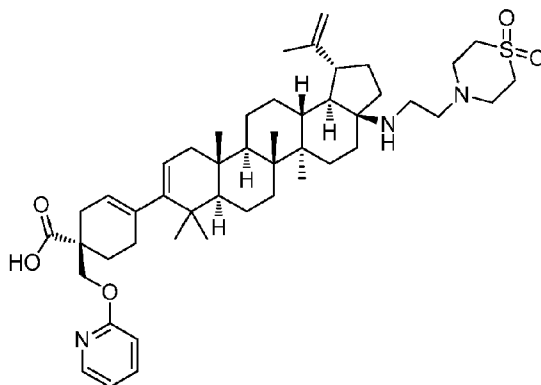


El compuesto del título se preparó en forma de un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general C etapa 3, usando 2-fluoroisonicotinonitrilo como reactante. LC/MS m/z 855,50 ($M+H$)⁺, 3,048 min (Método LCMS 3).

Etapa 4. Se preparó ácido (S)-1-(((4-carbamoilpiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il) ciclohex-3-eno-1-carboxílico se preparó con un rendimiento del 30,5 % (más de 2 etapas) en forma sólida, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general C, etapa 4, durante 7 h, usando (S)-1-(((4-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a] crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo como reactante. LC/MS: m/e 845,55 ($M+H$)⁺, 3,048 min (Método de LCMS 7). RMN-¹H (4,0 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,02 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,16 (s a, 1H), 5,00 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 4,58 (s a, 1H), 4,48 (s a, 1H), 4,35 - 4,18 (m, 2H), 3,25 - 2,65 (m, 18H), 2,47 (d, $J=17,1$ Hz, 1H), 2,14 - 1,64 (m, 10H), 1,52 - 1,48 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,45 - 1,03 (m, 10H), 0,98 (s, 3H), 0,88 - 0,84 (m, 2H), 0,86 (s, 3H), 0,78 (s, 3H), 0,73 (s, 3H), 0,68 (s, 3H).

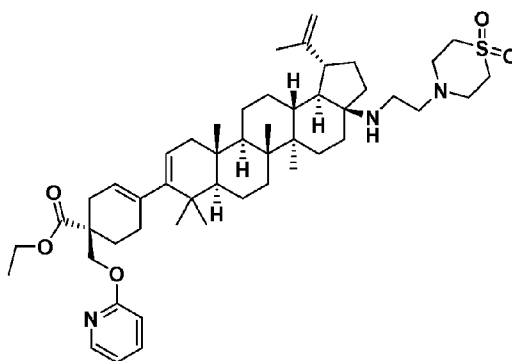
Ejemplo 31

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



Etapa 1-2: procedimiento general C etapa 1-2.

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

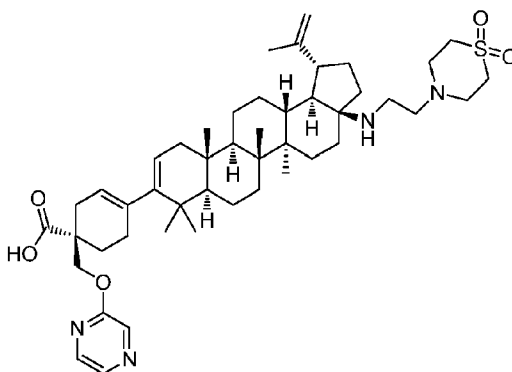


El compuesto del título se preparó como un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general C, etapa 3, usando 2-bromopiridina como reactante. LC/MS m/z $M+1=830,55$. 2,822 min (Método de LCMS 3).

5 Etapa 4. (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)-1-((piridin-2-iloxi)metil) ciclohex-3-eno-1-carboxílico se preparó con un rendimiento del 22,9 % (más de 2 etapas) como un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general C etapa 4
10 durante 7 h, usando (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-((piridin-2-iloxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo como el reactante. LC/MS: m/e 802,45 ($M+H$)⁺, 2,824 min (Método de LCMS 3). RMN-¹H (400M Hz, CLOROFORMO-d) δ 8,21 (dd, $J=5,1, 1,4$ Hz, 1H), 7,69 (ddd, $J=8,6, 7,0, 1,8$ Hz, 1H), 6,97 (td, $J=6,2, 0,9$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 5,38 (s a, 1H), 5,21 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,51 (d, $J=10,0$ Hz 1H), 4,46 (d, $J=10,0$ Hz 1H), 3,37 - 3,34 (m, 1H), 3,25 - 3,10 (m, 7H), 3,10 - 3,01 (m, 2H), 3,00 - 2,87 (m, 2H), 2,82 (dt, $J=10,9, 5,6$ Hz, 1H), 2,73 (d, $J=15,3$ Hz, 1H), 2,35 - 2,13 (m, 4H), 2,13 - 1,88 (m, 7H), 1,81 - 1,67 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,66 - 1,26 (m, 13H), 1,18 (s, 3H), 1,13 - 1,03 (m, 1H), 1,06 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

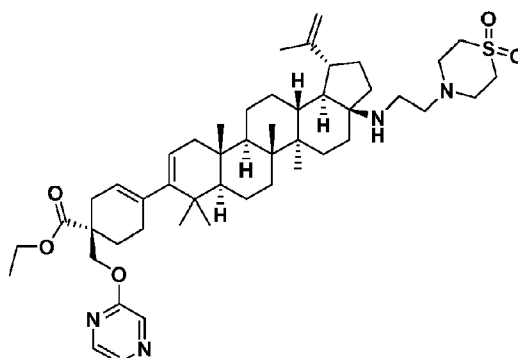
20 Ejemplo 32

Preparación de ácido (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-((pirazin-2-iloxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxílico.



Etapa 1-2: procedimiento general C etapa 1-2.

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

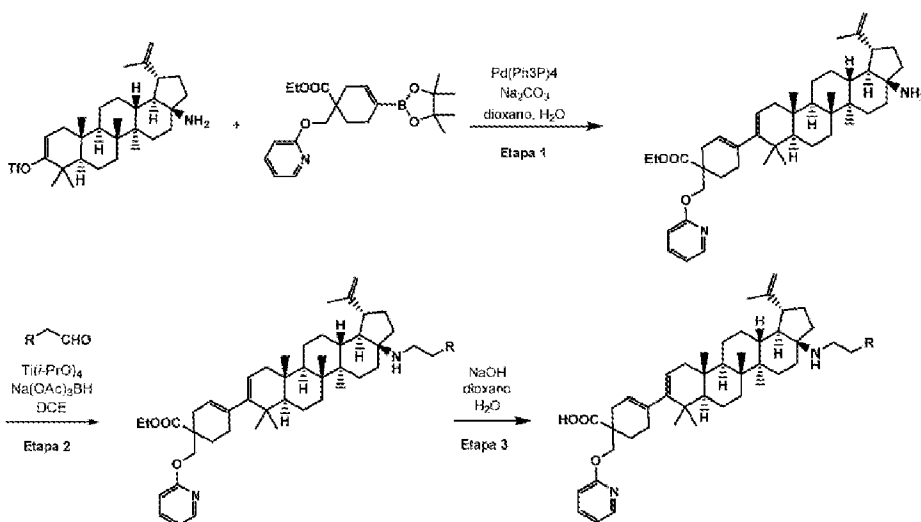


El compuesto del título se preparó en forma de un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general C etapa 3, usando 2-fluorpirazina como reactante. LC/MS m/z $M+1=831,55$. 2,922 min (Método de LCMS 3).

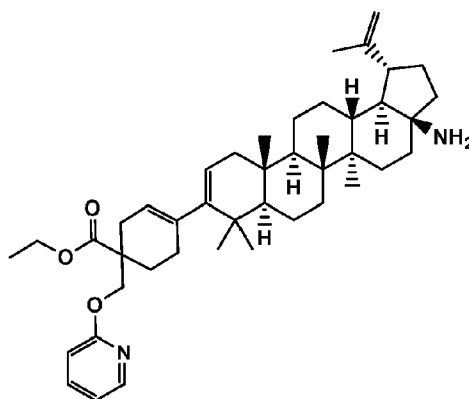
Etapa 4. Se preparó (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)-1-((pirazin-2-iloxi)metil) ciclohex-3-eno-1-carboxílico con un rendimiento del 77,0 % (más de 2 etapas) como un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general C etapa 4 durante 9 h, usando

(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil) amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)-1-((pirazin-2-iloxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo como reactante. LC/MS: m/e 803,42 ($M+H$)⁺, 2,38 min (Método de LCMS 1). RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,27 (s a, 2H), 8,17 (s a, 1H), 5,39 (s a, 1H), 5,22 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,62 - 4,48 (dd, $J=10,5, 17,3$ Hz, 2H), 3,44 - 3,32 (m, 1H), 3,30 - 2,89 (m, 11H), 2,84 - 2,64 (m, 2H), 2,38 - 1,83 (m, 11H), 1,83 - 1,67 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,68 - 1,37 (m, 10H), 1,38 - 1,22 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,13 - 1,03 (m, 2H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

Procedimiento General D: Preparación de derivados del ácido α -piridin-2-iloxi ciclohexenocarboxílico.

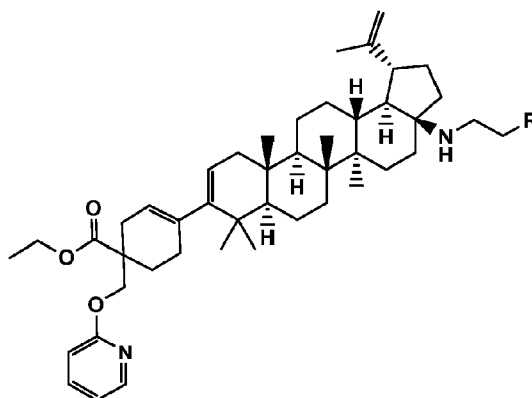


Etapa 1. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-((piridin-2-iloxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo.



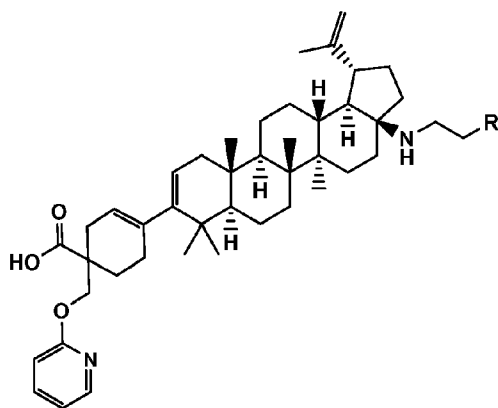
Una mezcla de trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-((prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo (1 eq), 1-((piridin-2-iloxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo (1 eq), Na₂CO₃ (3 eq) y Pd(Ph₃P)₄ (0,06 eq) en 1,4-dioxano y H₂O (4 : 1), se enjuagó con nitrógeno, se selló y se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *al vacío*. El producto en bruto se purificó por columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo al 0-55 %/hexanos para dar el producto deseado en forma de un sólido (rendimiento del 57 %). RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,13 (dd, J=5,0, 1,5 Hz, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 6,86 (ddd, J=7,2, 5,1, 0,8 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,35 (s a, 1H), 5,19 (d, J=5,8 Hz, 1H), 4,73 (d, J=2,3 Hz, 1H), 4,60 (dd, J=2,3, 1,3 Hz, 1H), 4,48 - 4,37 (m, 2H), 4,18 - 4,11 (m, 2H), 2,70 - 2,62 (m, 1H), 2,54 (td, J=10,9, 5,3 Hz, 1H), 2,29 - 0,84 (m, 27H), 1,69 (s, 3H), 1,20 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,97 - 0,91 (m, 6H), 0,86 (s, 3H). LC/MS *m/z* 669,60 (M+H)⁺, 2,82 min (Método LCMS 3).

Etapla 2: Preparación del derivado de amina C-17.



A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-((prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)-1-((piridin-2-iloxi) metil)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo (1 eq) y aldehído (2 eq) en DCE se le añadió isopropóxido de titanio (IV) (2 eq). La mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2 eq) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La reacción se inactivó con Na₂CO₃ acuoso saturado. La suspensión resultante se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *al vacío*. El producto en bruto se purificó por columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/hexanos para dar el producto deseado.

Etapla 3: Preparación de ácido carboxílico.



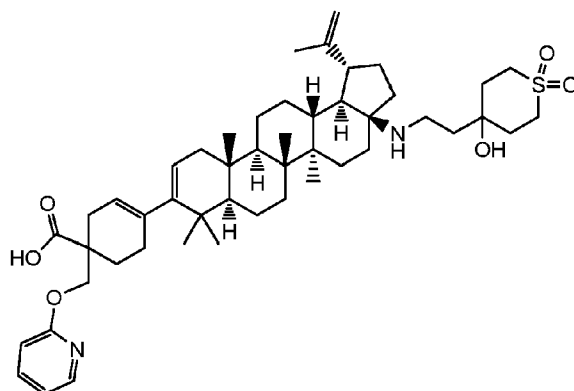
Una solución de éster de la etapa 2 en 1,4-dioxano, MeOH y NaOH 1N (2: 1 : 1) se agitó a 60 - 70 °C. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar el producto final.

5

Ejemplo 33

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-((pirimidin-2-iloxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxílico.

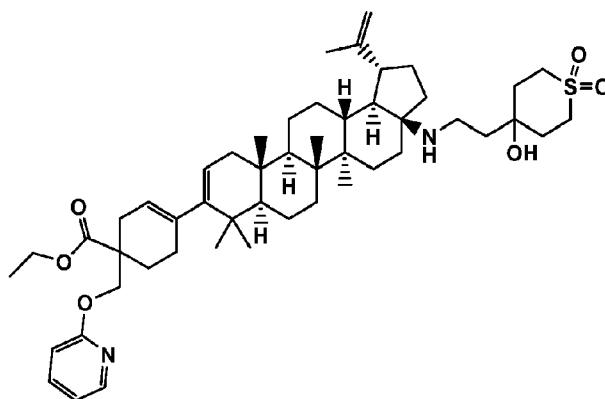
10



15 Etapa 1: Procedimiento general D etapa 1.

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

20



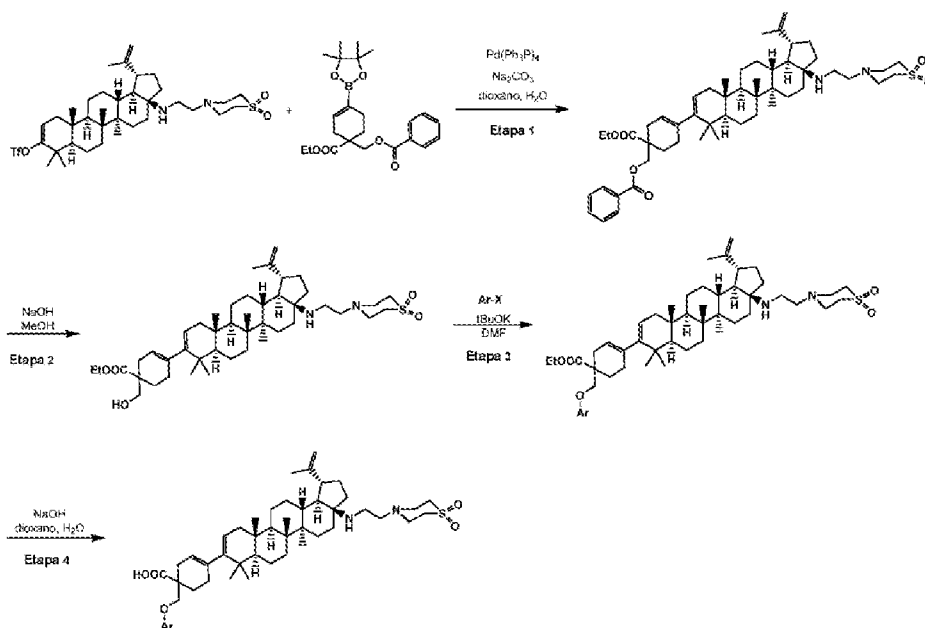
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 78 % en forma de un sólido, siguiendo el procedimiento

descrito en el procedimiento general D etapa 2, usando 2-(4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)acetaldehído como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,12 (dd, *J*=5,0, 1,5 Hz, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 6,85 (ddd, *J*=7,0, 5,1, 0,9 Hz, 1H), 6,72 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 5,34 (s a, 1H), 5,18 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 4,73 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,48 - 4,36 (m, 2H), 4,18 - 4,08 (m, 4H), 3,57 - 3,43 (m, 2H), 2,91 - 2,61 (m, 5H), 2,50 (td, *J*=10,7, 5,5 Hz, 1H), 2,24 - 0,88 (31H), 1,68 (s, 3H), 1,19 (t, *J*=7,2 Hz, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,95 - 0,90 (m, 6H), 0,85 (s, 3H). LC/MS *m/z* 845,60 (M+H)⁺, 3,59 min (Método LCMS 4).

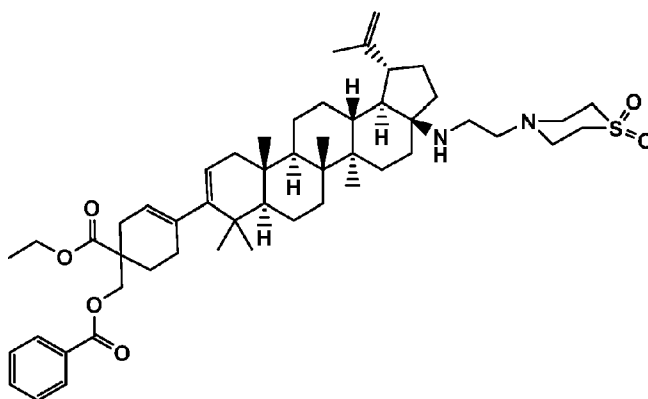
Etapa 3. Se preparó 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)-1-((piridin-2-iloxi)metil) ciclohex-3-eno-1-carboxílico con un rendimiento del 76 % en forma de un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general D etapa 3 a 60° C durante 12 h, usando 44-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)etil)-5a,5b,8,8,11a-pentil-1-propil)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-((piridin-2-iloxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,29 (s a, 1H), 7,96 (t, *J*=7,0 Hz, 1H), 7,17 (s a, 1H), 7,04 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 5,35 (s a, 1H), 5,18 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,53 - 4,39 (m, 2H), 3,58 - 3,35 (m, 2H), 3,21 (s a, 2H), 2,97 - 2,84 (m, 2H), 2,76 - 2,62 (m, 2H), 2,58 - 2,44 (m, 1H), 2,34 - 1,04 (m, 32H), 1,68 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,95 - 0,91 (m, 6H), 0,87 (s, 3H). LC/MS *m/z* 817,55 (M+H)⁺, 5,51 min (Método de LCMS 4).

Procedimiento general E. Preparación de derivados de ácido ciclohexenocarboxílico α-sustituido mediante alquilación de alcohol α-metílico.



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



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

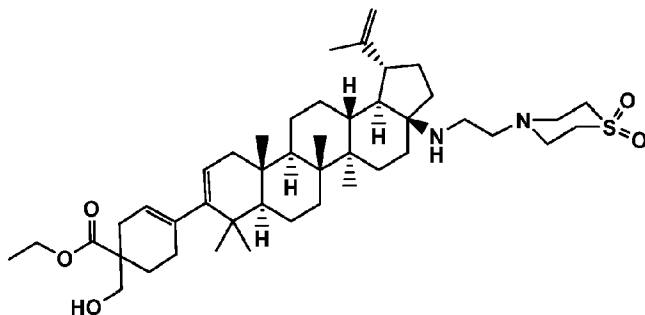
5 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo (1 eq), benzoato de (1-(etoxicarbonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-en-1-il)metilo (1,05 eq), Na₂CO₃ H₂O (3 eq) y Pd(Ph₃P)₄ (0,06 eq) en 1,4-dioxano y H₂O (4: 1) se enjuagó con nitrógeno y se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se repartió entre EtOAc y H₂O. La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron al

10 vacío. El producto en bruto se purificó por columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo al 0 - 60 %/hexanos para dar el producto deseado en forma de un sólido (rendimiento del 67 %). RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,01 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 2H), 7,59 - 7,53 (m, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 5,36 (s a, 1H), 5,20 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,48 - 4,39 (m, 2H), 4,21 - 4,14 (m, 2H), 3,12 - 2,98 (m, 8H), 2,73 - 2,53 (m, 5H), 2,50 - 2,42 (m, 1H), 2,31 - 0,81 (m, 27H), 1,69 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,98 - 0,92 (m, 6H),

15 0,86 (s, 3H). LC/MS: m/e 857,50 (M+H)⁺, 2,91 min (Método de LCMS 3).

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

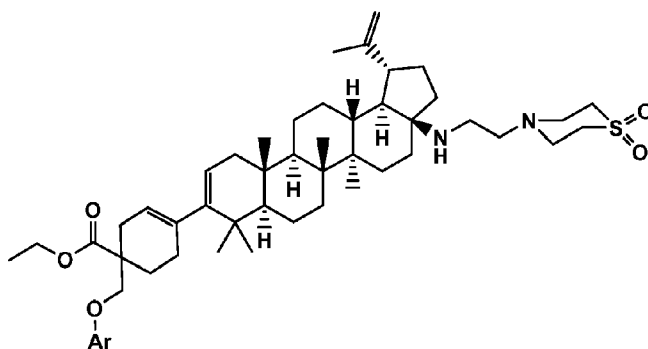
20 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(2-hidroxietil)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo.



25 Una suspensión de benzoato de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)-1-(etoxicarbonil)ciclohex-3-en-1-il)metilo (1 eq) y NaOH 1 N (1 eq) en MeOH y THF se agitó a TA durante 1 día. La mezcla se neutralizó con ácido cítrico acuoso saturado y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se recogió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *al vacío* para dar el producto deseado (rendimiento del 99%) como un sólido sin purificación adicional. LC/MS m/z 753,70 (M+H)⁺, 2,85 min (Método de LCMS 3).

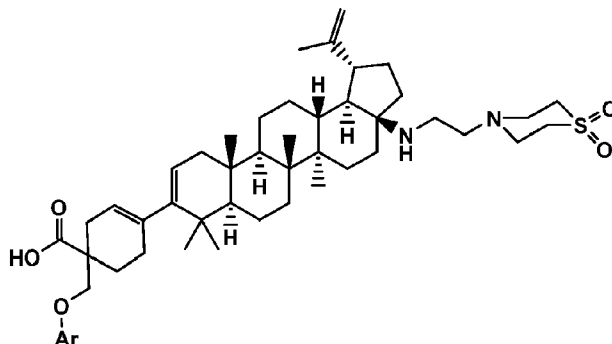
30

Etapa 3. Preparación de éster ciclohexenocarboxílico α-sustituido.



A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(hidroximetil)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo (1 equiv.) y Ar-X (2 equiv.) en DMF se le añadió KOtBu (2 equiv.). La mezcla resultante se calentó hasta TA y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtAOc, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

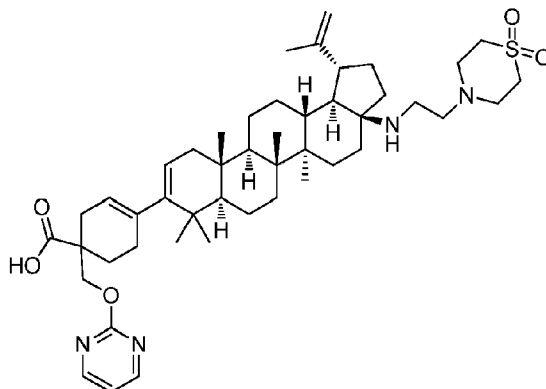
Etapa 4. Preparación de ácido ciclohexenocarboxílico α-sustituido.



Una solución de éter α-metílico de la etapa 4 en 1,4-dioxano, MeOH y NaOH 1 N (2:1:1) se agitó a 50 °C. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar el producto final.

Ejemplo 34

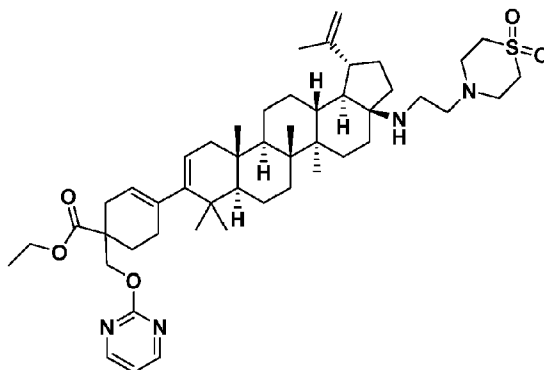
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-((pirimidin-2-iloxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxílico.



Etapa 1-2: Procedimiento general E.

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

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-((pirimidin-2-iloxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo.



5

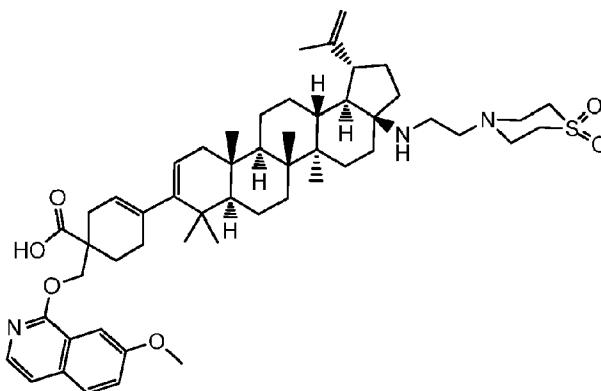
El compuesto del título se preparó en forma de un producto en bruto, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general E etapa 3, usando 2-bromopirimidina como reactante. LC/MS m/z 831,60 ($M+H$)⁺, 2,76 min (Método de LCMS 3).

10 Etapa 4. Se preparó ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-
15 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-((pirimidin-2-iloxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxílico con un rendimiento del 11 % en forma de un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general E etapa 4, usando 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-
20 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-((pirimidin-2-iloxi)metil)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,62 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,10 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,21 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,64 - 4,54 (m, 2H), 3,39 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,27 - 3,03 (m, 9H), 3,03 - 2,89 (m, 2H), 2,80 - 2,70 (m, 1H), 2,33 - 2,06 (m, 4H), 2,06 - 2,02 (m, 6H), 2,02 - 1,85 (m, 4H), 1,81 - 1,67 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,67 - 1,37 (m, 10H), 1,37 - 1,25 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,12 - 1,03 (m, 1H), 1,06 (s, 3H), 0,98 - 0,97 (m, 3H), 0,95 - 0,94 (m, 3H), 0,89 (s, 3H). LC/MS: m/e 803,50 ($M+H$)⁺, 2,80 min (Método de LCMS 3).

Ejemplo 35

25

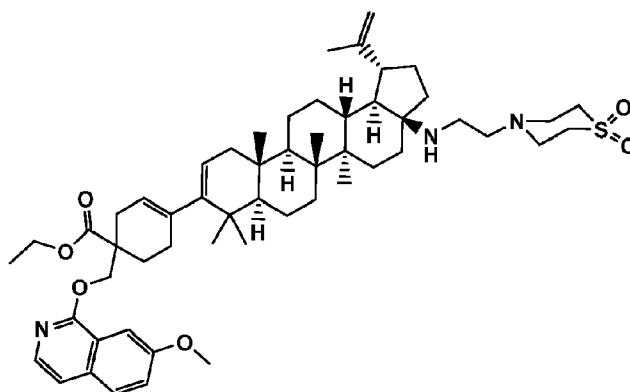
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-((7-metoxiisquinolin-1-il)oxi)metil)ciclohex-3-eno-1-carboxílico.



30

Etapa 1-2: procedimiento general E.

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

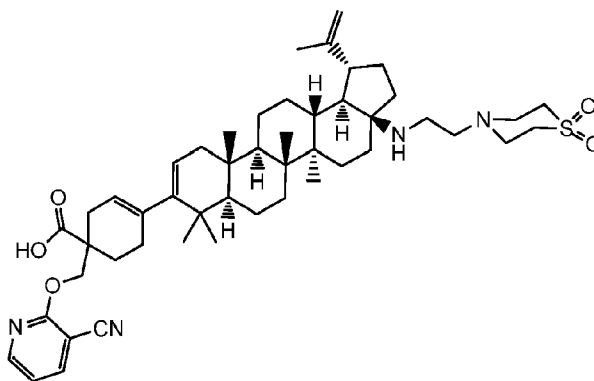


El compuesto del título se preparó en forma de un producto en bruto, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general E etapa 3, usando 1-cloro-7-metoxiisoquinolina como reactante. LC/MS: m/e 910,65 (M+H)⁺, 2,98 min (Método de LCMS 3).

Etapa 4: Se preparó ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)-1-(((7-metoxiisoquinolin-1-il)oxi) metil) ciclohex-3-eno-1-carboxílico con un rendimiento del 39 % como un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general E etapa 4 usando 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a] crisen-9-il)-1-(((7-metoxiisoquinolin-1-il)oxi) metil)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como reactante. LC/MS: m/e 882,60 (M+H)⁺, 2,83 min (Método de LCMS 3).

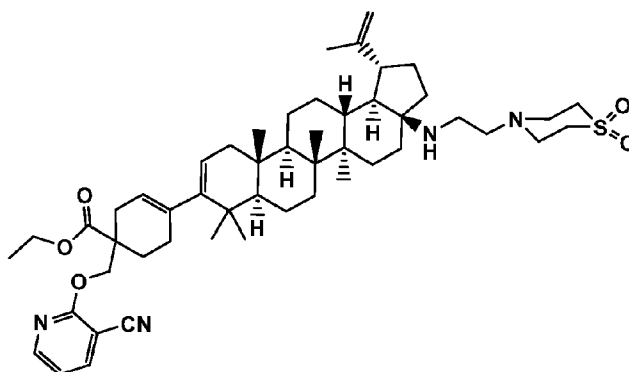
Ejemplo 36

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



Etapa 1-2: procedimiento general E.

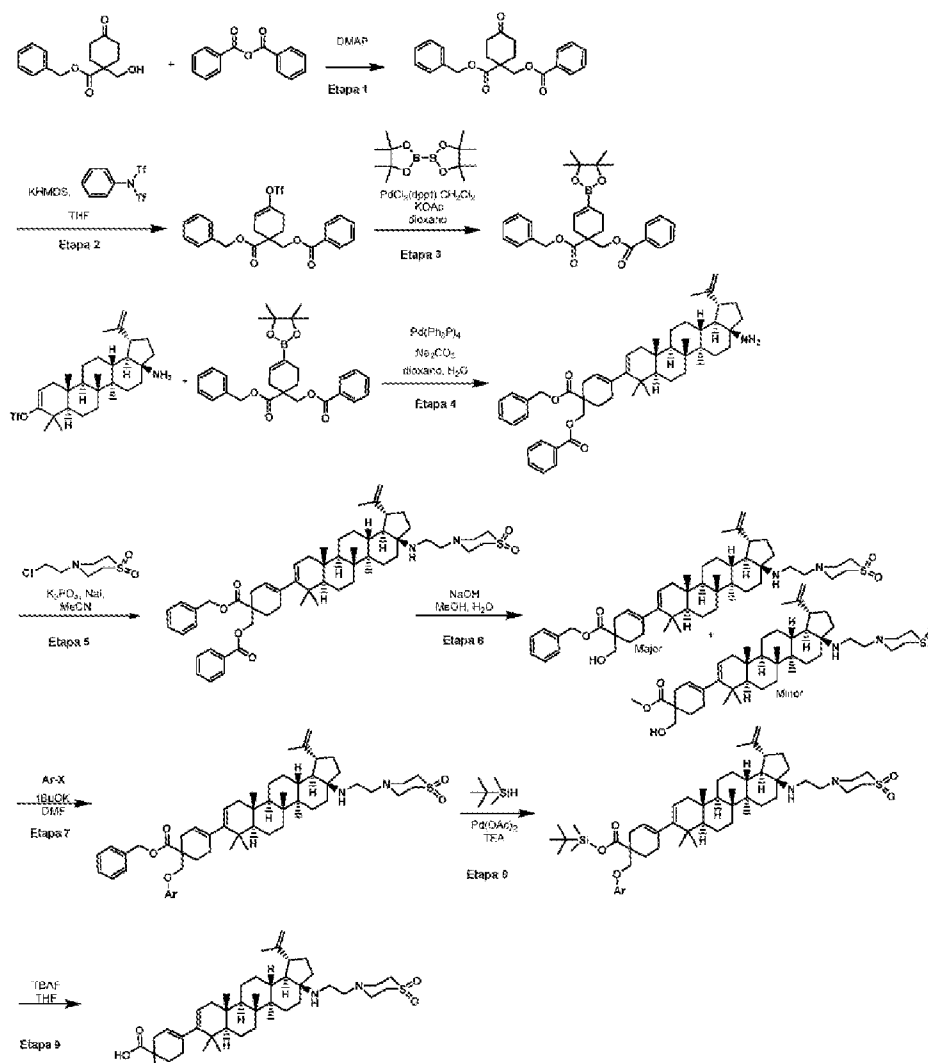
Etapa 3. Preparación de 1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato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



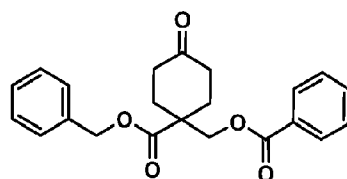
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 41 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general E etapa 3, usando 2-cloronicotinonitrilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,31 (dd, $J=5,0$, 1,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, $J=7,5$, 2,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, $J=7,4$, 5,1 Hz, 1H), 5,34 (s a, 1H), 5,17 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 4,69 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 4,57 (s a, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,21 - 4,12 (m, 2H), 3,10 - 2,97 (m, 8H), 2,74 - 2,40 (m, 6H), 2,28 - 0,82 (m, 27H), 1,67 (s, 3H), 1,25 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,93 - 0,88 (m, 6H), 0,84 (s, 3H). LC/MS: m/e 855,60 (M+H)⁺, 3,08 min (Método de LCMS 7).

- 10 Etapa 4. Se preparó ácido 1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxílico con un rendimiento del 33 %, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general E etapa 3 a TA, usando 1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como reactante. RMN-¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,41 - 8,38 (m, 1H), 8,08 (dd, $J = 7,5$, 1,8 Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 7,7$, 5,1 Hz, 1H), 5,39 (s a, 1H), 5,23 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,63 (dd, $J = 3,8$, 10,5 Hz, 1H), 4,58 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,30 - 3,17 (m, 8H), 3,17 - 3,07 (m, 3H), 2,99 - 2,89 (m, 1H), 2,80 (td, $J = 11,0$, 5,4 Hz, 1H), 2,72 - 2,64 (m, 1H), 2,40 - 2,23 (m, 1H), 2,23 - 2,15 (m, 2H), 2,15 - 2,01 (m, 7H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,90 - 1,76 (m, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,76 - 1,64 (m, 2H), 1,63 - 1,41 (m, 9H), 1,41 - 1,29 (m, 1H), 1,24 - 1,18 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 1,18 - 1,10 (m, 1H), 1,13 (s, 3H), 1,025 - 1,015 (m, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,95 (s, 3H). LC/MS: m/e 827,65 (M+H)⁺, 3,12 min (Método de LCMS 7).

- 25 Procedimiento general F. Preparación de derivados de ácido ciclohexenocarboxílico α -sustituídos a través de carboxilato de sililo.



Etapla 1. Preparación de benzoato de (1-((benciloxi)carbonil)-4-oxociclohexil)metilo.



5

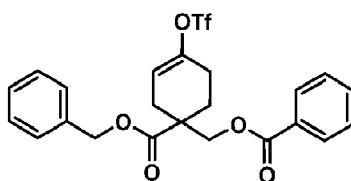
A una solución de 1-(hidroximetil)-4-oxociclohexanocarboxilato de bencilo (4,3 g, 16,4 mmol) en piridina (20 ml) se le añadió anhídrido benzoico (4,45 g, 19,7 mmol) seguido de DMAP (2,00 g, 16,4 mmol). La solución resultante se agitó a 55 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y se lavó con HCl 0,5 N a pH = 4. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo al 0-50 %/hexanos para dar el producto deseado en forma de un aceite (3,3 g, 49 %).

10

RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,92 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,65 - 7,54 (m, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,35 - 7,27 (m, 5H), 5,25 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 2,63 - 2,35 (m, 6H), 1,86 (td, J = 12,4, 5,0 Hz, 2H).

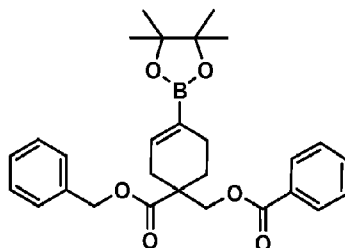
15

Etapla 2. Preparación de benzoato de (1-((benciloxi)carbonil)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-en-1-il)metilo.



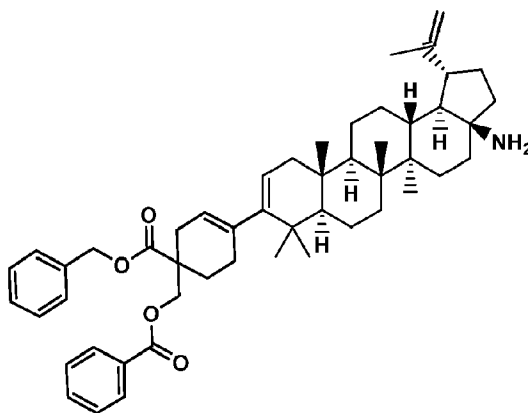
A una solución de benzoato de 1-((benciloxi)carbonil)-4-oxociclohexilmetilo (4,2 g, 11,5 mmol) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonyl)-metanosulfonamida (4,5 g, 12,6 mmol) en THF (50 ml) a -78 °C se le añadió KHMDS (1 M en THF) (14,9 ml, 14,9 mmol). La solución de color amarillo resultante se agitó a -78 °C durante 2 h. La reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo al 0-15 %/hexanos para dar el triflato deseado en forma de un aceite (3,6 g, 63 %). RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,92 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,42 (t, J=7,5 Hz, 2H), 7,35 - 7,27 (m, 5H), 5,80 (s a, 1H), 5,26 - 5,14 (m, 2H), 4,50 - 4,41 (m, 2H), 2,90 (dd, J=17,9, 2,4 Hz, 1H), 2,57 - 2,28 (m, 4H), 2,02 - 1,91 (m, 1H).

Etapa 3. Preparación de benzoato de 1-((benciloxi)carbonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-en-1-il)metilo.



Una mezcla de 1-((benciloxi)carbonil)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-en-1-il)benzoato de metilo (3,32 g, 6,66 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,71 g, 6,73 mmol), KOAc (1,64 g, 16,7 mmol) y el aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,16 g, 0,2 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se calentó a 70 °C durante 20 h. La mezcla se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 125 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo al 0-20 %/hexanos para dar el boronato deseado en forma de un aceite (2,2 g, 69 %). RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,90 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,32 - 7,22 (m, 5H), 6,54 (s a, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,48 - 4,36 (m, 2H), 2,75 (d, J=17,6 Hz, 1H), 2,32 - 2,19 (m, 3H), 2,07 - 2,00 (m, 1H), 1,92 - 1,86 (m, 1H), 1,27 (s, 12H). LC/MS: m/e 499,20 (M+Na)⁺, 3,10 min (Método de LCMS 7).

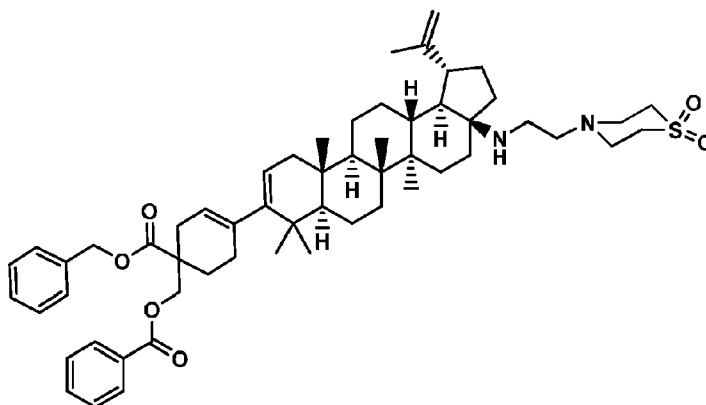
Etapa 4. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-1-(buta-2,3-dien-2-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-((benciloxi)carbonil) ciclohex-3-en-1-il)metilo.



Una mezcla de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9 trifluorometanosulfonato de -ilo (2,4 g, 4,3 mmol), 1-((benciloxi)carbonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-benzoato de en-1-il)metilo (2,05 g, 4,3 mmol), Na₂CO₃ H₂O (1,60 g, 12,9 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (0,3 g, 0,26 mmol) en 1,4-dioxano (100

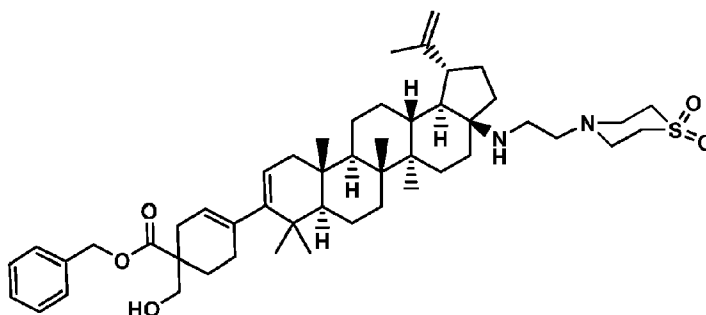
ml) y H₂O (25 ml) se lavó con nitrógeno, se selló y se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante columna de gel de sílice eluida con 0-55 % de acetato de etilo/ hexanos para proporcionar el éster ciclohexenocarboxílico C-3 α -sustituido deseado (1,8 g, 55 %). RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,91 (d, J =7,0 Hz, 2H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 7,26 - 7,22 (m, 3H), 5,34 (s a, 1H), 5,21 - 5,11 (m, 3H), 4,73 (s, 1H), 4,60 (s a, 1H), 4,51 - 4,39 (m, 2H), 2,71 (d, J =17,3 Hz, 1H), 2,54 (td, J =10,9, 5,1 Hz, 1H), 2,25 - 0,92 (m, 27H), 1,69 (s, 3H), 1,13 - 0,85 (m, 15H). LC/MS: m/e 758,70 (M+H)⁺, 3,24 min (Método de LCMS 7).

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



Una suspensión de benzoato de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-((benciloxi)carbonil)ciclohex-3-en-1-il)metilo (1,6 g, 2,11 mmol), clorhidrato de 1,1-dióxido de 4-(2-cloroetil)tiormorfolina (1,5 g, 6,33 mmol), yoduro sódico (0,35 g, 2,32 mmol) y K₃PO₄ (2,24 g, 10,55 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se enjuagó con N₂, se selló y se calentó a 100 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó en columna de gel de sílice eluida con 25-60% EtOAc/hexano para dar el producto deseado (1,3 g, rendimiento del 67%). RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,92 (d, J =7,8 Hz, 2H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,31 (d, J =4,6 Hz, 2H), 7,25 (d, J =4,4 Hz, 3H), 5,35 (s a, 1H), 5,22 - 5,12 (m, 3H), 4,71 (s, 1H), 4,60 (s a, 1H), 4,45 (c, J =10,7 Hz, 2H), 3,15 - 2,99 (m, 8H), 2,78 - 2,42 (m, 6H), 2,23 - 0,81 (m, 27H), 1,69 (s, 3H), 1,07 - 0,79 (m, 15H). LC/MS: m/e 919,60 (M+H)⁺, 3,27 min (Método de LCMS 7).

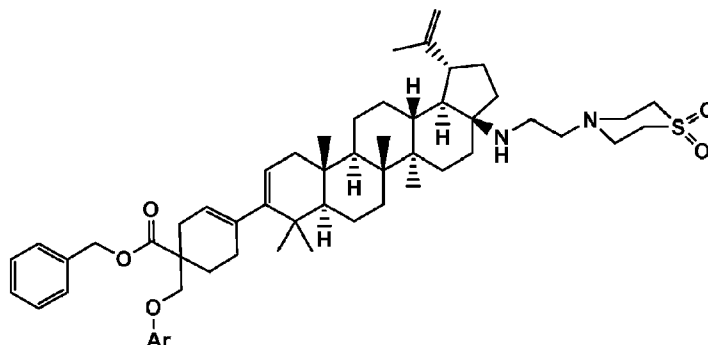
Etapa 6. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(hidroxietil)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de bencilo.



A una solución de benzoato de 1-((benciloxi)carbonil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-en-1-il)metilo (1,0 g, 1,09 mmol) en MeOH (15 ml) se añadió NaOH 1N (1,09 ml, 1,09 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, se neutralizó con ácido cítrico acuoso saturado y se retiró el disolvente al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *al vacío* para dar el producto deseado (rendimiento del 56 % con subproducto de éster metílico en cantidad traza) sin purificación adicional.

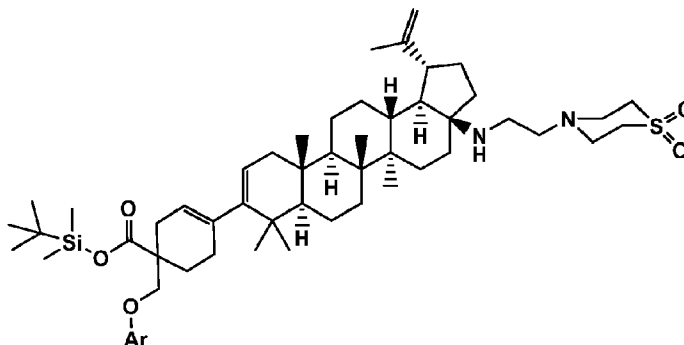
LC/MS: m/e 815 (M+H)⁺, 4,803 min (Método de LCMS 7). Para éster metílico: LC/MS: m/e 739,55 (M+H)⁺, 4,615 min (Método de LCMS 7).

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



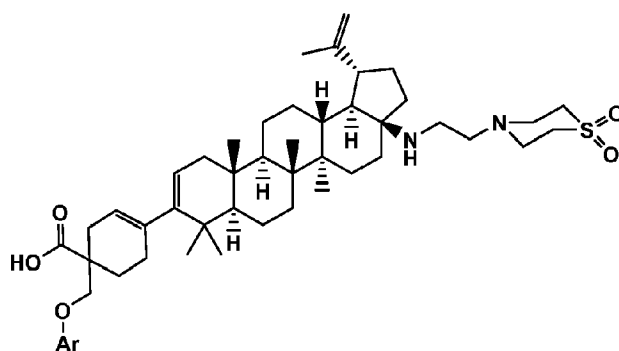
- 10 A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(hidroximetil)ciclohex-3-eno-1-carboxilato (1 eq) en DMF a -78 °C se añadió K⁺OT⁻Bu (2 eq).
 15 La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos antes de añadir Ar-X (2 eq). A continuación, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *al vacío* para proporcionar el producto bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional o se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/hexanos como eluyentes.

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



- 25 A una solución del producto en bruto (1 eq) del procedimiento general F, etapa 7 en DCE (3 ml) se le añadió TEA (1,6 eq), t-butildimetilsilano (2,0 eq) y acetato de paladio (0,25 eq). La mezcla se purgó con N₂ durante 5 minutos y luego se calentó a 60 °C durante 2-6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de celite y gel de sílice y se lavó con EtOAc al 50 % en hexanos, y después con diclorometano. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

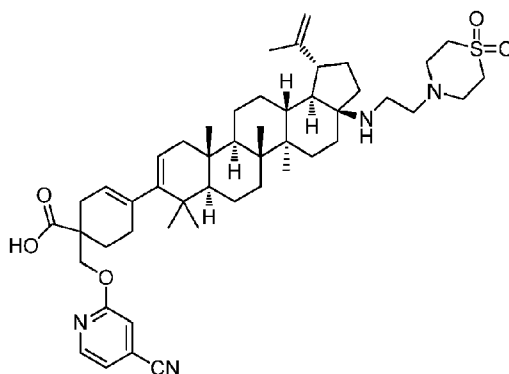
- 30 Etapa 9. Preparación de ácido 1-((ariloxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxílico.



A una solución del producto en bruto (1 equiv.) del procedimiento general F, etapa 8 en THF (3 ml) se le añadió una solución de TBAF (1,6 equiv.) en THF. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas. La solución se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y se secaron para proporcionar el ácido 1-(((4-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxílico deseado.

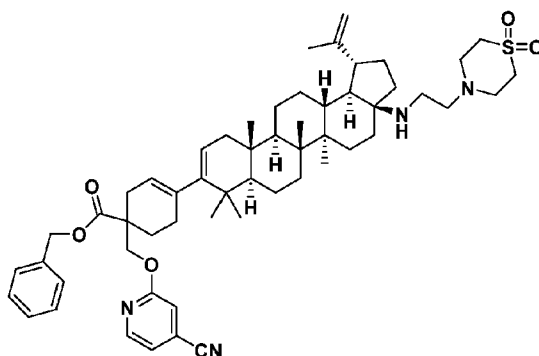
Ejemplo 37

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



Etapa 1-6: Procedimiento general F etapa 1-6

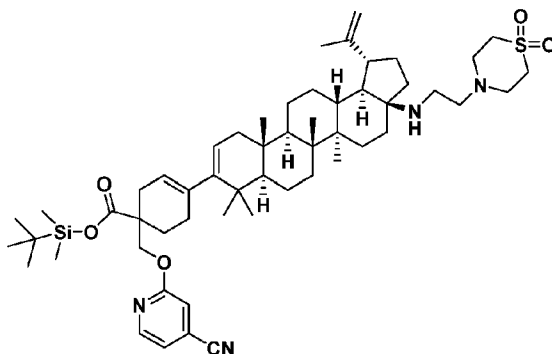
Etapa 7. Preparación de 1-(((4-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato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



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 22% en forma de un sólido, siguiendo el procedimiento

descrito en el procedimiento general F, etapa 7, usando 2-fluoroisonicotinonitrilo como reactante. LC/MS m/z $M+1 = 917,65$, 4,765 min (Método de LCMS 7).

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

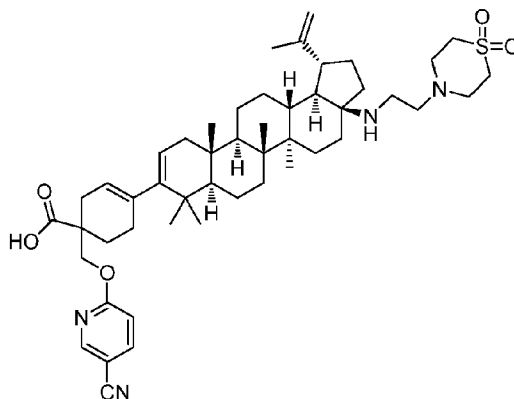


El compuesto del título se preparó en forma de un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general F, etapa 8, usando 1-(((4-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de bencilo como reactante. LC/MS m/z $M+1 = 941,75$, 3,467 min (Procedimiento de LCMS 7).

Etapa 9. Se preparó 1-(((4-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxílico con un rendimiento del 10,7% en forma de un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general F, etapa 9, usando 1-(((4-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de terc-butildimetilsililo como reactante. LC/MS: m/e 827,60 ($M+H$)⁺, 3,00 min (Método de LCMS 7). RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,31 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J=5,1$, 1,1 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 5,21 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,52 (dd, $J=4,3$, 10,3 Hz, 1H), 4,45 (dd, $J=1,8$, 10,3 Hz, 1H), 3,28 - 3,15 (m, 8H), 3,14 - 3,06 (m, 4H), 2,98 - 2,87 (m, 1H), 2,76 (td, $J=11,1$, 5,4 Hz, 1H), 2,45 - 2,58 (m, 1H), 2,35 - 2,21 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 2,21 - 1,98 (m, 8H), 1,92 - 1,73 (m, 2H), 1,77 (s, 3H), 1,73 - 1,41 (m, 11H), 1,40 - 1,28 (m, 2H), 1,27 - 1,08 (m, 2H), 1,18 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,00 - 0,99 (m, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

Ejemplo 38

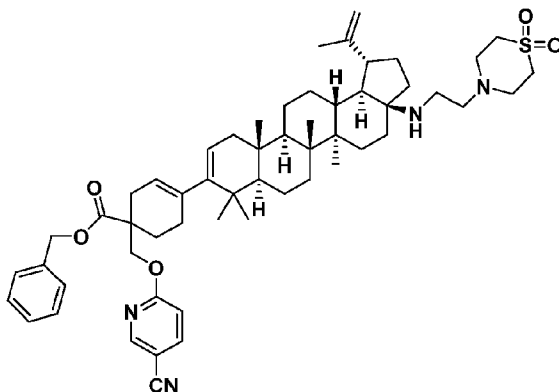
Preparación de ácido 1-(((5-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxílico.



Etapas 1-6: Procedimiento general F etapas 1-6

Etapas 7. Preparación de 1-(((5-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-

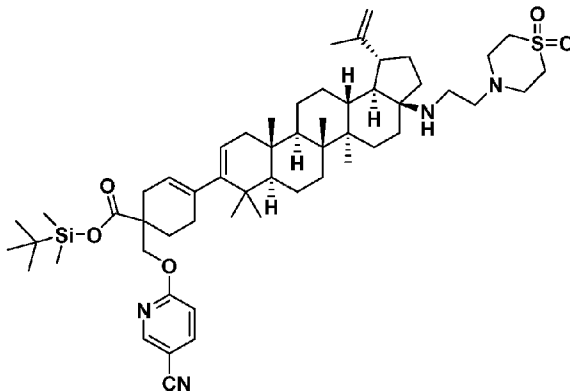
5 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de bencilo.



10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 35,5 % en forma de un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general F, etapa 7, usando 6-fluoronicotinonitrilo como reactante. LC/MS m/z $M+1$ = 917,65, 3,136 min (Método de LCMS 7).

Etapas 8. Preparación de 1-(((5-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-

15 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de terc-butildimetilsililo.



20 El compuesto del título se preparó en forma de un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general F, etapa 8, usando 1-(((5-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de bencilo como reactante. LC/MS m/z $M+1$ = 941,70, 3,311 min (Procedimiento de LCMS 7).

Etapas 9. Se preparó 1-(((5-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-

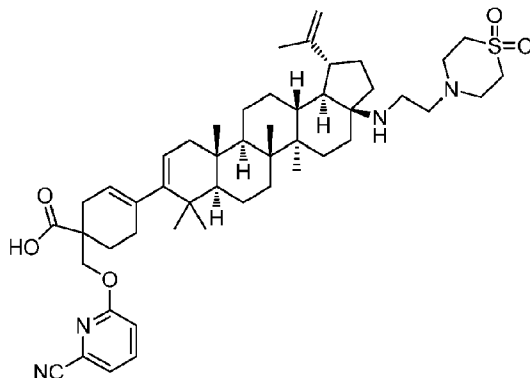
30 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il) ciclohex-3-eno-1-carboxílico se preparó con un rendimiento del 10,5 % como un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general F, etapa 9, usando 1-(((5-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a] crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de terc-butildimetilsililo como reactante. LC/MS: m/e 827,55 ($M+H$)⁺, 3,049 min (Método de LCMS 7).

35 RMN-¹H (400MHz, METANOL- d_4) δ 8,52 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J=8,8$, 2,3 Hz, 1H), 6,92 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 5,35 (s a, 1H), 5,21 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,56 (dd, $J=2,8$, 10,5 Hz, 1H), 4,49 (d, $J=10,5$ Hz, 1H), 3,28 - 3,15 (m, 8H), 3,14 - 3,06 (m, 3H), 2,93 (dt, $J=14,2$, 5,2 Hz, 1H), 2,81 - 2,71 (m, 1H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,35 - 2,21 (m, 1H), 2,21 - 1,97 (m, 10H), 1,92 - 1,72 (m, 5H), 1,77 (s, 3H), 1,72 - 1,39 (m, 11H), 1,39 - 1,20 (m, 1H),

1,20 - 1,07 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,02 - 0,98 (m, 1H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

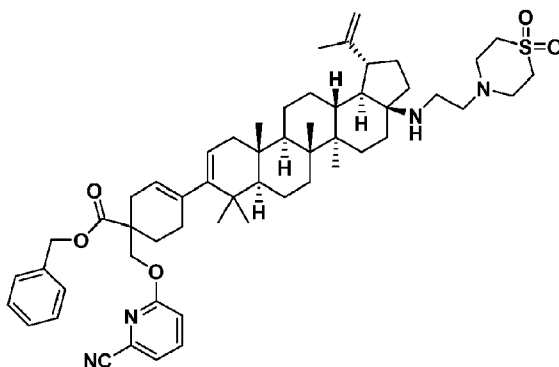
Ejemplo 39

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



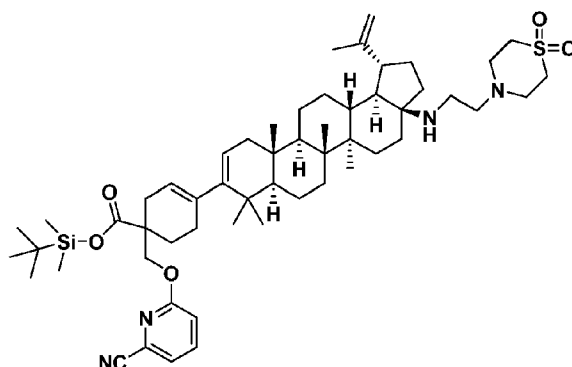
Etapa 1-6: Procedimiento general F etapa 1-6

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



20 El compuesto del título se preparó en forma de un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general F, etapa 7, usando 6-cloropicolinonitrilo como reactante. LC/MS m/z $M+1$ = 917,65, 3,083 min (Método de LCMS 7).

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

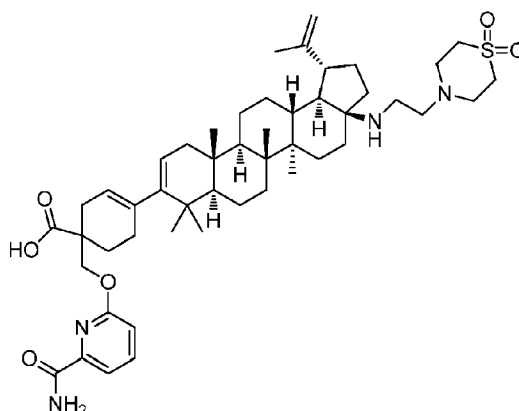


El compuesto del título se preparó en forma de un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general F, etapa 8, usando 1-(((6-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de bencilo como reactante. LC/MS m/z $M+1 = 941,70$, 3,516 min (Método de LCMS 7).

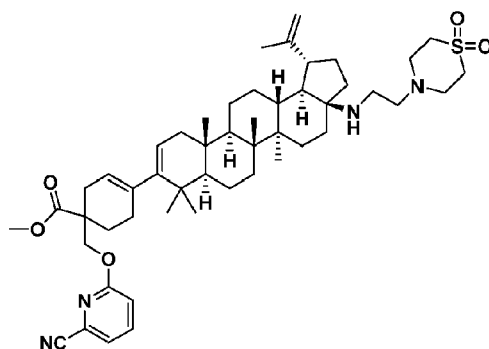
Etapa 9. Se preparó 1-(((6-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il) ciclohex-3-eno-1-carboxílico se preparó con un rendimiento del 17,6 % como un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general F, etapa 9, usando 1-(((6-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a] crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de terc-butildimetilsililo como reactante. LC/MS: m/e 827,55 ($M+H$)⁺, 3,003 min (Método de LCMS 7). RMN-¹H (400MHz, METANOL- d_4) δ 7,84 (dd, $J=8,5$, 7,3 Hz, 1H), 7,47 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 5,24 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,59 - 4,53 (m, 1H), 4,48 - 4,43 (m, 1H), 3,30 - 3,17 (m, 8H), 3,09 - 3,17 (m, 3H), 2,98 - 2,89 (m, 1H), 2,78 (td, $J=10,9$, 5,5 Hz, 1H), 2,65 (s, d, $J=15,8$ Hz, 1H), 2,37 - 2,00 (m, 9H), 1,94 - 1,74 (m, 5H), 1,79 (s, 3H), 1,74 - 1,44 (m, 11H), 1,44 - 1,29 (m, 2H), 1,26 - 1,10 (m, 2H), 1,20 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,03 - 1,02 (m, 3H), 1,00 - 0,99 (m, 3H), 0,95 (s, 3H).

Ejemplo 40

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



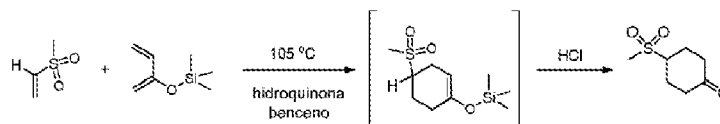
Etapa 1. Preparación de 1-(((6-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato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



El compuesto del título se preparó como un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general F, etapa 7, usando 6-cloropicolonitrilo y metil, 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)-1-(hidroximetil)ciclohex-3-eno-1-carboxilato en lugar de 4-bencilo ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)-1-(hidroximetil)ciclohex-3-eno-1-carboxilato como los reactantes. LC/MS m/z $M+1 = 841,60$, 3,164 min (Método de LCMS 7).

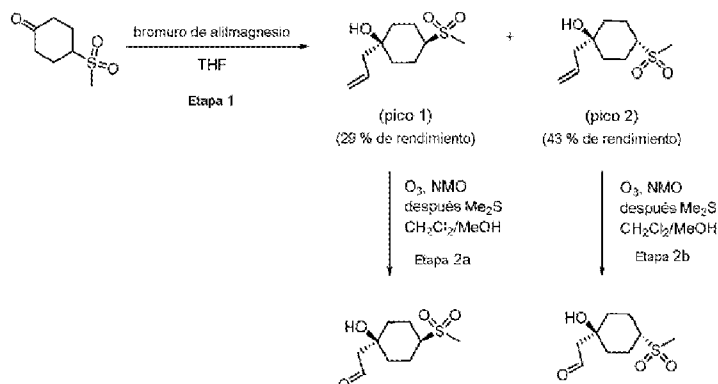
Etapa 2. Se preparó 1-(((6-carbamoylpiridin-2-il)oxi) metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il) ciclohex-3-eno-1-carboxílico con un rendimiento del 19,9% como un sólido, siguiendo el procedimiento descrito en el procedimiento general E, etapa 4, usando 1-(((6-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de metilo como reactante. LC/MS: m/e 845,60 ($M+H$)⁺, 2,931 min (Método de LCMS 7). RMN-¹H (400MHz, METANOL- d_4) δ 7,84 (dd, $J=8,3$, 7,3 Hz, 1H), 7,72 (dd, $J=7,3$, 0,8 Hz, 1H), 6,99 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 5,39 (s a, 1H), 5,23 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,61 - 4,56 (m, 1H), 4,55 - 4,50 (m, 1H), 3,25 (d, $J=8,8$ Hz, 5H), 3,20 (s a, 2H), 3,17 - 3,09 (m, 3H), 2,97 - 2,87 (m, 1H), 2,77 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 2,68 (d, $J=13,6$ Hz, 1H), 2,41 - 1,99 (m, 9H), 1,94 - 1,68 (m, 6H), 1,79 (s, 3H), 1,68 - 1,44 (m, 9H), 1,43 - 1,30 (m, 3H), 1,29 - 1,11 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

Preparación de 4-(metilsulfonil)ciclohexanona.

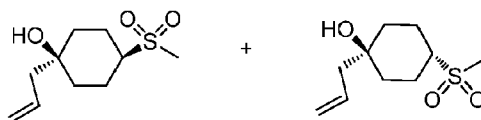


A una solución de (metilsulfonil)eteno (10,0 g, 94 mmol) en benceno (50 ml) se le añadió (buta-1,3-dien-2-iloxi)trimetilsilano (14,07 g, 99 mmol) e hidroquinona (20 mg, 0,182 mmol). La mezcla se desgasificó varias veces a -78 °C antes del calentamiento. El contenido se cerró herméticamente y se calentó a 105 °C durante 48 horas. La reacción se analizó por RMN en $CDCl_3$ que mostró aproximadamente el 10 % del residuo de vinilsulfona. Se añadió más cantidad de (buta-1,3-dien-2-iloxi)trimetilsilano (4 ml) y el calentamiento se reanudó durante 48 horas más. El análisis por RMN de nuevo en el punto temporal de 72 h mostró una reducción adicional de la cantidad de vinilsulfona (-3%). La muestra del tubo de RMN se combinó con la mezcla de reacción y se evaporó para dar una goma espesa al vacío a temperatura ambiente (~19 °C). La mezcla se diluyó de nuevo con acetona (250 ml), dando como resultado la formación de una solución transparente. La mezcla se enfrió en un baño de hielo hasta que estuvo fría. Se añadieron 4 ml de HCl 0,25 N (enfriado previamente en el mismo baño de hielo), dando como resultado la formación de una mezcla turbia, que se volvió transparente después de 15 minutos de agitación a 0 °C, y después regresó a un estado turbio en 10 minutos más, y permaneció turbia durante el resto del periodo de agitación. Se retiró una alícuota de 50 μ l, se secó rápidamente en una película, y se analizó por RMN en $CDCl_3$. El análisis por RMN mostró ~7 % de vinilsulfona con respecto al producto deseado. La solución de acetona se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice tipo H después de un tiempo de reacción total de aproximadamente una hora, y después se lavó con más acetona. El filtrado se concentró en el rotovapor a una temperatura de baño de 19 °C. El producto en bruto se subdividió en dos partes, 7,75 g cada una, para la purificación. El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30% → %, acetato de etilo al 1,0% en hexanos; dos columnas de 330 g) para proporcionar 4-(metilsulfonil) ciclohexanona (16,7 g, 100% de rendimiento) como un sólido blanco: RMN-¹H (400 MHz, cloroformo- d) δ 3,29 (tt, $J=11,0$, 3,9 Hz, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,73 - 2,62 (m, 2H), 2,58 - 2,37 (m, 4H), 2,15 (cd, $J=11,9$, 4,5 Hz, 2H).

Preparación de 2-(*cis*-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)acetaldehído y 2-(*trans*-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)acetaldehído.



Etapa 1. Preparación de (*cis*)-1-alil-4-(metilsulfonyl)ciclohexanol y (*trans*)-1-alil-4-(metilsulfonyl)ciclohexanol.



A una solución de 4-(metilsulfonyl)ciclohexanona (1,03 g, 5,84 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C se le añadió a través de una cánula bromuro de alilmagnesio (7,60 ml, 7,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La reacción se inactivó mediante la adición de solución saturada de NH₄Cl (25 ml). La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 70% con metanol al 1%/hexanos al 30% acetato de etilo al → 100% con metanol al 1%; columna de 40 g) para proporcionar (*cis*)-1-alil-4-(metilsulfonyl)ciclohexanol (374 mg, 1,713 mmol, 29% de rendimiento) como un sólido blanco y (*trans*)-1-alil-4-(metilsulfonyl)ciclohexanol (551 mg, 2,52 mmol, rendimiento del 43%) como un aceite incoloro.

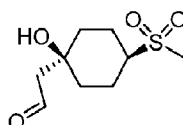
(*cis*)-1-alil-4-(metilsulfonyl)ciclohexanol:

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,96 - 5,79 (m, 1H), 5,26 - 5,21 (m, 1H), 5,18 (ddt, *J*=17,1, 2,1, 1,2 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,80 (tt, *J*= 12,5, 3,6 Hz, 1H), 2,25 (d, *J*= 7,5 Hz, 2H), 2,15 - 2,07 (m, 2H), 1,97 (cd, *J*=13,0, 3,8 Hz, 2H), 1,88 - 1,81 (m, 2H), 1,52 - 1,42 (m, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 132,50, 120,02, 69,06, 62,26, 47,86, 36,85, 35,67, 21,13. La estructura de (*cis*)-1-alil-4-(metilsulfonyl)ciclohexanol se confirmó por cristalografía de rayos X.

(*trans*)-1-alil-4-(metilsulfonyl)ciclohexanol:

RMN-¹H (400MHz, CDCl₃) δ 5,88 (ddt, *J*=17,2, 10,1, 7,4 Hz, 1H), 5,28 - 5,16 (m, 2H), 2,98 - 2,91 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,35 (d, *J*=7,5 Hz, 2H), 2,23 - 2,14 (m, 2H), 2,02 - 1,93 (m, 2H), 1,90 - 1,78 (m, 2H), 1,57 - 1,46 (m, 2H); RMN-¹³C (100MHz, CDCl₃) δ 132,62, 120,19, 69,20, 62,41, 48,00, 36,98, 35,83, 21,29.

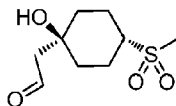
Etapa 2a. Preparación de 2-((*cis*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)acetaldehído.



Se disolvió (*trans*)-1-alil-4-(metilsulfonyl)ciclohexanol (3,4 g, 15,57 mmol) en CH₂Cl₂ (160 ml) y MeOH (32,0 ml) en un matraz de fondo redondo de 500 ml. Se añadió N-óxido de *N*-metilmorfolina (NMO) (2,189 g, 18,69 mmol) y la mezcla se enfrió a -78 °C [Schwartz, C., Raible, J., Mott, K., Dussault, P. H. Org. Lett. 2006, 8, 3199 – 3201]. Se burbujó ozono a través de la mezcla de reacción hasta que la solución se saturó con ozono (se volvió de color azul) y varios minutos posteriormente (tiempo total de 25 min). Después, se burbujó nitrógeno a través de la mezcla de reacción hasta la desaparición del color azul. Después, se añadió sulfuro de dimetilo (11,52 ml, 156 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía

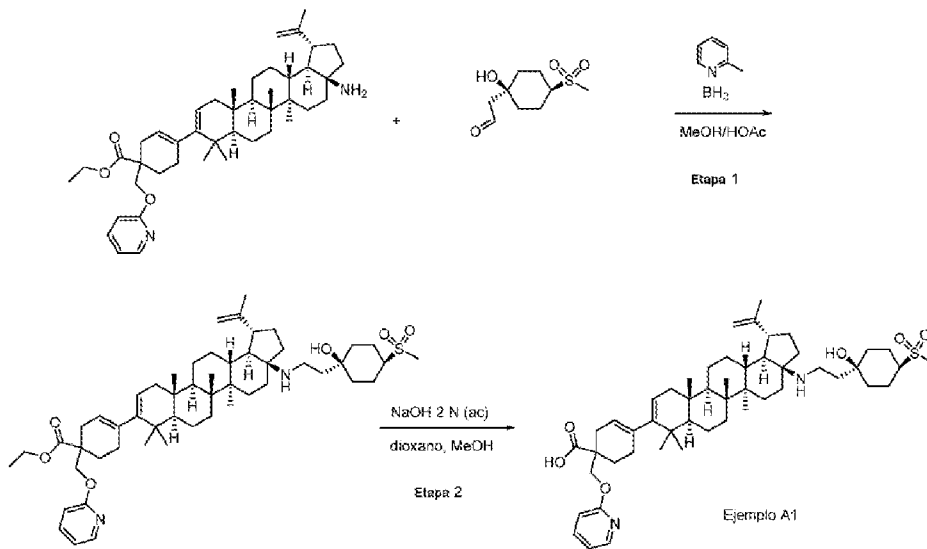
en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50% con metanol al 1%/hexanos al 50% acetato de etilo al → 95% con metanol al 1%/hexanos al 5%; columna de 330 g) para proporcionar 2-((1s,4s)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)acetaldehído (3,31 g, 15,03 mmol, 96% de rendimiento) como un sólido blanco: RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,87 (t, *J*=1,1 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,82 - 2,76 (m, 1H), 2,67 (d, *J*=1,3 Hz, 2H), 2,13 - 1,98 (m, 6H), 1,50 - 1,38 (m, 2H); RMN-¹³C (101 MHz, cloroformo-d) δ 202,5, 68,9, 61,9, 54,9, 36,8, 35,9, 20,8.

Etapa 2b. Preparación de 2-((*trans*)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)acetaldehído.

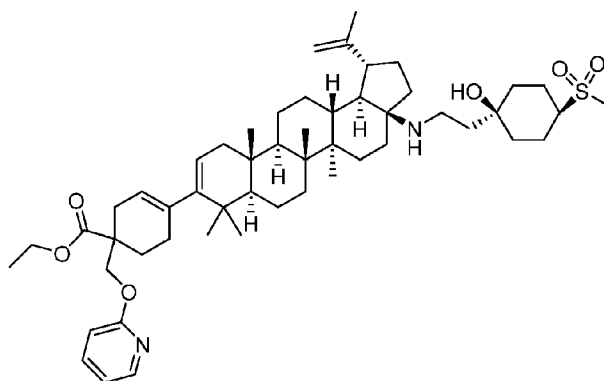


Se disolvió (1r,4r)-1-alil-4-(metilsulfonil)ciclohexanol (2 g, 9,16 mmol) en CH₂Cl₂ (80 ml) y MeOH (16,00 ml) en un matraz de fondo redondo de 500 ml. Se añadió *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (NMO) (1,288 g, 10,99 mmol) y la mezcla se enfrió a -78 °C [Schwartz, C., Raible, J., Mott, K., Dussault, P. H. Org. Lett. 2006, 8, 3199 – 3201]. Se burbujeó ozono (exceso) a través de la mezcla de reacción hasta que la solución se saturó con ozono (se volvió de color azul) y varios minutos posteriormente (tiempo total 25 min). Después, se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción hasta la desaparición del color azul. Después, se añadió sulfuro de dimetilo (6,78 ml, 92 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 70% con metanol al 5%/hexanos al 30→% acetato de etilo al 100% con metanol al 5%; columna de 220 g) para proporcionar 2-((1r,4r)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)acetaldehído (1,58 g, 7,17 mmol, rendimiento del 78%) como un sólido blanco: RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,82 (t, *J*=1,8 Hz, 1H), 2,99 - 2,88 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,67 (d, *J*=1,8 Hz, 2H), 2,20 - 2,10 (m, 2H), 2,06 - 1,98 (m, 2H), 1,74 (dtd, *J*=14,0, 10,6, 3,5 Hz, 2H), 1,61 - 1,50 (m, 2H); RMN-¹³C (101MHz, CLOROFORMO-d) δ 202,4, 70,0, 59,3, 50,3, 38,2, 34,9, 21,1.

Ejemplo A1. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)-1-((piridin-2-iloxi)metil)ciclohex-3-enocarboxílico.



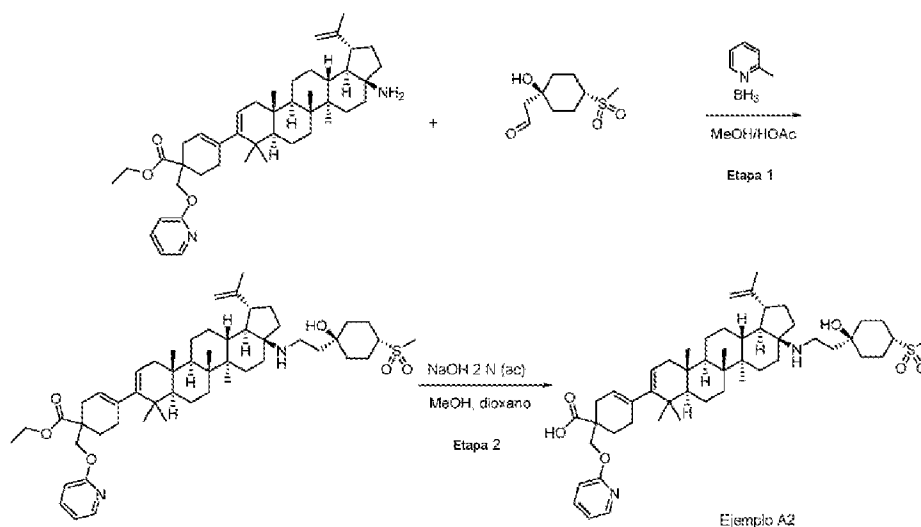
Etapa 1. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)-1-((piridin-2-iloxi)metil)ciclohex-3-enocarboxilato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



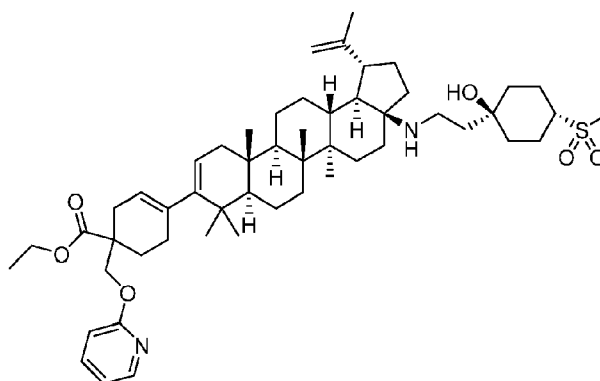
Una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR))-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)-1-((piridin-2-iloxi)metil)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (65 mg, 0,097 mmol), 2-((1s,4s)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)acetaldéhidó (47,1 mg, 0,214 mmol) y complejo de borano-2-picolina (22,86 mg, 0,214 mmol) en MeOH (1 ml) y ácido acético (0,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación que contenía una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (2 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (4 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (10% 9:1 acetona:metanol/90% hexanos → 65% 9:1 acetona:metanol/35% hexanos; columna de 24 g, λ = 220 nm) para proporcionar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR))-3a-((2-((1s,4R)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a] crisen-9-il)-1-((piridin-2-iloxi)metil) ciclohex-3-enocarboxilato (69 mg, rendimiento del 81%) como un sólido incoloro: RMN-¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,15 (dd, J=5,0, 1,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, J=8,5, 6,9, 2,0 Hz, 1H), 6,87 (td, J=6,1, 0,7 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,20 (d, J=6,1 Hz, 1H), 4,75 (d, J=1,5 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,50 - 4,44 (m, 1H), 4,43 - 4,37 (m, 1H), 4,21 - 4,10 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,84 - 2,67 (m, 4H), 2,55 (td, J=10,8, 5,5 Hz, 1H), 2,22 - 0,88 (m, 43H), 1,70 (s, 3H), 1,21 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,87 (s, 3H); LC/MS m/e 873,7 [(M+H)⁺, calculado para C₅₃H₈₁N₂O₆S 873,6], t_R = 4,67 min (Método LCMS 14).

Etapla 2. Se trató una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR))-3a-((2-((1s,4R)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)-1-((piridin-2-iloxi)metil) ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (65 mg, 0,074 mmol) en dioxano (1 ml) y MeOH (0,5 ml) con hidróxido de sodio (0,372 ml, 0,744 mmol, 2M ac.). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 h y luego a 60 °C durante 6 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó parcialmente mediante la adición de HCl 2 N (200 µL). La mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC de fase inversa (Método 1 de HPLC preparativa). El producto (61,7 mg) contenía una impureza (aprox. 6%). El producto se volvió a purificar mediante HPLC de fase inversa (Método 2 de HPLC preparativa). El disolvente orgánico se evaporó en el rotovapor y la mezcla acuosa se liofilizó para proporcionar ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR))-3a-((2-((1s,4R)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)-1-((piridin-2-iloxi)metil) ciclohex-3-enocarboxílico, TFA (48,4 mg, rendimiento del 67%) como un sólido amorfo blanco: RMN-¹H (500 MHz, ácido acético-d₄) δ 8,29 (dd, J=5,3, 1,7 Hz, 1H), 7,90 - 7,82 (mH), 7,13 - 7,08 (m, 1H), 6,99 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,41 (s, 1H), 5,26 (d, J=5,8 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,56 - 4,50 (m, 1H), 4,49 - 4,44 (m, 1H), 3,48 - 3,34 (m, 2H), 3,09 - 2,99 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,89 - 2,79 (m, 1H), 2,72 (d, J=16,0 Hz, 1H), 2,32 - 1,32 (m, 35H), 1,75 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,13 (d, J=7,5 Hz, 2H), 1,09 (s, 3H), 1,02 (d, J=3,7 Hz, 3H), 0,99 (d, J=3,7 Hz, 3H), 0,95 (s, 3H); LC/MS m/e 845,6 [(M+H)⁺, calculado para C₅₁H₇₇N₂O₆S 845,6], t_R = 4,36 min (Método LCMS 14); HPLC (Método analítico de HPLC 1): t_R = 18,86 min; HPLC (Método analítico de HPLC 2): t_R = 20,24 min.

Ejemplo A2. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR))-3a-((2-((1r,4S)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-y1)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)-1-((piridin-2-iloxi)metil) ciclohex-3-enocarboxílico.



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

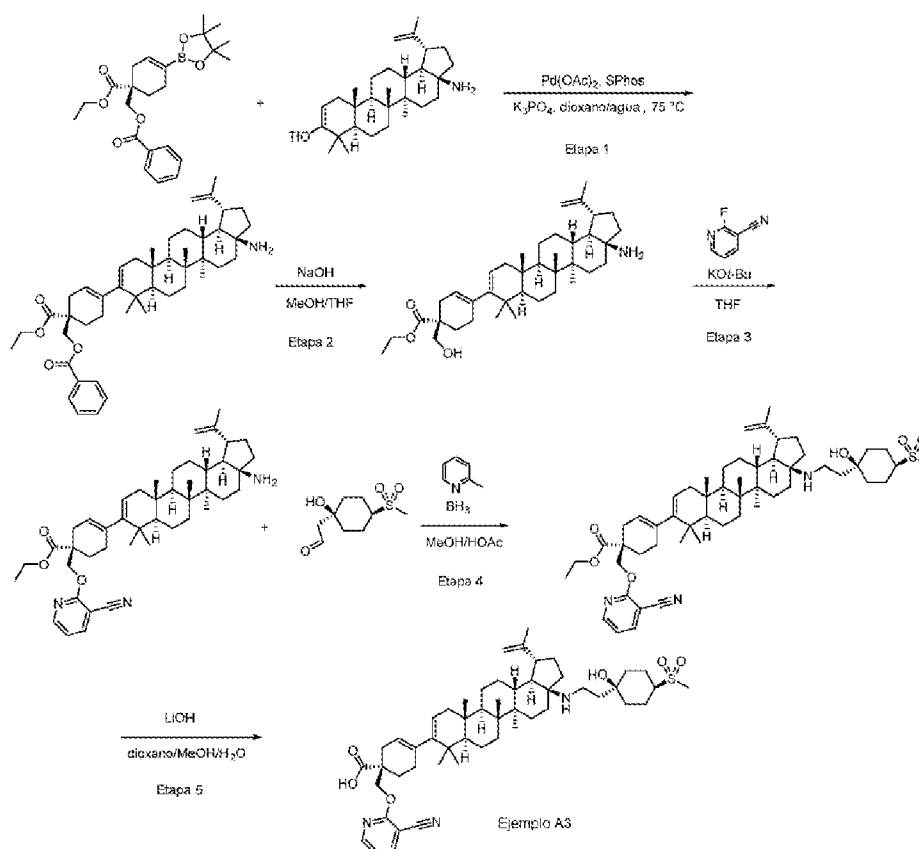


- Una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a]crisen-9-il)-1-((piridin-2-iloxi)metil)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (65 mg, 0,097 mmol), 2-((1r,4r)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)acetaldehído (47,1 mg, 0,214 mmol) y complejo de borano-2-picolina (22,86 mg, 0,214 mmol) en MeOH (1 ml) y ácido acético (0,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción no se ha completado. Luego se añadió 2-((1r,4r)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)acetaldehído adicional (21 mg, 0,097 mmol, 1 eq.) y 1 h después se añadió complejo de borano-2-picolina (10 mg, 0,097 mmol, 1 eq.) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación que contenía una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (2 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (4 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (10% 9:1 acetona:metanol/90% hexanos → 65% 9:1 acetona:metanol/35% hexanos; columna de 24 g, λ = 220 nm) para proporcionar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil) ciclohexil) etil) amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)-1-((piridin-2-iloxi)metil) ciclohex-3-enocarboxilato (42,4 mg, rendimiento del 50%) como una espuma incolora:RMN-¹H (500MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,14 (dd, J=5,0, 1,8 Hz, 1H), 7,61 - 7,54 (1H), 6,87 (ddd, J=7,0, 5,1, 0,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,36 (s a, 1H), 5,20 (d, J=6,0 Hz, 1H), 4,72 (d, J=1,4 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,51 - 4,44 (m, 1H), 4,43 - 4,36 (m, 1H), 4,21 - 4,10 (m, 2H), 2,99 - 2,91 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,83 - 2,76 (m, J=12,1 Hz, 1H), 2,72 - 2,62 (m, 2H), 2,59 - 2,51 (m, 1H), 2,21 - 0,88 (m, 43H), 1,69 (s, 3H), 1,21 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,87 (s, 3H); LC/MS m/e 873,7 [(M+H)⁺, calculado para C₅₃H₈₁N₂O₆S 873,6], t_R = 4,62 min (Método LCMS 14).

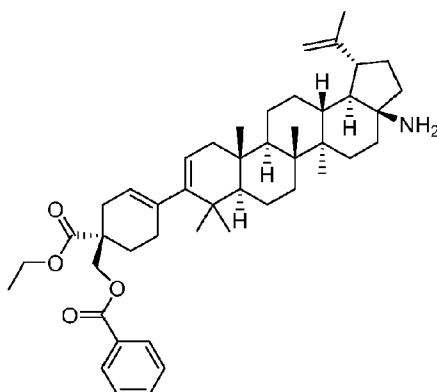
Etapa 2. Se trató una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)-1-((piridin-2-iloxi)metil)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (42 mg, 0,048 mmol) en dioxano (1 mL) y MeOH (0,5 mL) con hidróxido de sodio (0,361 mL, 0,721 mmol, 2 M ac.). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 24 h. Se añadió hidróxido de sodio adicional (0,120 mL, 0,240 mmol, 5 eq, 2 M ac.) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 8 h. La reacción se había completado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó parcialmente mediante la adición de HCl 2 N (400 µl). La mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC de fase inversa (Método 3 de HPLC preparativa). El disolvente orgánico se evaporó en el rotovapor y la mezcla acuosa se liofilizó para proporcionar ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,4S)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)-1-((piridin-2-iloxi)metil)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA (31,3 mg, rendimiento del 67%) como un sólido amorfo blanco. RMN-¹H (500MHz, Ácido acético-d₄) δ 8,30 - 8,25 (m, 1H), 7,85 - 7,78 (m, 1H), 7,10 - 7,04 (m, 1H), 6,95 (dd, J=8,5, 0,6 Hz, 1H), 5,41 (s, 1H), 5,26 (d, J=6,0 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,55 - 4,49 (m, 1H), 4,48 - 4,43 (m, 1H), 3,46 - 3,37 (m, 1H), 3,36 - 3,28 (m, 1H), 3,18 - 3,10 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,91 - 2,81 (m, 1H), 2,71 (d, J=16,3 Hz, 1H), 2,32 - 1,32 (m, 35H), 1,75 (s, 3H), 1,16 - 1,12 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,02 (d, J=3,7 Hz, 3H), 0,99 (d, J=3,2 Hz, 3H), 0,94 (s, 3H); LC/MS m/e 845,6 [(M+H)⁺, calculado para C₅₁H₇₇N₂O₆S 845,6], t_R = 4,33 min (Método LCMS 14); HPLC (Método analítico HPLC 1): t_R = 18,86 min; HPLC (Método analítico HPLC 2): t_R = 20,48 min.

Ejemplo A3. Preparación de ácido (S)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4R)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a]crisen-9-il) ciclohex-3-enocarboxílico.

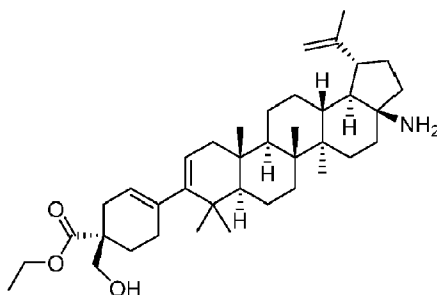


Etapa 1. Preparación de benzoato de ((S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4R)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)-1-(etoxicarbonil)ciclohex-3-en-1-il)metilo.



A un matraz que contenía trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-ilo (1,00 g, 1,79 mmol) se añadió benzoato de (R)-(1-(etoxicarbonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-en-1-il)metilo (1,337 g, 3,23 mmol), fosfato de potasio tribásico (1,52 g, 7,17 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil (S-Phos) (0,055 g, 0,134 mmol) y acetato de paladio(II) (0,020 g, 0,090 mmol). La mezcla se diluyó con 1,4-dioxano (25 ml) y agua (6,25 ml), luego se purgó con N₂ y se calentó a 75 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a ta. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 75 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50% con MeOH al 4% e hidróxido de amonio al 0,8%/hexanos al 50%, acetato de etilo al → 70% con MeOH al 4% e hidróxido de amonio al 0,8%/hexanos al 30%, columna de 120 g) para proporcionar benzoato de ((S)-4-(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)-1-(etoxicarbonil)ciclohex-3-en-1-il) metilo (1,15 g, rendimiento del 92%) como un sólido blancuzco: RMN-¹H (400 MHz (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,06 - 8,00 (m, 2H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 5,38 (sa, 1H), 5,22 (dd, J=6,3, 1,8 Hz, 1H), 4,75 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,62 (dd, J=2,3, 1,3 Hz, 1H), 4,52 - 4,40 (m, 2H), 4,20 (cd, J=7,2, 2,1 Hz, 2H), 2,70 (d, J=18,3 Hz, 1H), 2,56 (td, J=10,9, 5,3 Hz, 1H), 2,35 - 1,95 (m, 6H), 1,91 - 1,81 (m, 1H), 1,78 - 1,13 (m, 20H), 1,71 (s, 3H), 1,24 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); LC/MS m/e 696,7 [M+H]⁺, calculado para C₄₆H₆₅NO₄ 696,5], t_R = 2,60 min (Método LCMS 15).

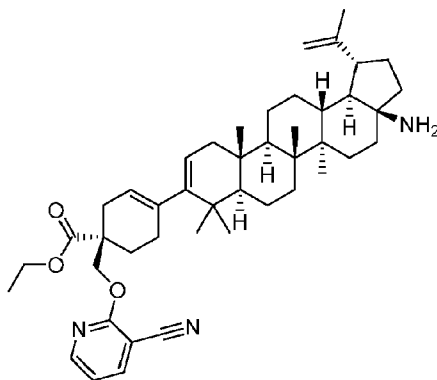
Etapla 2. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a]crisen-9-il)-1-(hidroximetil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-etilo.



A una solución de ((S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(etoxicarbonil)ciclohex-3-en-1-il)benzoato de metilo (1,07 g, 1,537 mmol) en THF (10 mL) y MeOH (1 mL) se añadió hidróxido sódico (1,691 mL, 1,691 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 14 h. El sólido se retiró por filtración. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación que contenía una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml)/agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con metanol al 5 % en acetato de etilo (5 × 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml). El lavado de salmuera se extrajo de nuevo con metanol al 5 % en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(hidroximetil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-etilo (0,535 g, rendimiento del 59 %) en forma de un sólido de color blanco. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,34 (t, J = 3,8 Hz, 1H), 5,20 (dd, J = 6,1, 1,9 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,21 (c, J = 7,0 Hz,

2H), 3,70 (s, 2H), 2,62 - 2,51 (m, 2H), 2,23 - 2,15 (m, 2H), 2,09 - 1,92 (m, 4H), 1,83 - 1,12 (m, 21H), 1,72 (s, 3H), 1,30 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 614,6 [(M+H)⁺, calculado para C₃₉H₆₁NO₃Na 614,5], $t_R = 4,28$ min (Método de LCMS 14).

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

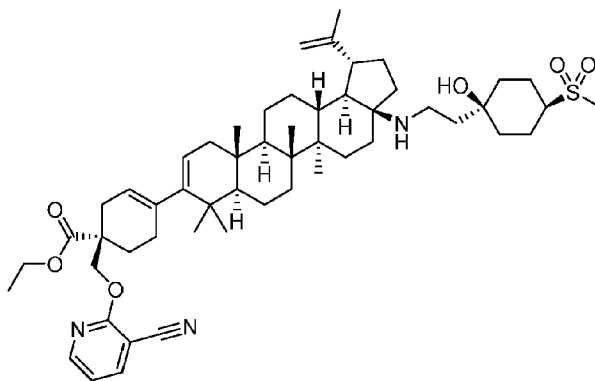


- 10 A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a]crisen-9-il)-1-(hidroximetil)ciclohex-3-enocarboxilato de potasio (495 mg, 0,836 mmol) y 2-fluoronicotinonitrilo (204 mg, 1,673 mmol) en THF (7 mL) y DMF (1 mL) a 0 °C se le añadió *tert*-butoxido de potasio (1,004 mL, 1,004 mmol). El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1,5 h. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación que contenía una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (15 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron.

- 20 El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (50% de una solución de metanol en acetato de etilo al 5%/hexanos al 50% - 100% de una solución de metanol en acetato de etilo al 5%; columna de 40 g) para proporcionar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)ciclohex-3-enocarboxilato de (344 mg, rendimiento del 59%) como un sólido blancuzco:
- 25 RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,34 (dd, $J = 5,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 7,5, 2,0$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 7,5, 5,0$ Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 5,21 (dd, $J = 6,1, 1,6$ Hz, 1H), 4,75 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,62 (dd, $J = 2,1, 1,4$ Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,25 - 4,15 (m, 2H), 2,78 - 2,68 (m, 1H), 2,56 (td, $J = 10,9, 5,1$ Hz, 1H), 2,35 - 1,89 (m, 6H), 1,79 - 1,11 (m, 21H), 1,71 (s, 3H), 1,27 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 694,7 [(M+H)⁺, calculado para C₄₅H₆₄N₃O₃ 694,5], $t_R = 4,52$ min (Método LCMS 14).

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

35



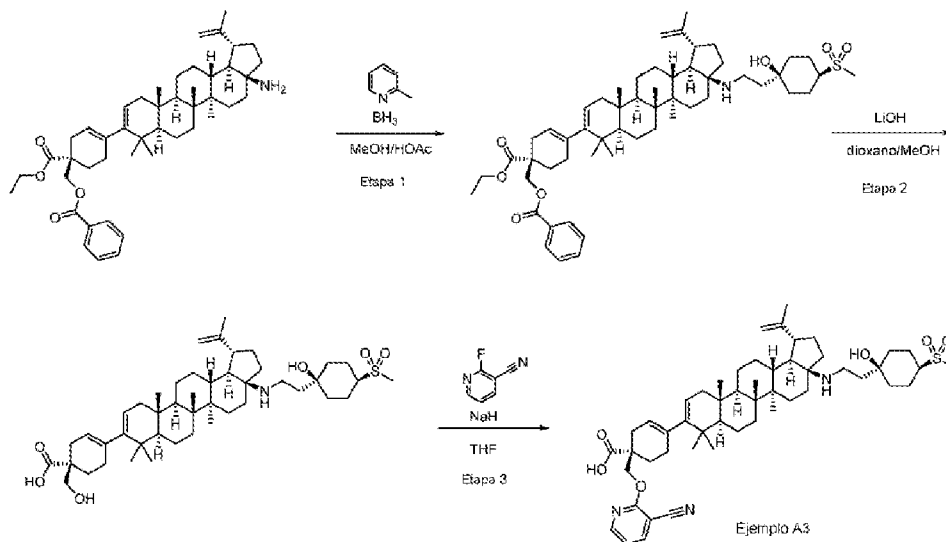
4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1)-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a]crisen-9-il)-1-(((3-cianopiridin-2-

il)oxi)metil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-etilo (150 mg, 0,216 mmol) y 2-((1s,4s)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)acetaldehído (76 mg, 0,346 mmol) se disolvieron en MeOH (1,6 ml) y ácido acético (0,32 ml). Se añadió complejo de borano-2-picolina (37,0 mg, 0,346 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación que contenía solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 ml) y solución de carbonato de sodio (2 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30% de acetato de etilo con 5% de metanol/70% de hexanos → 100% de acetato de etilo con 5% de metanol; columna de 24 g, gradiente de 25 min) para proporcionar 1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato (134,6 mg, 69% de rendimiento) como una espuma blanca: RMN-¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,34 (dd, J=5,0, 2,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, J=7,6, 1,9 Hz, 1H), 6,99 (dd, J=7,5, 5,0 Hz, 1H), 5,37 (s a, 1H), 5,20 (dd, J=6,2, 1,6 Hz, 1H), 4,74 (d, J=1,5 Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,24 - 4,15 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,83 - 2,67 (m, 4H), 2,55 (td, J=10,9, 5,6 Hz, 1H), 2,31 - 0,88 (m, 37H), 1,70 (s, 3H), 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,87 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 898,7 [(M+H)⁺, calculado para C₅₄H₈₀N₃O₆S 898,6], t_R = 4,44 min (Método LCMS 14).

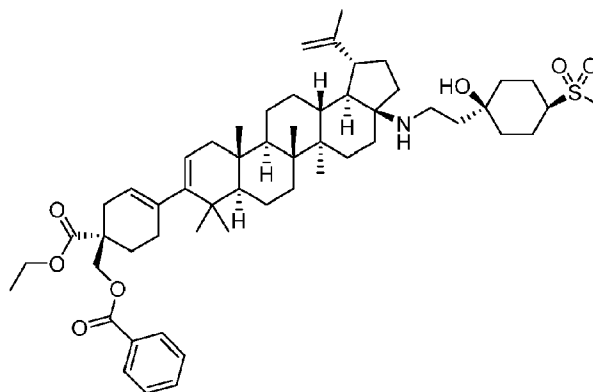
Etapas 5. A una solución de 1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-etilo (123 mg, 0,137 mmol) en dioxano (4 ml) y MeOH (2 ml) se le añadió hidróxido de litio (2 ml, 2,00 mmol, 1 M ac.). La mezcla se calentó a 60 °C durante 12,5 h. Únicamente se detectó una pequeña cantidad de material de partida por LC/MS (Método de LCMS 16). La reacción se detuvo en este punto debido a la hidrólisis competitiva del grupo nitrilo a la amida correspondiente. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó parcialmente mediante la adición de HCl 6 N (250 µl). Luego, la mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC de fase inversa (5 inyecciones) (Método de HPLC preparativa 4). El disolvente orgánico se evaporó en el rotovapor y la mezcla acuosa se liofilizó para proporcionar ácido (S)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA (51,6 mg, rendimiento del 38%) como un sólido amorfo blanco: RMN-¹H (500 MHz, Ácido acético-d₄) δ 8,42 (dd, J=5,1, 1,9 Hz, 1H), 8,05 (dd, J=7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,11 (dd, J=7,6, 5,1 Hz, 1H), 5,43 (s, 1H), 5,27 (d, J=4,7 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,68 - 4,61 (m, 2H), 3,47 - 3,33 (m, 2H), 3,08 - 2,99 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,90 - 2,81 (m, 1H), 2,74 (d, J=15,6 Hz, 1H), 2,38 - 1,13 (m, 37H), 1,75 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 870,6 [(M+H)⁺, calculado para C₅₂H₇₆N₃O₆S 870,5], t_R = 1,31 min (Método LCMS 16); HPLC (Método analítico de HPLC 3): t_R = 12,19 min; HPLC (Método analítico de HPLC 4): t_R = 11,64 min.

Ruta alternativa para la preparación del Ejemplo A3

Preparación de ácido (S)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico.

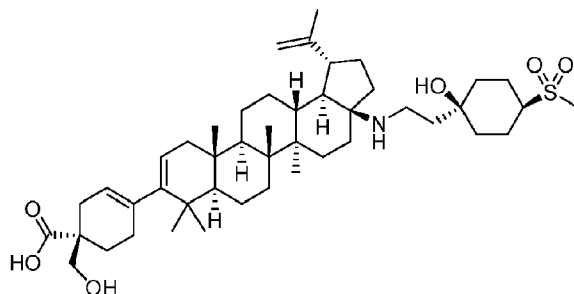


Etapa 1. Preparación de benzoato de ((S)-1-(etoxicarbonil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-en-1-il)metilo.



Se disolvieron benzoato de ((S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(etoxicarbonil)ciclohex-3-en-1-il)metilo (7,63 g, 10,96 mmol) y 2-((1s,4s)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)acetaldehído (3,86 g, 17,54 mmol) en MeOH (30 ml) y ácido acético (6 ml). Se añadió complejo de borano-2-picolina (1,876 g, 17,54 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación que contenía solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y solución de carbonato de sodio (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (7 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30% con metanol al 5%/hexanos al 70% acetato de etilo al → 100% con metanol al 5%; columna de 330 g, gradiente de 30 min) para proporcionar benzoato de ((S)-1-(etoxicarbonil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il) ciclohex-3-en-1-il)metilo (8,81 g, rendimiento del 89%) como un sólido blanco: RMN-¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,06 - 8,00 (m, 2H), 7,61 - 7,54 (mH), 7,50 - 7,42 (2H), 5,37 (5,37H) s a, 1H), 5,21 (dd, J=6,2, 1,6 Hz, 1H), 4,75 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,47 - 4,41 (m, 2H), 4,24 - 4,16 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,83 - 2,65 (m, 4H), 2,55 (td, J=10,9, 5,6 Hz, 1H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 2,20 - 1,03 (m, 36H), 1,70 (s, 3H), 1,24 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,99 - 0,87 (m, 12H); LC/MS (ESI) m/e 900,4 [(M+H)⁺, calculado para C₅₅H₈₂NO₇S 900,6], t_R = 4,55 min (Método LCMS 14).

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



A una solución de benzoato de ((S)-1-(etoxicarbonil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-en-1-il)metilo (8,00 g, 8,89 mmol) en 1,4-dioxano (160 mL) y metanol (80 mL) en un recipiente a presión se le añadió hidróxido de litio (89 mL, 89 mmol). El recipiente se selló y la mezcla se calentó a 65 °C (temperatura interna) durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó parcialmente mediante la adición de HCl 4 N (15,5 mL, 7 eq.). A continuación, la mezcla se concentró. El producto en bruto se recogió en dioxano (40

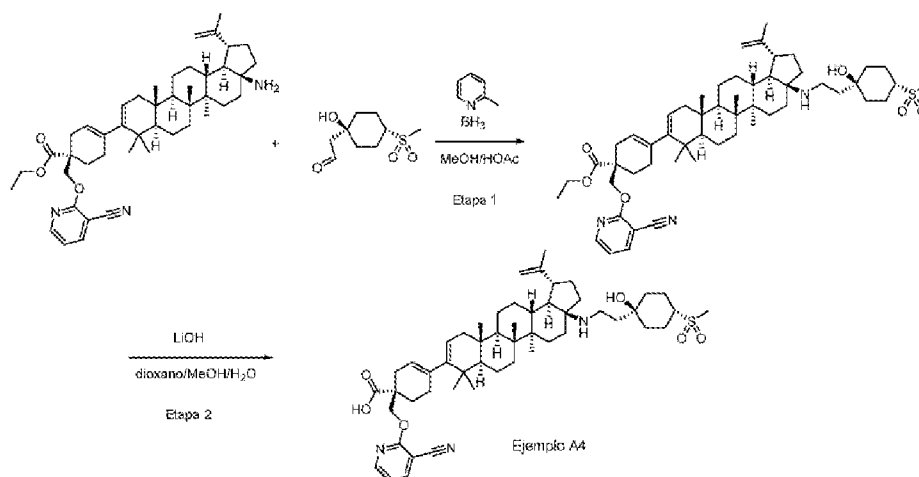
ml)/metanol (20 ml)/agua (5 ml) y se acidificó mediante la adición de TFA (gota a gota hasta acidez). La suspensión se convirtió en una solución. La solución contenía parte de materia sólida suspendida. Se pasó a través de un lecho corto de arena seguido de filtración a través de un filtro de jeringa. Después, el producto se purificó por MPLC de fase inversa en una columna C18 Redi Sep Gold (150 g) en Biotage (Procedimiento de MPLC preparativa 1, 6 inyecciones).

5 El disolvente orgánico se evaporó en el evaporador rotatorio y la mezcla acuosa se liofilizó para proporcionar ácido (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(hidroximetil)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA (6,57 g, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color blanco amorfo. Después, el producto se secó adicionalmente al vacío en un desecador de vacío con Dryrite. RMN-¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,54 (s a, 1H), 8,02 (s a, 1H), 5,34 (s a, 1H), 5,23 - 5,16 (m, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,22 (d, J = 3,1 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,83 - 2,68 (m, 2H), 2,59 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 2,47 - 2,34 (m, 1H), 2,26 - 1,06 (m, 36H), 1,71 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 768,4 [(M+H)⁺, calculado para C₄₆H₇₄NO₆S 768,5], t_R = 3,85 min. (Método de LCMS 14).

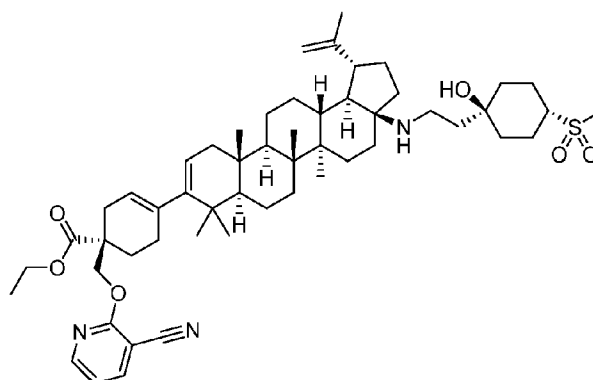
15 Etapa 3. A una solución de ácido (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(hidroximetil)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA (5,92 g, 6,71 mmol) en THF (80 ml) a 0 °C se le añadió hidruro sódico (2,147 g, 53,7 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió 2-fluoronicotinonitrilo (3,28 g, 26,8 mmol) en THF (10 ml) mediante una cánula. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La reacción se inactivó mediante la adición de ácido acético (3,84 ml, 67,1 mmol, 10 equiv.). La solución se inyectó directamente en una columna y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 5 % en CH₂Cl₂ para eluir el material de alto R_f y después metanol al 12 % en CH₂Cl₂ para eluir el producto. Se obtuvieron 6,70 g de producto. Después, el producto se purificó adicionalmente por MPLC de fase inversa en una columna C18 Redi Sep Gold (150 g) en Biotage (Procedimiento de MPLC preparativa 2, 5 inyecciones). El disolvente orgánico se evaporó en el evaporador rotatorio y la mezcla acuosa se liofilizó para proporcionar ácido (S)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA (5,06 g, 5,14 mmol) en forma de un sólido de color blanco amorfo.

Después, el producto (sal de TFA) se disolvió en MeCN/H₂O (60/40) y se pasó lentamente a través de una forma de cloruro de resina de intercambio iónico AG 1-x2 (Bio-Rad malla 100-200 cat. n° 140-1241, prelavado con 90 % de acetonitrilo/10 % de agua). Se usaron 140 gramos de resina. Las fracciones que contenían producto se combinaron y el disolvente orgánico se retiró en el rotovapor y el agua se congeló y se colocó en el liofilizador para proporcionar ácido (S)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ácido ciclohex-3-enocarboxílico, HCl (4,26 g, rendimiento del 66%) como sólido amorfo blanco: RMN-¹H (500 MHz, Ácido acético-d₄) δ 8,42 (dd, J=5,1, 1,9 Hz, 1H), 8,05 (dd, J=7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,11 (dd, J=7,6, 5,1 Hz, 1H), 5,43 (s a, 1H), 5,27 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,69 - 4,60 (m, 2H), 3,45 - 3,33 (m, 2H), 3,13 (td, J=10,8, 5,1 Hz, 1H), 3,08 - 3,00 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,74 (d, J=15,1 Hz, 1H), 2,61 - 2,53 (m, 1H), 2,38 - 1,13 (m, 36H), 1,76 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 870,3 [(M+H)⁺, calculado para C₅₂H₇₆N₃O₆S 870,5], t_R = 4,56 min (Método LCMS 14); HPLC (Método HPLC 3): t_R = 13,13 min; HPLC (Método HPLC 4): t_R = 12,46 min.

Ejemplo A4. Preparación de ácido (S)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico.



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



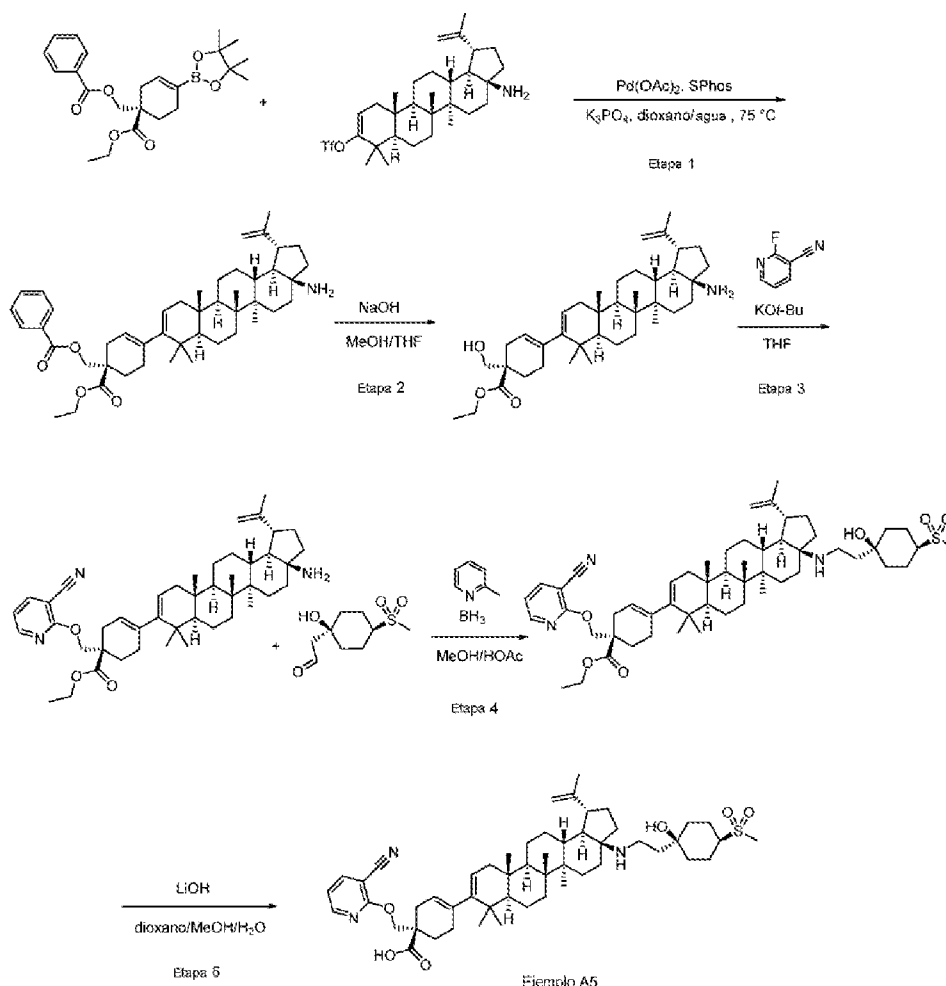
4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a]crisen-9-il)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-etilo (150 mg, 0,216 mmol) y 2-((1r,4r)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)acetaldehído (76 mg, 0,346 mmol) se disolvieron en MeOH (1,6 ml) y ácido acético (0,32 ml). Se añadió complejo de borano-2-picolina (37,0 mg, 0,346 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación que contenía una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30% con metanol al 5%/hexanos al 70% acetato de etilo al → 100% con metanol al 5%; columna de 24 g) para proporcionar (S)-etil 1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo)ciclohex-3-enocarboxilato (131 mg, rendimiento 68 %) como una espuma blanca: RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,33 (dd, J=5,0, 2,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, J=7,5, 2,0 Hz, 1H), 6,98 (dd, J=7,4, 5,1 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,20 (d, J=4,5 Hz, 1H), 4,72 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,24 - 4,15 (m, 2H), 2,99 - 2,89 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,83 - 2,61 (m, 3H), 2,55 (td, J=10,8, 5,5 Hz, 1H), 2,31 - 1,02 (m, 37H), 1,69 (s, 3H), 1,27 (q, J=7,2 Hz, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 6H), 0,92 (s, 3H), 0,87 (s, 3H); LC/MS m/e 898,7 [(M+H)⁺, calculado para C₅₄H₇₉N₃O₆S 898,6], t_R = 4,44 min (Método LCMS 14).

Etapa 2. A una solución de 1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-etilo (131 mg, 0,146 mmol) en dioxano (4 ml) y MeOH (2 ml) se le añadió hidróxido de litio (2 ml, 2,00 mmol, 1 M ac.). La mezcla se calentó a 60 °C durante 10,5 h. Únicamente se detectó una pequeña cantidad de material de partida por LC/MS (Método de LCMS 16). La reacción se detuvo en este punto. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó parcialmente mediante la adición de HCl 6 N (250 µl). Luego, la mezcla se filtró

a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC de fase inversa (5 inyecciones) (Método de HPLC preparativa 4). El disolvente orgánico se evaporó en el rotovapor y la mezcla acuosa se liofilizó para proporcionar ácido (S)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,4S)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-

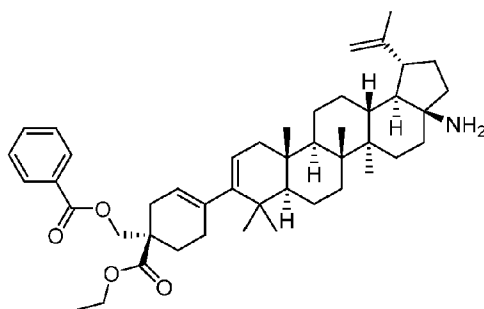
- 5 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) ciclohex-3-enocarboxílico, TFA (69 mg, rendimiento del 48%) como un sólido amorfo blanco: RMN-¹H (400 MHz, ácido acético-d₄) δ 8,43 (dd, J=5,0, 2,0 Hz, 1H), 8,06 (dd, J=7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, J=7,5, 5,3 Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,27 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,69 - 4,61 (m, 2H), 3,43 - 3,29 (m, 2H), 3,20 - 3,10 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,91 - 2,81 (m, J=9,0 Hz, 1H), 2,74 (d, J=17,6 Hz, 1H), 2,40 - 1,33 (m, 37H), 1,76 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 870,7 [(M+H)⁺, calculado para C₅₂H₇₅N₃O₆S 870,5], t_R = 2,37 min (Método LCMS 15); HPLC (Método analítico de HPLC 3): t_R = 16,00 min; HPLC (Método analítico de HPLC 4): t_R = 13,90 min.

- 15 Ejemplo A5. Preparación de ácido (R)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4R)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) ciclohex-3-enocarboxílico.



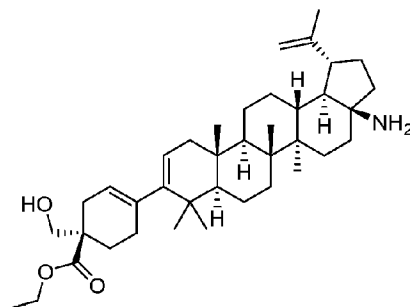
20

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



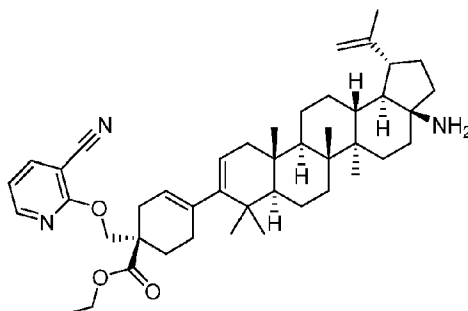
A un matraz que contenía trifluorometanosulfonato de ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(etoxicarbonil)ciclohex-3-en-1-il)metilo (2,94 g, 7,10 mmol), fosfato de potasio tribásico (3,35 g, 15,78 mmol), 2-diclorohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil (S-Phos) (0,121, 0,296 mmol) y acetato de paladio(II) (0,044 g, 0,197 mmol). La mezcla se diluyó con 1,4-dioxano (60 ml) y agua (15 ml) y se purgó con N₂ y se calentó a 75 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a ta. La mezcla se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50% con MeOH al 4% e hidróxido de amonio al 0,8%/hexanos al 50%, acetato de etilo al → 70% con MeOH al 4% e hidróxido de amonio al 0,8%/hexanos al 30%, columna de 220 g) para proporcionar benzoato de ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(etoxicarbonil)ciclohex-3-en-1-il)metilo (2,47 g, rendimiento del 90%) como un sólido blancuzco: RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,05 - 8,00 (m, 2H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,45 (t, J=7,7 Hz, 2H), 5,38 (s a, 1H), 5,25 - 5,19 (m, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,46 (q, J=10,8 Hz, 2H), 4,19 (q, J=7,0 Hz, 2H), 2,74 - 2,66 (m, 1H), 2,56 (td, J=10,9, 5,1 Hz, 1H), 2,29 - 1,96 (m, 6H), 1,87 (dt, J=12,9, 6,2 Hz, 1H), 1,78 - 1,11 (m, 20H), 1,71 (s, 3H), 1,24 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,98 (s a, 3H), 0,97 (s a, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); LC/MS m/e 696,7 [(M+H)⁺, calculado para C₄₆H₆₅NO₄ 696,5], t_R = 2,55 min (Método LCMS 15).

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



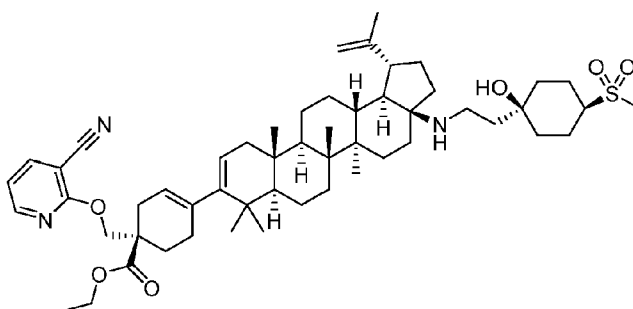
A una solución de benzoato de ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(etoxicarbonil)ciclohex-3-en-1-il)metilo (1,20 g, 1,724 mmol en THF (10 ml) y MeOH (1 ml) se le añadió hidróxido sódico (1,897 ml, 1,897 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 14 h. El sólido se retiró por filtración. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación que contenía una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml)/agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con metanol al 5 % en acetato de etilo (5 × 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml). El lavado de salmuera se extrajo de nuevo con metanol al 5 % en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(hidroximetil)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-etilo (450 mg, rendimiento del 44 %) en forma de un sólido de color blanco. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa. RMN-¹H (4,0 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,34 (s a, 1H), 5,20 (dd, J = 6,0, 1,8 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,20 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,62 - 2,51 (m, 2H), 2,21 - 2,14 (m, 2H), 2,10 - 1,94 (m, 4H), 1,82 - 1,12 (m, 21H), 1,71 (s, 3H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 614,6 [(M+H)⁺, calculado para C₃₉H₆₁NO₃Na 614,5], t_R = 4,27 min (Método de LCMS 14).

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



A una solución de (R)-etilo 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)-1-(hidroximetil) ciclohex-3-enocarboxilato de (412 mg, 0,696 mmol) y 2-fluoronicotinonitrilo (170 mg, 1,392 mmol) en THF (7 mL) y DMF (1 mL) a 0 °C se le añadió terc-butoxido de potasio (0,835 mL, 0,835 mmol). El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1,5 h. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación que contenía una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (15 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 × 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (50% de una solución de metanol en acetato de etilo al 5% → 100% de una solución de metanol en acetato de etilo al 5%; columna de 40 g) para proporcionar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a]crisen-9-il)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)ciclohex-3-enocarboxilato (365 mg, 0,526 mmol, rendimiento del 76%) como un sólido blancuzco: RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,34 (dd, J=5,0, 2,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, J=7,4, 1,9 Hz, 1H), 6,99 (dd, J=7,5, 5,0 Hz, 1H), 5,38 (s a., 1H), 5,21 (dd, J=6,3, 1,8 Hz, 1H), 4,74 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,62 (dd, J=2,1, 1,4 Hz, 1H), 4,60 - 4,52 (m, 2H), 4,19 (cd, J=7,1, 2,5 Hz, 2H), 2,73 (d, J=17,1 Hz, 1H), 2,56 (td, J=10,9, 5,4 Hz, 1H), 1,78 - 1,13 (m, 21H), 2,27 - 1,87 (m, 6H), 1,71 (s, 3H), 1,26 (t, J=6,8 Hz, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 694,7 [(M+H)⁺, calculado para C₄₅H₆₄N₃O₃ 694,5], t_R = 4,51 min (Método LCMS 14).

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

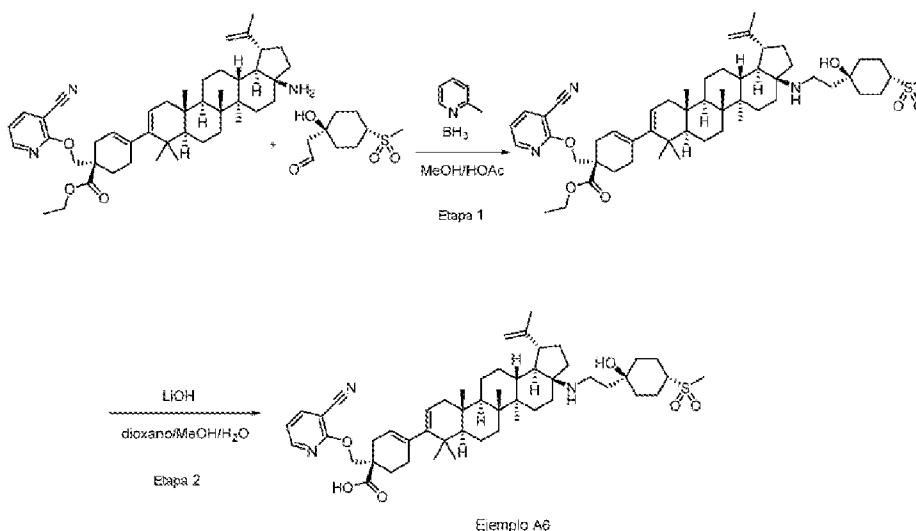


Se disolvieron 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-etilo (150 mg, 0,216 mmol) y 2-((1s,4s)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)acetaldehído (76 mg, 0,346 mmol) en MeOH (1,4 ml) y ácido acético (0,28 ml). Se añadió complejo de borano-2-picolina (37,0 mg, 0,346 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación que contenía solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 ml) y solución de carbonato de sodio (2 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30% de acetato de etilo con 5% de metanol/70% de hexanos → 100% de acetato de etilo con 5% de metanol; columna de 24 g, gradiente de 25 min) para proporcionar para proporcionar (R)-etil 1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-etilo.

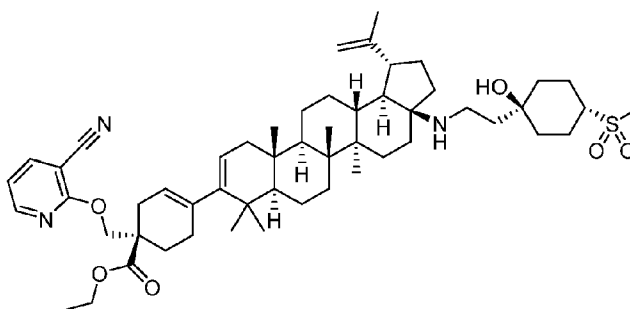
5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato (130 mg, rendimiento del 67 %) como una espuma blanca: RMN-¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,34 (dd, $J=5,0$, 2,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, $J=7,5$, 2,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, $J=7,5$, 5,0 Hz, 1H), 5,38 (s a, 1H), 5,23 - 5,19 (m, 1H), 4,75 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,59 - 4,52 (m, 2H), 4,19 (dt, $J=10,8$, 7,2, 3,8 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,83 - 2,70 (m, 4H), 2,55 (td, $J=10,9$, 5,6 Hz, 1H), 2,28 - 0,89 (m, 37H), 1,70 (s, 3H), 1,26 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,87 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 898,7 [(M+H)⁺, calculado para C₅₄H₈₀N₃O₆S 898,6], t_R = 4,43 min (Método LCMS 14).

Etapa 5. A una solución de 1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-etilo (124 mg, 0,138 mmol) en dioxano (4 ml) y MeOH (2 ml) se le añadió hidróxido de litio (2 ml, 2,00 mmol, 1 M ac.). La mezcla se calentó a 60 °C durante 10 h. Se detectó parte del material de partida por LC/MS (Método LCMS 16) junto con la formación de un subproducto de amida debido a la hidrólisis del nitrilo. La reacción se detuvo en este punto. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó parcialmente mediante la adición de HCl 6 N (250 μ l). Luego, la mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC de fase inversa (5 inyecciones) (Método de HPLC preparativa 4). El disolvente orgánico se evaporó en el rotovapor y la mezcla acuosa se liofilizó para proporcionar ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)-1-((piridin-2-iloxi)metil) ciclohex-3-enocarboxílico, TFA (48,1 mg, rendimiento del 34%) como un sólido amorfo blanco: RMN-¹H (500 MHz, ácido acético-d₄) δ 8,42 (dd, $J=5,1$, 1,9 Hz, 1H), 8,05 - 7,82 (mH), 7,6 - 7,08 (m, 1H), 7,11 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 5,43 (s a, 1H), 5,27 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,68 - 4,59 (m, 1H), 3,46 - 3,33 (m, 1H), 3,48 - 3,34 (m, 2H), 3,09 - 2,99 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,89 - 2,81 (m, 1H), 2,74 (d, $J=16,5$ Hz, 1H), 2,34 - 1,13 (m, 37H), 1,75 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,09 (d, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,02 (s, 3H), 1,00 (d, $J=3,7$ Hz, 3H), 0,95 (d, $J=3,7$ Hz, 3H), 0,95 (s, 3H); ESI/MS m/e 845,6 [(M+H)⁺, calculado para C₅₂H₇₆N₂O₆S 845,6], t_R = 1,24 min (Método LCMS 16); HPLC (Método analítico de HPLC 3): t_R = 12,24 min; HPLC (Método analítico de HPLC 4): t_R = 11,77 min.

Ejemplo A6. Preparación de ácido (R)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il) ciclohex-3-enocarboxílico.



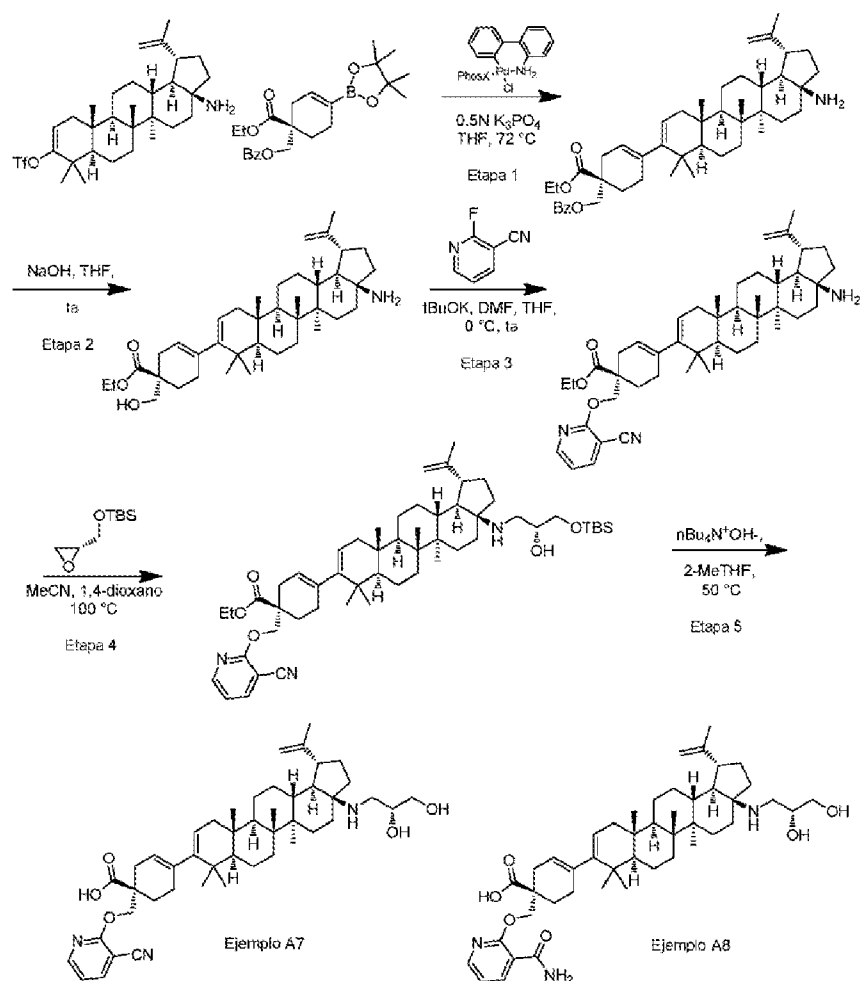
Etapa 1. Preparación de 1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)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



Se disolvieron 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-etilo (150 mg, 0,216 mmol) y 2-((1r,4r)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)acetaldehído (76 mg, 0,346 mmol) en MeOH (1,6 ml) y ácido acético (0,32 ml). Se añadió complejo de borano-2-picolina (37,0 mg, 0,346 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación que contenía una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (30 % acetato de etilo con 5 % metanol/70 % hexanos → 100 % acetato de etilo con 5 % metanol; columna de 24 g) para proporcionar 1-(((3 -cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-etilo (131 mg, rendimiento del 68%) como una espuma blanca: RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,33 (dd, J=5,1, 1,9 Hz, 1H), 7,87 (dd, J=7,4, 1,9 Hz, 1H), 6,98 (dd, J=7,4, 5,1 Hz, 1H), 5,37 (s a, 1H), 5,22 - 5,17 (m, 1H), 4,71 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,61 - 4,51 (m, 3H), 4,23 - 4,14 (m, 2H), 2,99 - 2,90 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,82 - 2,61 (m, 3H), 2,54 (td, J=10,8, 5,5 Hz, 1H), 2,23 - 1,02 (m, 37H), 1,68 (s, 3H), 1,26 (q, J=7,3 Hz, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,86 (s, 3H); LC/MS m/e 898,7 [(M+H)⁺, calculado para C₅₄H₇₉N₃O₆S 898,6], t_R = 4,43 min (Método LCMS 14).

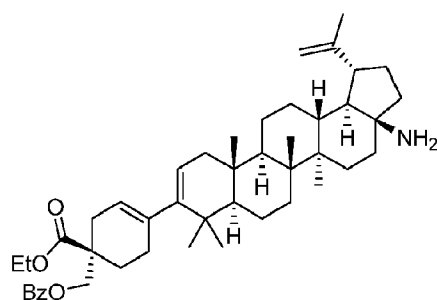
Etapa 2. A una solución de 1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-etilo (107 mg, 0,119 mmol) en dioxano (4 ml) y MeOH (2 ml) se le añadió hidróxido de litio (2 ml, 2,00 mmol, 1 M ac.). La mezcla se calentó a 60 °C durante 10,5 h. Únicamente se detectó una pequeña cantidad de material de partida por LC/MS (Método de LCMS 16). La reacción se detuvo en este punto. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó parcialmente mediante la adición de HCl 6 N (250 µl). Luego, la mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC de fase inversa (5 inyecciones) (Método de HPLC preparativa 4). El disolvente orgánico se evaporó en el rotovapor y la mezcla acuosa se liofilizó para proporcionar ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-hidroxi-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)-1-(piridin-2-iloxi)metil ciclohex-3-enocarboxílico, TFA (58 mg, rendimiento del 49%) como un sólido amorfo blanco: RMN-¹H (400MHz, Ácido acético-d₄) δ 8,43 (dd, J=5,1, 1,9 Hz, 1H), 8,06 (dd, J=7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,12 (dd, J=7,5, 5,0 Hz, 1H), 5,44 (s a, 1H), 5,27 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,69 - 4,60 (m, 2H), 3,43 - 3,29 (m, 2H), 3,20 - 3,09 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,91 - 2,81 (m, 1H), 2,75 (d, J=15,3 Hz, 1H), 2,32 - 1,33 (m, 37H), 1,76 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 870,6 [(M+H)⁺, calculado para C₅₂H₇₅N₃O₆S 870,5], t_R = 2,30 min (Método de LCMS 15); HPLC (Método analítico de HPLC 3): t_R = 14,96 min; HPLC (Método analítico de HPLC 4): t_R = 14,64 min.

Ejemplo A7 y Ejemplo A8. Preparación de ácido (R)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-dihidroxiopropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA (Ejemplo A7) y ácido (R)-1-(((3-carbamoilpiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-dihidroxiopropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico (Ejemplo A8).



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

5



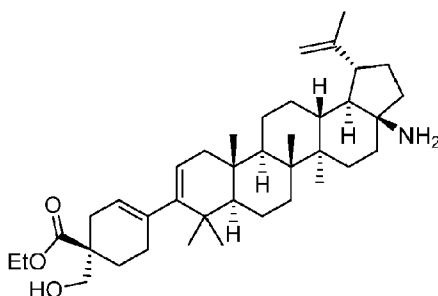
En un matraz de presión media de 150 ml se combinaron trifluorometanosulfonato de ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo (1,5 g, 2,69 mmol), benzoato de (R)-1-(etoxicarbonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-en-1-il)metilo (1,259 g, 3,04 mmol) y precatalizador de Buchwald (0,127 g, 0,161 mmol) en THF (25 ml). A la mezcla de reacción se le añadió una solución de K_3PO_4 acuoso 0,5 M (13,45 ml, 6,72 mmol). La solución de color pardo resultante se roció con $N_2(g)$, se agitó a 72 °C durante una noche. Después de 16 h, la reacción se dejó enfriar a ta, se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con K_3PO_4 1,5 M (50 ml). La capa acuosa se extrajo con 2 x 50 ml de EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar una espuma de color gris. El material en bruto se disolvió en DCM y se cargó sobre una columna de gel de sílice (SiO_2 cartucho de 80 g Isco, eluido con 0 % de B a 50 % de B en 4 volúmenes de columna, y mantenimiento en el 50 % de B hasta que todo el producto se eluyó, disolvente A= DCM, disolvente B = DCM:MeOH 90:10) y se secó al vacío para dar benzoato de ((R)-4-

15

20

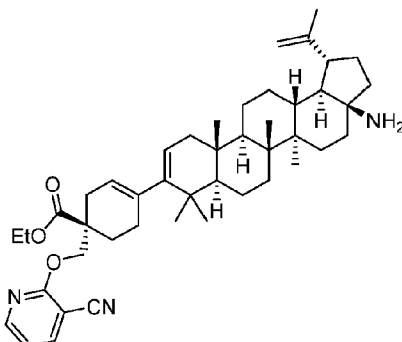
((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(etoxicarbonil)ciclohex-3-en-1-il)metilo (1,8 g, 2,59 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color marrón. LCMS: m/z 696,6 (M+H⁺), tiempo de retención 1,589 min (Método de LCMS 16). RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,06 - 7,96 (m, 2H), 7,63 - 7,53 (m, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 5,36 (s a, 1H), 5,20 (dd, J = 6,1, 1,7 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,44 (c, J = 10,8 Hz, 2H), 4,18 (cd, J = 7,1, 1,0 Hz, 2H), 2,77 - 2,64 (m, 1H), 2,55 (td, J = 10,9, 5,3 Hz, 1H), 2,26 - 2,13 (m, 3H), 2,08 (td, J = 12,7, 5,7 Hz, 2H), 2,00 (dd, J = 17,0, 6,5 Hz, 1H), 1,85 (dt, J = 13,1, 6,4 Hz, 1H), 1,78 - 1,71 (m, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,67 - 1,56 (m, 6H), 1,55 - 1,49 (m, 4H), 1,48 - 1,38 (m, 6H), 1,37 - 1,26 (m, 3H), 1,24 - 1,19 (m, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,96 (s a, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

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



A una solución de ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(etoxicarbonil)ciclohex-3-en-1-il)benzoato de metilo (0,692 g, 0,994 mmol) en THF (10 mL) y MeOH (1 mL) se añadió hidróxido sódico (0,994 mL, 0,994 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta. Después de 3 h, la reacción se concentró hasta sequedad y el material se disolvió en DCM:MeOH y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, cartucho de 40 g Isco, eluido con 95:5 DCM:MeOH) y se secó *al vacío* para dar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(hidroximetil)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-etilo (427 mg, 0,721 mmol, rendimiento del 72,6 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS: m/z 592,5 (M+H⁺), tiempo de retención 1,705 min (Método de LCMS 16). RMN-¹H (400MHz, 1:1 CDCl₃: METANOL-d₄) δ 5,30 (s a, 1H), 5,14 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,72 (s a, 1H), 4,60 (s a, 1H), 4,22 - 4,00 (m, 2H), 3,74 - 3,53 (m, 2H), 2,60 - 2,42 (m, 2H), 2,13 (s a, 2H), 2,06 - 1,87 (m, 4H), 1,78 - 1,70 (m, 1H), 1,67 (s a, 5H), 1,63 - 1,51 (m, 6H), 1,43 (s a, 7H), 1,32 (s a, 1H), 1,24 (t, J=7,0 Hz, 4H), 1,06 (s a, 4H), 0,97 (s a, 3H), 0,92 (s a, 3H), 0,90 (s a, 3H), 0,85 (s a, 3H).

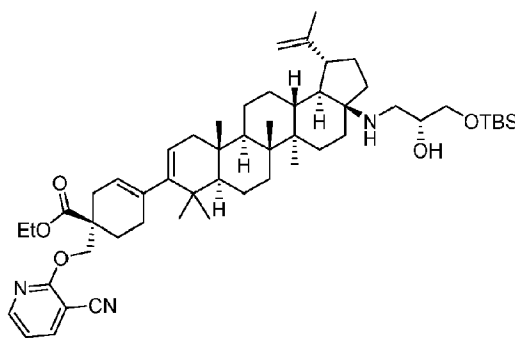
Etapla 3. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-etilo.



Se combinaron 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)-1-(hidroximetil)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-etilo (420 mg, 0,710 mmol) y 3-ciano-2-fluoropiridina (130 mg, 1,064 mmol) en DMF (3 mL) y THF (3 mL) se enfriaron hasta 0 °C. La suspensión amarilla se trató con una solución de terc-butoxido de potasio (0,781 mL, 0,781 mmol) en THF. La reacción se volvió casi totalmente homogénea; el baño frío se retiró y la reacción se agitó hasta ta. Después de 3,5 h, aún quedaba una pequeña cantidad de material de partida; por lo tanto, a la

reacción se le añadió más cantidad de 3-ciano-2-fluoropiridina (43,3 mg, 0,355 mmol) y terc-butoxido potásico (0,142 ml, 0,142 mmol) y se agitó a TA durante 1 h más. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con 25 ml de HCl 0,5 N. La capa acuosa se extrajo con 2 x 50 ml de EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar una pasta de color marrón. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, cartucho de 40 g Isco, eluido con DCM:MeOH 95:%) y se secó al vacío para dar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-etilo (426 mg, 0,614 mmol, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color marrón claro. LCMS: m/z 694,9 (M+H⁺), tiempo de retención 1,517 min (Método de LCMS 16).

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



A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-etilo (48,5 mg, 0,070 mmol) en acetonitrilo (0,5 mL) y 1,4-dioxano (0,5 mL) se añadió terc-butildimetilsilil(R)-(-)-glicidil éter (0,094 mL, 0,489 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. Después de 19 h, la reacción se dejó enfriar a TA y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa usando el método de HPLC preparativa 8 y se secó al vacío para dar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-hidroxi)propil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-etilo (TFA) (22,8 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 32,7, rendimiento del 53,5% basado en el material de partida recuperado) y el material de partida recuperado (21,9 mg), ambos como un sólido de vidrio transparente. LCMS: m/z 882,4 (M+H⁺), tiempo de retención 1,849 min (Método de LCMS 16).

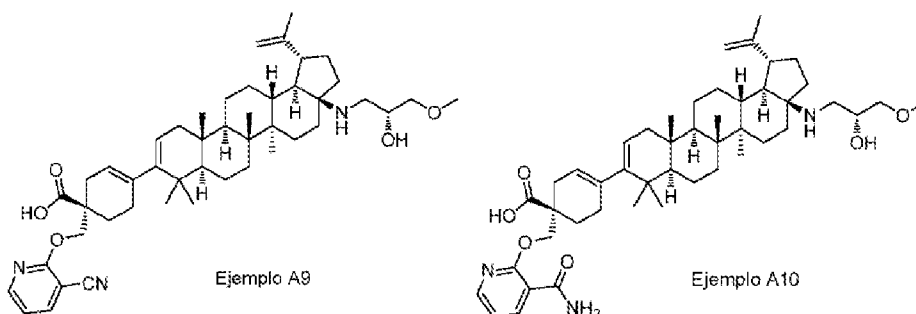
Etapa 5. A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-hidroxi)propil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-etilo, TFA (22,8 mg, 0,023 mmol) en 2-Me-THF (1 mL) y H₂O (0,3 mL) se le añadió una solución de hidróxido de tetrabutilamonio (0,105 mL, 0,160 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 4 h pero LC/MS no mostró reacción. A continuación, la reacción se agitó a 50 °C. Después de 14 h, la LC/MS mostró que quedaba aproximadamente el 60% del material de partida; por lo tanto, la mezcla se agitó a 50 °C durante otra noche. Después de 40 h, la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando el procedimiento 8 de HPLC preparativa y las fracciones de producto se secaron al vacío para dar dos productos, ambos en forma de sólidos vítreos.

El Ejemplo A8 fue el primero de los dos productos aislados en eluirse de la columna de HPLC preparativa: ácido (R)-1-(((3-carbamoyl)piridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-dihidroxi)propil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA (4,0 mg, 4,36 µmol, rendimiento del 19,04 %). LCMS: m/z 758,7 (M+H⁺), tiempo de retención 1,219 min (Método de LCMS 16). RMN-¹H (400MHz, 1:1 CDCl₃:METANOL-d₄) δ 8,47 - 8,36 (m, 1H), 8,25 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=7,6, 4,9 Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,19 (d, J=4,9 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,06 - 3,90 (m, 1H), 3,66 (d, J=4,2 Hz, 2H), 3,23 - 3,11 (m, 1H), 3,03 - 2,92 (m, 1H), 2,80 - 2,61 (m, 2H), 2,48 - 1,90 (m, 10H), 1,84 (d, J=6,6 Hz, 1H), 1,71 (s, 4H), 1,69 - 1,21 (m, 15H), 1,15 (d, J=12,7 Hz, 1H), 1,08 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

El Ejemplo A7 fue el segundo de los dos productos aislados en eluirse de la columna de HPLC preparativa: ácido (R)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-dihidroxi)propil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA (6,5 mg, 7,46 µmol, rendimiento del 32,6

5
10
15
%). LCMS: m/z 740,6 ($M+H^+$), tiempo de retención 1,289 min (Método de LCMS 16). RMN- 1H (400MHz, 1:1 $CDCl_3$: $METANOL-d_4$) δ 8,33 (dd, $J=5,0$, 1,8 Hz, 1H), 7,94 (dd, $J=7,6$, 1,7 Hz, 1H), 7,03 (dd, $J=7,6$, 5,1 Hz, 1H), 5,34 (s a, 1H), 5,18 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,99 (dd, $J=8,6$, 3,9 Hz, 1H), 3,66 (d, $J=4,2$ Hz, 2H), 3,18 (dd, $J=12,1$, 3,5 Hz, 1H), 2,98 (dd, $J=11,9$, 8,9 Hz, 1H), 2,78 - 2,56 (m, 2H), 2,35 - 2,08 (m, 4H), 2,08 - 1,87 (m, 6H), 1,75 (s a, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,70 - 1,53 (m, 6H), 1,51 - 1,22 (m, 8H), 1,21 - 1,12 (m, 1H), 1,08 (s, 3H), 1,05 (s, 0,96 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,81 (s, 3H).

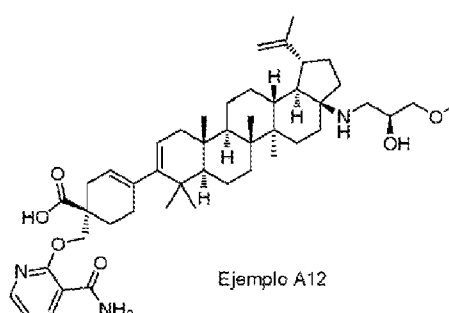
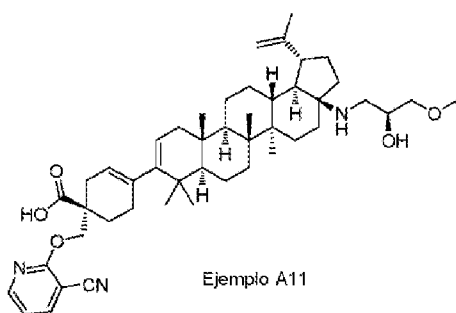
Ejemplo A9 y Ejemplo A10. Preparación de ácido (R)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-
((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-hidroxi-3-metoxipropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-
(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-
il)ciclohex-3-enocarboxílico, (Ejemplo A9) y ácido (R)-1-(((3-carbamoilpiridin-2-il)oxi)metil)-4-
((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-hidroxi-3-metoxipropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-
(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-
il)ciclohex-3-enocarboxílico (Ejemplo A10).



Los compuestos del título se prepararon con rendimientos del 7,1% y del 16,1%, respectivamente, a partir de 4-
((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((3-cianopiridin-2-
il)oxi)metil)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-etilo siguiendo el mismo procedimiento como se describe para la
preparación de ácido (R)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-
2,3-dihidroxiopropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-
enocarboxílico, TFA y ácido (R)-1-(((3-carbamoilpiridin-2-il)oxi)metil)-4-
((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-dihidroxiopropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-
1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-
enocarboxílico, excepto que se usó (R)-(-)-metil glicidil éter en lugar de terc-butildimetilsilil-(R)-(-)-glicidil éter en la
Etapa 4. El Ejemplo A10 fue el primero de los dos productos aislados en eluirse de la columna de HPLC preparativa:
ácido (R)-1-(((3-carbamoilpiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-hidroxi-3-
metoxipropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-
enocarboxílico (5,6 mg, 7,25 μ mol, rendimiento del 16,13%). LCMS: m/e 772,6 ($M+H^+$), 1,284 min (Método de LCMS
16).

El Ejemplo A9 fue el segundo de los dos productos aislados en eluirse de la columna de HPLC preparativa: ácido (R)-
1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-hidroxi-3-
metoxipropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-
octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA (2,9 mg, 3,17 μ mol, 7,06 % de rendimiento).
LCMS: m/z 754,6 ($M+H^+$), tiempo de retención 1,345 min (Método de LCMS 16). RMN- 1H (400 MHz, 1:1 $CDCl_3$:
 $METANOL-d_4$) δ 8,33 (dd, $J=5,0$, 1,8 Hz, 1H), 7,94 (dd, $J=7,5$, 1,8 Hz, 1H), 7,03 (dd, $J=7,5$, 5,0 Hz, 1H), 5,34 (s a, 1H),
5,18 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,07 (dd, $J=9,9$, 4,0 Hz, 1H), 3,54 - 3,44 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,15
(dd, $J=11,9$, 3,3 Hz, 1H), 2,93 (t, $J=11,1$ Hz, 1H), 2,75 - 2,59 (m, 2H), 2,31 - 2,08 (m, 4H), 2,07 - 1,89 (m, 6H), 1,79 -
1,73 (m, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,67 (s a, 1H), 1,65 - 1,57 (m, 3H), 1,56 - 1,39 (m, 6H), 1,37 - 1,22 (m, 4H), 1,21 - 1,13 (m,
1H), 1,08 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

Ejemplo A11 y Ejemplo A12. Preparación de ácido (R)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-
((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2,3-dihidroxiopropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-
(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-
il)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA (Ejemplo A11) y ácido (R)-1-(((3-carbamoilpiridin-2-il)oxi)metil)-4-
((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-dihidroxiopropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-
(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-
il)ciclohex-3-enocarboxílico. TFA (Ejemplo A12).



Los compuestos del título se prepararon con rendimientos del 26,9% y 6,1%, respectivamente, a partir de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-

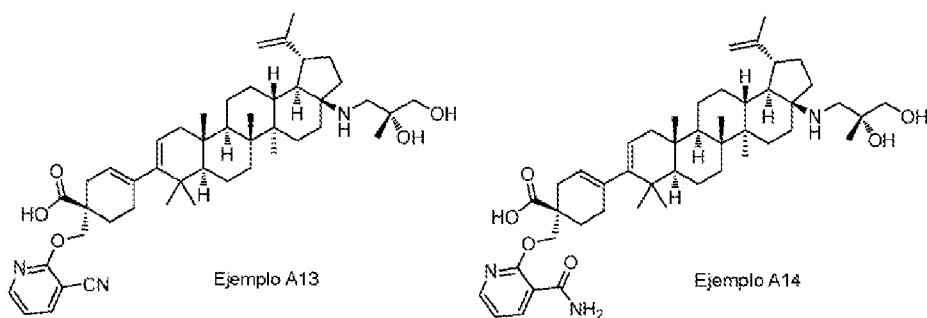
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-(((3-cianopiridin-2-il)oxi) metil)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-etilol siguiendo el mismo procedimiento descrito para la preparación de ácido

(R)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi) metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-dihidroxiopropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA y ácido (R)-1-(((3-carbamoilpiridin-2-il)oxi) metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-dihidroxiopropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico, excepto que se usó (S)-(+)-metil glicidil éter en lugar de terc-butildimetilsilil (R)-(-)-glicidil éter en la Etapa 4. El Ejemplo A12 fue el primero de los dos productos aislados en eluirse de la columna de HPLC preparativa:

ácido (R)-1-(((3-carbamoilpiridin-2-il)oxi) metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-hidroxi-3-metoxipropil) amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) ciclohex-3-enocarboxílico (2,2 mg, 2,359 μ mol, rendimiento del 6,11 %). LCMS: m/z 772,6 (M+H⁺), tiempo de retención 1,279 min (Método de LCMS 16). RMN-¹H (400 MHz, 1:1 CDCl₃:METANOL-d₄) δ 8,41 (dd, J=7,6, 2,0 Hz, 1H), 8,25 (dd, J=4,8, 2,1 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=7,6, 4,9 Hz, 1H), 5,35 (s a, 1H), 5,19 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,11 (t, J=4,0 Hz, 1H), 3,69 - 3,63 (m, 1H), 3,61 - 3,55 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,27 - 3,20 (m, 1H), 3,19 - 3,12 (m, 1H), 2,72 (d, J=15,9 Hz, 1H), 2,63 - 2,52 (m, 1H), 2,26 (s a, 1H), 2,22 - 2,08 (m, 4H), 2,07 - 1,95 (m, 4H), 1,88 - 1,74 (m, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,70 - 1,62 (m, 2H), 1,62 - 1,41 (m, 8H), 1,41 - 1,22 (m, 4H), 1,16 (s a, 1H), 1,09 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

El Ejemplo A11 fue el segundo de los dos productos aislados en eluirse de la columna de HPLC preparativa: ácido (R)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi) metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-hidroxi-3-metoxipropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) ciclohex-3-enocarboxílico, TFA (9,5 mg, 10,40 μ mol, rendimiento del 26,9 %). LCMS: m/z 754,6 (M+H⁺), tiempo de retención 1,347 min (Método de LCMS 16). RMN-¹H (400 MHz, 1:1 CDCl₃:METANOL-d₄) δ 8,33 (dd, J=5,1, 2,0 Hz, 1H), 7,94 (dd, J=7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=7,6, 4,9 Hz, 1H), 5,34 (s a, 1H), 5,18 (d, J=4,4 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,11 (t, J=4,0 Hz, 1H), 3,70 - 3,54 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,27 - 3,20 (m, 1H), 3,19 - 3,12 (m, 1H), 2,64 (d, J=15,9 Hz, 1H), 2,60 - 2,51 (m, 1H), 2,20 (d, J=16,6 Hz, 3H), 2,11 - 1,89 (m, 7H), 1,82 - 1,74 (m, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,70 - 1,63 (m, 2H), 1,63 - 1,22 (m, 12H), 1,20 - 1,11 (m, 1H), 1,09 (s, 3H), 1,05 (s, 2H), 0,96 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,87 (s, 3H). RMN-¹³C (101 MHz, 1:1 CDCl₃:METANOL-d₄) δ 178,3, 164,5, 152,27 - 152,01, 148,9, 147,7, 144,1, 139,7, 122,7, 121,9, 117,7, 112,5, 97,5, 78,5, 76,6, 72,6, 71,5, 65,1, 60,2, 53,8, 50,0, 46,8, 46,6, 45,3, 42,8, 41,4, 38,6, 38,3, 36,9, 34,2, 32,6, 31,1, 30,2, 30,1, 28,1, 27,4, 26,8, 25,9, 22,0, 21,7, 20,3, 19,2, 17,0, 16,0, 15,0.

Ejemplo A13 y Ejemplo A14 Preparación de ácido (R)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi) metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-dihidroxi-2-metilpropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA (Ejemplo A13) y ácido (R)-1-(((3-carbamoilpiridin-2-il)oxi) metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-dihidroxi-2-metilpropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA (ejemplo A14).



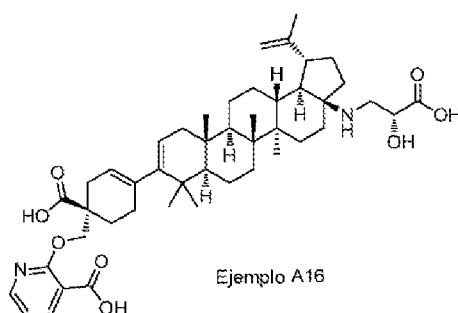
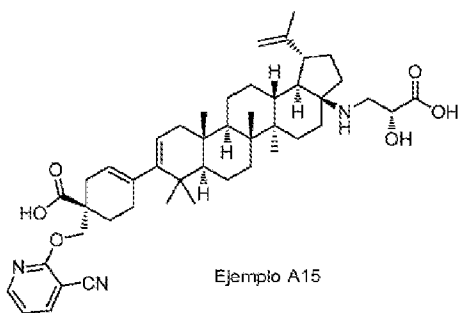
Los compuestos del título se prepararon con rendimientos del 26,0 % y del 13,6 %, respectivamente, a partir de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-etilol siguiendo el mismo procedimiento descrito para la preparación de

ácido	(R)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-dihidroxi			
dihidroxi	propil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-			
enocarboxílico,	TFA	y	ácido	(R)-1-(((3-carbamoilpiridin-2-il)oxi)metil)-4-
((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-dihidroxi	propil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-			
enocarboxílico,	excepto que se usó 4-notrobenzoato de (2R)-(-)-2-metilglicidilo en lugar de terc-butildimetilsilil (R)-(-)-glicidil éter en la Etapa 4.			

El Ejemplo A14 fue el primero de los dos productos aislados en eluirse de la columna de HPLC preparativa: ácido (R)-1-(((3-carbamoilpiridin-2-il)oxi)metil)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)2-3-dihidroxi-3-metilpropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) ciclohex-3-enocarboxílico (4,8 mg, 5,91 μ mol, rendimiento del 13,57 %). LCMS: m/z 772,6 (M+H⁺), tiempo de retención 1,242 min (Método de LCMS 16). RMN-¹H (400MHz, 1:1 CDCl₃:METANOL-d₄) δ 8,41 (dd, J=7,6, 2,0 Hz, 1H), 8,25 (dd, J=4,9, 2,0 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=7,6, 4,9 Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,19 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,97 (d, J=12,2 Hz, 1H), 2,79 - 2,68 (m, 1H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,34 - 2,23 (m, 1H), 2,22 - 2,08 (m, 3H), 2,08 - 1,95 (m, 4H), 1,90 - 1,80 (m, 1H), 1,79 - 1,74 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,71 - 1,66 (m, 1H), 1,66 - 1,53 (m, 4H), 1,52 - 1,33 (m, 6H), 1,30 (s, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,20 - 1,09 (m, 2H), 1,06 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

El Ejemplo A13 fue el segundo de los dos productos aislados en eluirse de la columna de HPLC preparativa: ácido (R)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi) metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-dihidroxi-3-metilpropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) ciclohex-3-enocarboxílico (8,7 mg, 0,011 mmol, rendimiento del 26,0 %). LCMS: m/z 754,6 (M+H⁺), tiempo de retención 1,309 min (Método de LCMS 16). RMN-¹H (400 MHz, 1:1 CDCl₃:METANOL-d₄) δ 8,33 (dd, J=5,0, 1,8 Hz, 1H), 7,94 (dd, J=7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=7,6, 5,1 Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,18 (d, J=4,4 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,97 (d, J=12,0 Hz, 1H), 2,72 - 2,59 (m, 2H), 2,30 - 2,15 (m, 3H), 2,12 - 1,99 (m, 5H), 1,98 - 1,88 (m, 2H), 1,81 - 1,74 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,71 - 1,66 (m, 1H), 1,66 - 1,53 (m, 5H), 1,52 - 1,33 (m, 7H), 1,31 - 1,25 (m, 1H), 1,23 (s, 3H), 1,19 - 1,09 (m, 2H), 1,06 (s, 3H), 1,04 (s, 2H), 0,96 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,86 (s, 3H). RMN-¹³C (101 MHz, 1:1 CDCl₃:METANOL-d₄) δ 178,3, 164,5, 152,2, 148,9, 147,8, 144,1, 139,7, 122,7, 121,9, 117,7, 112,4, 97,5, 78,6, 72,2, 71,6, 71,5, 69,6, 53,8, 50,0, 46,3, 45,3, 42,9, 42,6, 41,4, 38,6, 38,3, 36,9, 34,2, 32,1, 31,1, 30,2, 30,08 - 30,04, 28,5, 28,1, 27,7, 26,9, 26,0, 23,5, 22,0, 21,7, 20,3, 19,4, 17,0, 16,0, 15,0.

Ejemplo A15 y Ejemplo A16. Preparación de ácido (R)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-carboxi-2-hidroxi-etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA (Ejemplo A15) y ácido 2-(((R)-1-carboxi-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-carboxi-2-hidroxi-etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-en-1-il)metoxi)nicotínico, TFA (Ejemplo A16).

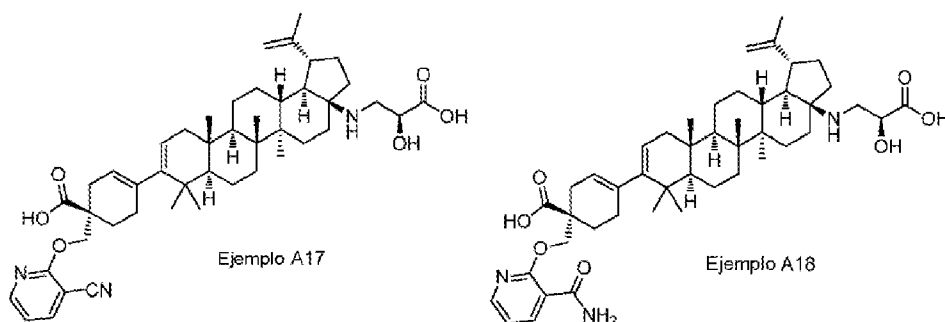


Los compuestos del título se prepararon con rendimientos del 19,5% y del 17,9%, respectivamente, a partir de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-etiló siguiendo el mismo procedimiento descrito para la preparación de ácido (R)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-dihidroxiopropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA y ácido (R)-1-(((3-carbamoilpiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-dihidroxiopropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico, excepto que se usó (R)-metilglicidato en lugar de terc-butildimetilsilil (R)-(-)-glicidil éter en la Etapa 4.

El Ejemplo A16 fue el primero de los dos productos aislados en eluirse de la columna de HPLC preparativa: ácido 2-(((R)-1-carboxi-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-carboxi-2-hidroxi)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-en-1-il)metoxi)nicotínico (6,0 mg, 7,37 μ mol, rendimiento del 17,94 %). LCMS: m/z 773,5 (M+H⁺), tiempo de retención 1,224 min (Método de LCMS 16). RMN-¹H (400MHz, 1:1 CDCl₃:METANOL-d₄) δ 8,41 (dd, J=7,6, 2,0 Hz, 1H), 8,25 (dd, J=4,9, 2,0 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=7,6, 4,9 Hz, 1H), 5,35 (s.a, 1H), 5,19 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,44 (dd, J=10,0, 4,2 Hz, 1H), 3,40 - 3,34 (m, 1H), 3,06 (t, J=11,0 Hz, 1H), 2,77 - 2,62 (m, 2H), 2,26 (s.a, 1H), 2,22 - 2,05 (m, 5H), 2,04 - 1,94 (m, 3H), 1,89 - 1,74 (m, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,69 - 1,57 (m, 4H), 1,57 - 1,40 (m, 5H), 1,39 - 1,22 (m, 4H), 1,22 - 1,12 (m, 1H), 1,10 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

El Ejemplo A15 fue el segundo de los dos productos aislados en eluirse de la columna de HPLC preparativa: ácido (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-carboxi-2-hidroxi)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)ciclohex-3-enocarboxílico (6,3 mg, 8,02 μ mol, rendimiento del 19,52 %). LCMS: m/z 754,6 (M+H⁺), tiempo de retención 1,289 min (Método de LCMS 16). RMN-¹H (400MHz, 1:1 CDCl₃:METANOL-d₄) δ 8,33 (dd, J=5,0, 1,8 Hz, 1H), 7,94 (dd, J=7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=7,5, 5,0 Hz, 1H), 5,34 (s.a, 1H), 5,18 (d, J=4,4 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,41 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,06 (t, J=10,8 Hz, 1H), 2,65 (d, J=19,1 Hz, 2H), 2,20 (d, J=15,9 Hz, 3H), 2,14 - 2,05 (m, 2H), 2,05 - 1,87 (m, 5H), 1,82 - 1,69 (m, 5H), 1,68 - 1,57 (m, 4H), 1,56 - 1,41 (m, 5H), 1,39 - 1,22 (m, 4H), 1,21 - 1,12 (m, 1H), 1,10 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

Ejemplo A17 y Ejemplo A18. Preparación de ácido (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-carboxi-2-hidroxi)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a] crisen-9-il)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA (Ejemplo A17) y ácido (R)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(((S)-4-(((3-carbamoilpiridin-2-il)oxi)metil)-4-(etoxicarbonil)ciclohex-1-en-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-ácido(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-3a-il)amino)-2-hidroxi)propanoico, TFA (Ejemplo A18).



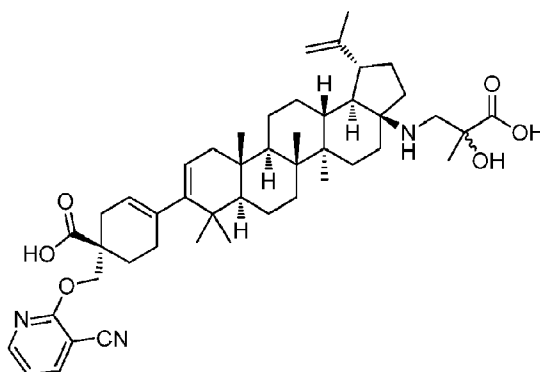
Los compuestos del título se prepararon con rendimientos del 19,5% y del 16,0%, respectivamente, a partir de ácido 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)ciclohex-3-enocarboxilato siguiendo el mismo procedimiento descrito para la preparación de (R)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-dihidroxiopropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA y ácido (R)-1-(((3-carbamoilpiridin-2-il)oxi)metil)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-dihidroxiopropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico, excepto que se usó (S)-metilglicidato en lugar de terc-butildimetilsilil (R)-(-)-glicidil éter en la Etapa 4.

El Ejemplo A18 fue el primero de los dos productos aislados en eluirse de la columna de HPLC preparativa: ácido (R)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(((S)-4-(((3-carbamoilpiridin-2-il)oxi)metil)-4-(etoxicarbonil)ciclohex-1-en-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)amino)-2-hidroxiopropanoico, TFA (5,7 mg, 6,11 μ mol, rendimiento del 15,98 %). LCMS: m/z 772,7 ($M+H^+$), tiempo de retención 1,222 min (Método de LCMS 16). RMN- 1H (400MHz, 1:1 $CDCl_3$: $METANOL-d_4$) δ 8,41 (dd, $J=7,6$, 2,0 Hz, 1H), 8,25 (dd, $J=4,9$, 2,0 Hz, 1H), 7,08 (dd, $J=7,6$, 4,9 Hz, 1H), 5,35 (s.a, 1H), 5,19 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,41 (t, $J=6,6$ Hz, 1H), 3,20 (d, $J=6,4$ Hz, 2H), 2,71 (d, $J=13,4$ Hz, 2H), 2,36 - 2,23 (m, 1H), 2,16 (d, $J=14,9$ Hz, 2H), 2,13 - 2,06 (m, 2H), 2,05 - 1,95 (m, 4H), 1,89 - 1,80 (m, 1H), 1,79 - 1,74 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,68 (s.a, 2H), 1,65 - 1,57 (m, 2H), 1,57 - 1,50 (m, 2H), 1,49 - 1,39 (m, 4H), 1,39 - 1,22 (m, 4H), 1,12 (s, 3H), 1,08 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 1,04 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

El Ejemplo A17 fue el segundo de los dos productos aislados en eluirse de la columna de HPLC preparativa: ácido (R)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-carboxi-2-hidroxiopropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA (6,8 mg, 7,44 μ mol, rendimiento del 19,46 %). LCMS: m/z 754,6 ($M+H^+$), tiempo de retención 1,284 min (Método de LCMS 16). RMN- 1H (400MHz, 1:1 $CDCl_3$: $METANOL-d_4$) δ 8,33 (dd, $J=5,0$, 1,8 Hz, 1H), 7,94 (dd, $J=7,6$, 2,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, $J=7,6$, 5,1 Hz, 1H), 5,34 (s.a, 1H), 5,18 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 4,79 (s.a, 1H), 4,71 (s.a, 1H), 4,41 (s.a, 1H), 3,20 (d, $J=5,1$ Hz, 2H), 2,70 (s.a, 1H), 2,64 (d, $J=18,8$ Hz, 1H), 2,20 (d, $J=16,1$ Hz, 3H), 2,12 - 1,89 (m, 7H), 1,75 (s.a, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,70 - 1,51 (m, 6H), 1,51 - 1,39 (m, 4H), 1,38 - 1,22 (m, 4H), 1,12 (s, 3H), 1,08 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 1,04 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

Ejemplo A19

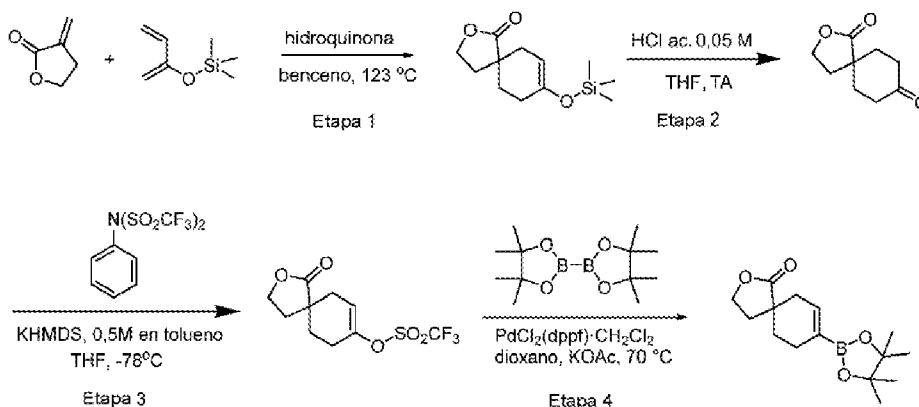
Preparación de ácido (1R)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2-carboxi-2-hidroxiopropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)ciclohex-3-enocarboxílico.



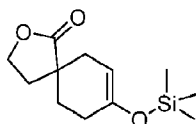
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 19,4% a partir de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-etilo siguiendo el mismo procedimiento descrito para la preparación de ácido

(R)-1-(((3-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-dihidroxiopropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA y ácido (R)-1-(((3-carbamolpiridin-2-il)oxi)metil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-dihidroxiopropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico; excepto que se usó 2-metilglicidato de metilo en lugar de terc-butildimetilsilil (R)-(-)-glicidil éter en la Etapa 4. LCMS: m/z 768,5 (M+H⁺), tiempo de retención 1,295 min (Método de LCMS 16). RMN-¹H (400 MHz, 1:1 CDCl₃:METANOL-d₄) δ 8,33 (dd, J=5,0, 1,8 Hz, 1H), 7,94 (dd, J=7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=7,5, 5,0 Hz, 1H), 5,34 (s a, 1H), 5,18 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,79 (s a, 1H), 4,71 (s a, 1H), 3,08 - 2,89 (m, 1H), 2,80 - 2,57 (m, 2H), 2,33 - 2,09 (m, 4H), 2,08 - 1,87 (m, 6H), 1,82 - 1,74 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,70 - 1,57 (m, 4H), 1,56 - 1,41 (m, 8H), 1,40 - 1,22 (m, 4H), 1,12 (s, 1H), 1,09 (s a, 1,5H), 1,07 (s a, 1,5H), 1,05 (s, 3H), 1,01 (s, 1H), 0,96 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,86 (s a, 3H).

Preparación de 8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-oxaespiro[4,5]dec-7-en-1-ona.



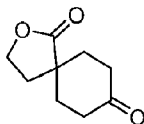
Etapa 1: Preparación de 8-((trimetilsilil)oxi)-2-oxaespiro[4,5]dec-7-en-1-ona.



En un recipiente a presión Chemglass de 350 ml con tapón roscado se añadieron 3-metilenodihidrofuran-2(3H)-ona (4,31 g, 43,9 mmol) y (buta-1,3-dien-2-iloxi)trimetilsilano (7,50 g, 52,7 mmol) y benceno (100 ml). Se añadió hidroquinona (0,726 g, 6,59 mmol), después la solución se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se calentó a 123 °C durante 20 h. Después, en el recipiente se añadieron 2,4 equivalentes más de (buta-1,3-dien-2-iloxi)trimetilsilano (15,0 g, 105,4 mmol), y la mezcla se calentó a 123 °C durante 60 h más. La mezcla se concentró al vacío para dar aproximadamente 19 g de aceite de color amarillo. La mezcla en bruto se cargó con DCM mínimo y hexanos sobre un cartucho de sílice Isco de 330 g preequilibrado con hexanos. Gradiente de elución de hexanos al 100 % a hexanos:EtOAc 11:1 en 2 volúmenes de columna, después mantenimiento en hex:EtOAc 11:1 en 3 volúmenes

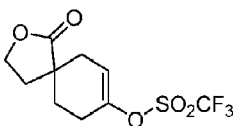
de columna, después gradiente a hex:EtAc 5:1 en 2 volúmenes de columna, después mantenimiento en hex:EtOAc 5:1 en 6 volúmenes de columna. La concentración de fracciones combinadas que contenían el material deseado proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco: 7,50 g (71,0 % de rendimiento). RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,85 (d, J=5,6 Hz, 1H), 4,40 - 4,23 (m, 2H), 2,47 (dd, J=16,6, 2,2 Hz, 1H), 2,19 - 2,10 (m, 4H), 2,06 (d, J=3,4 Hz, 1H), 2,04 - 1,99 (m, 1H), 1,75 - 1,65 (m, 1H), 0,22 (s, 9H).

Etapla 2. Preparación de 2-oxaespиро[4,5]decano-1,8-diona.



Se combinó 8-((trimetilsilil)oxi)-2-oxaespиро[4,5]decano-7-en-1-ona (7,50 g, 31,2 mmol) con THF (100 ml) y ácido clorhídrico, acuoso 0,05 M (3,12 ml, 0,156 mmol). La mezcla se agitó durante 18 h a TA. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se recogió en EtOAc (200 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (50 ml) y con salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla en bruto se cargó en DCM mínimo sobre un cartucho de sílice Isco de 330 g preequilibrado con hexanos. Gradiente de elución de hexanos al 100 % a hexanos:EtOAc 1:1 para 10 volúmenes de columna, mantenimiento en hexanos:EtOAc 1:1 en 6 volúmenes de columna. Se consiguió la separación parcial de los dos materiales. Las fracciones similares se combinaron y se apartaron, y las fracciones mixtas se sometieron a cromatografía de nuevo de una manera similar. El material deseado era el producto principal de la reacción y era el segundo de los dos materiales en eluir de la columna de sílice. Por lo tanto, el material deseado se recuperó en forma de un sólido de color blanco: 4,14 g, rendimiento del 79,0 (%). RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,40 (t, J=7,1 Hz, 2H), 2,87 - 2,70 (m, 2H), 2,44 - 2,29 (m, 4H), 2,24 (ddd, J=13,6, 8,3, 5,5 Hz, 2H), 1,96 (dt, J=13,6, 6,5 Hz, 2H).

Etapla 3. Preparación de trifluorometanosulfonato de 1-oxo-2-oxaespиро[4,5]decano-7-en-8-ilo.

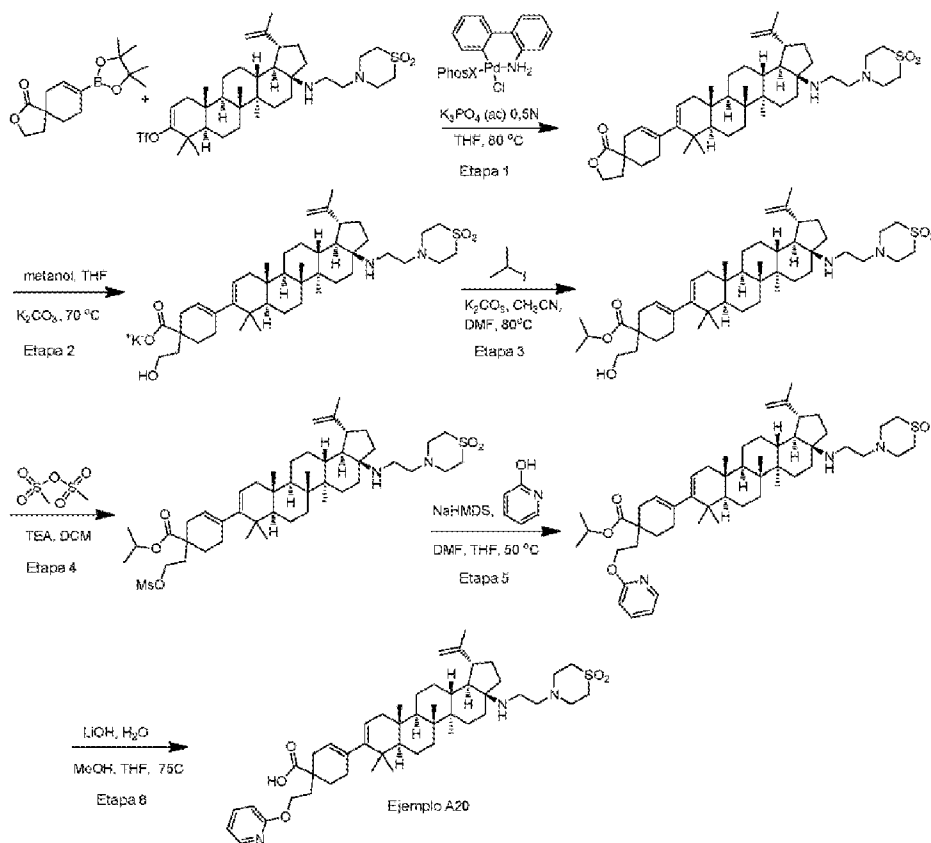


En un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador magnético y un tapón de caucho se combinaron 2-oxaespиро[4,5]decano-1,8-diona (4,13 g, 24,6 mmol) y N,N-bis(trifluorometilsulfonil)anilina (10,1 g, 28,2 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml). La solución se enfrió a -78 °C en un baño de hielo seco/acetona. A la solución fría se le añadió gota a gota hexametildisilazida potásica, 0,5 M en tolueno (56,5 ml, 28,2 mmol) durante 15 min. La mezcla se agitó a -78 °C durante un total de 4 h, cuando se trató lentamente con 100 ml de cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se agitó a TA durante 15 min y se concentró al vacío para retirar la mayor parte del THF, después al residuo se le añadió acetato de etilo (300 ml). La mezcla resultante se agitó y las fases se separaron. El producto orgánico se lavó con agua (2 x 100 ml) y con salmuera (50 ml). El producto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite de color amarillo en bruto. El residuo en bruto se cargó en forma de un aceite sobre un cartucho de sílice Isco de 220 g preequilibrado con hexanos y el matraz se aclaró con DCM mínimo, y éste se añadió también a la columna. Gradiente de elución de hexanos al 100 % a hexanos:EtOAc 3:1 en 3 volúmenes de columna, después mantenimiento en hex:EtOAc 3:1 en 3 volúmenes de columna, después hex:EtOAc 2:1 en 3 volúmenes de columna. Las fracciones de producto similares se combinaron y se concentraron al vacío para dar el material deseado en forma de un aceite ligeramente amarillo: 6,44 g (rendimiento del 87,0 %). RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,86 - 5,76 (m, 1H), 4,44 - 4,29 (m, 2H), 2,63 (dd, J=17,7, 2,8 Hz, 1H), 2,59 - 2,38 (m, 2H), 2,30 - 2,16 (m, 3H), 2,16 - 2,04 (m, 1H), 1,86 (dt, J=13,7, 2,9 Hz, 1H).

Etapla 4. En un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un condensador de reflujo, se combinaron trifluorometanosulfonato de 1-oxo-2-oxaespиро[4,5]decano-7-en-8-ilo (6,43 g, 21,4 mmol), acetato potásico (5,25 g, 53,5 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (5,71 g, 22,5 mmol) y PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,529 g, 0,642 mmol) en 1,4-dioxano seco (100 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno y se calentó a 70 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta aprox. 25 ml de volumen total y se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y agua (150 ml). La mezcla se agitó y las fases se separaron. El producto orgánico se lavó de nuevo con agua (100 ml) y después con salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo de color rojo intenso. La mezcla en bruto se disolvió en DCM mínimo y se cargó sobre un cartucho de sílice Isco de 220 g preequilibrado con hexanos. Gradiente de elución de hexanos al 100 % a acetato de etilo al 20 % en hexanos en 10 volúmenes de columna, después mantenimiento en acetato de etilo al 20 % en hexanos en 6 volúmenes de columna, después gradiente de acetato de etilo al 15 % en hexanos en 2 volúmenes de columna, después mantenimiento en acetato de etilo al 25 % en hexanos en 6 volúmenes de columna. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron al vacío para dar el material deseado en forma de un sólido

espumoso de color blanco = 4,94 g (rendimiento del 83,0 %). RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,60 - 6,49 (m, 1H), 4,39 - 4,22 (m, 2H), 2,50 (d, J=17,6 Hz, 1H), 2,40 (dd, J=18,1, 3,9 Hz, 1H), 2,21 - 2,01 (m, 4H), 1,85 (td, J=12,3, 5,5 Hz, 1H), 1,73 - 1,62 (m, 1H), 1,29 (s, 12H).

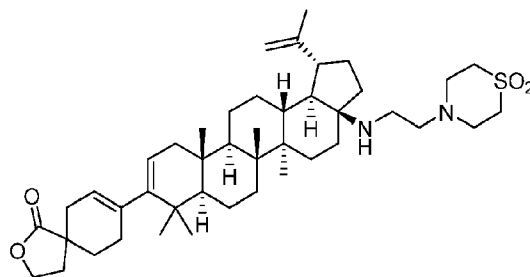
- 5 Ejemplo A20. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(2-(piridin-2-iloxi)etil)ciclohex-3-eno-1-carboxílico.



10

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

15

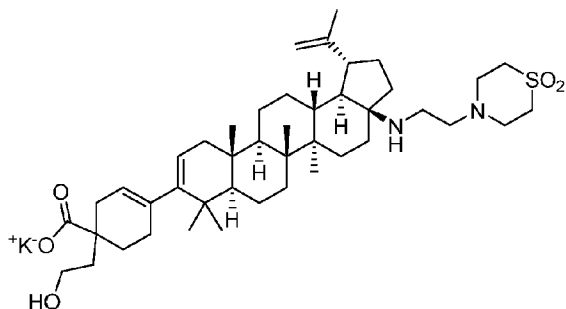


En un recipiente a presión Chemglass de 150 mL con barra de agitación magnética se combinaron (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il trifluorometanesulfonato (2,00 g, 2,78 mmol) con 8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-oxaspiro[4,5]dec-7-en-1-ona (0,851 g, 3,06 mmol) y precatalizador Buchwald 13 (0,131 g, 0,167 mmol). El recipiente se cerró herméticamente con un tapón de caucho. Se insertó una aguja en el tapón y se hizo el vacío repetidamente en el recipiente y después se purgó con nitrógeno en una estufa de vacío a TA cuatro veces durante un periodo de 15 min. En el matraz de reacción purgado con nitrógeno se añadió THF anhidro (40 ml) y se añadió K₃PO₄ 0,5 M acuoso recién preparado y

25

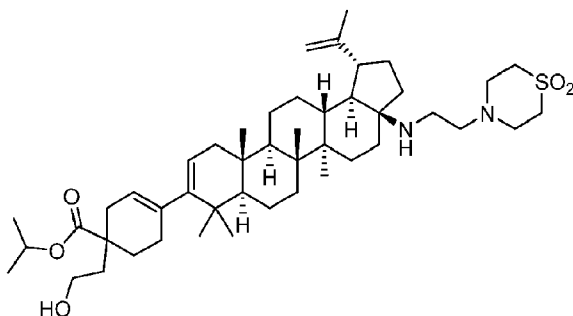
rociado con nitrógeno (13,9 ml, 6,95 mmol). El recipiente se cerró herméticamente y la solución de color amarillo resultante se agitó a 80 °C durante 20,5 h. La mezcla se oscureció hasta un color verde muy intenso después de 30 min de calentamiento, y después de 20,5 h de calentamiento, estaba presente una mezcla bifásica casi incolora. La mezcla se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml × 2) y luego con salmuera (50 ml). La capa acuosa combinada se extrajo con 2 × 100 ml de cloroformo y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un sólido de espuma ligeramente amarillo. El material de color amarillo bruto se cargó en DCM mínimo sobre un cartucho de sílice Isco de 80 g preequilibrado con hexanos. Gradiente de elución de hexanos al 100 % a hexanos:EtOAc 1:1 en 2 volúmenes de columna, mantenimiento en hexanos:EtOAc 1:1 en 3 volúmenes de columna, después gradiente de hexanos:EtOAc 1:1 a hex:EtOAc 1:4 en 8 volúmenes de columna, después mantenimiento en hexanos:EtOAc 1:4 en 10 volúmenes de columna. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío para dar un sólido vítreo blanquecino: 1,63 g (rendimiento del 81,0%). LCMS m/z = 721,6 (M+H⁺), tiempo de retención 2,404 min (Método de LCMS 17). RMN ¹H (400 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃ y CD₃OD, bloqueo de CD₃OD) δ 5,41 - 5,30 (m, 1H), 5,22 (d, J=5,6 Hz, 1H), 4,70 (s a, 1H), 4,42 - 4,27 (m, 2H), 3,19 - 2,97 (m, 8H), 2,78 - 2,53 (m, 4H), 2,52 - 2,32 (m, 2H), 2,29 - 2,10 (m, 4H), 2,04 - 1,75 (m, 6H), 1,69 (s, 4H), 1,66 - 1,54 (m, 4H), 1,53 (s a, 1H), 1,45 (s a, 4H), 1,40 - 1,32 (m, 2H), 1,32 - 1,13 (m, 5H), 1,10 (s, 6H), 1,04 (s a, 1H), 0,99 (s a, 5H), 0,95 (d, J=7,3 Hz, 3H), 0,88 (s, 3H).

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



En un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un condensador de reflujo, se combinaron 8-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-2-oxaespino[4,5]dec-7-en-1-ona (1,61 g, 2,23 mmol) con carbonato potásico (1,54 g, 11,2 mmol) en una mezcla de MeOH (20 ml) y THF (20 ml). El resultado se calentó a 70 °C en un baño de aceite durante 2,5 h. El disolvente se retiró al vacío para dejar un residuo de color marrón sólido que se usó en la siguiente etapa sin manipulación adicional. LCMS m/z = 739,5 (M+H⁺), tiempo de retención 1,852 min (Método de LCMS 18).

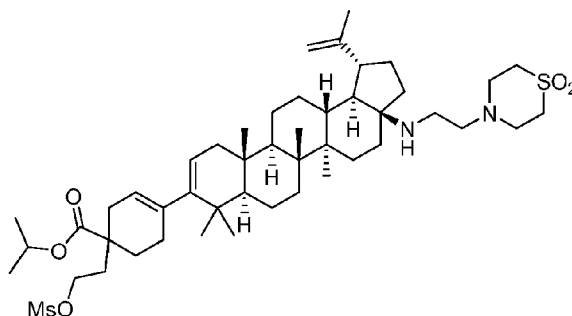
Etapa 3. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(2-hidroxietil)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de isopropilo.



En un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un condensador de reflujo, se combinaron la mezcla de reacción en bruto de la Etapa 2 que contenía 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(2-hidroxietil)ciclohex-3-enocarboxilato potásico (1,73 g, 2,23 mmol) con carbonato potásico (1,543 g, 11,17 mmol) en

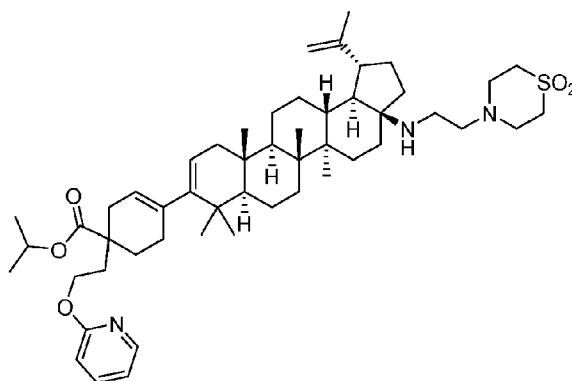
una mezcla de acetonitrilo (20 ml) y DMF (20 ml). A la mezcla se le añadió 2-yodopropano (4,46 ml, 44,7 mmol). La suspensión resultante se agitó a 80 °C durante 2,5 h. La mezcla se concentró al vacío para dar un residuo. Se añadieron acetato de etilo (120 ml) y agua (100 ml) y la mezcla se agitó y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó dos veces más con agua (2 x 50 ml) y después con salmuera (20 ml). El producto orgánico de color ligeramente amarillo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo. El material se cargó en DCM sobre un cartucho de gel de sílice Isco de 120 g que se preequilibró con DCM. Gradiente de elución de DCM al 100 % a DCM:MeOH 19:1 en 6 volúmenes de columna, mantenimiento en DCM:MeOH 19:1 en 8 volúmenes de columna. Las fracciones de producto combinadas se concentraron *al vacío* para dar una espuma de color beige: 1,55 g (rendimiento del 89% sobre 2 etapas). LCMS m/z = 781,5 (M+H⁺), tiempo de retención 2,873 min (Método de LCMS 19). RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,34 (s, 1H), 5,18 (d, J=5,6 Hz, 1H), 5,04 (dt, J=12,4, 6,1 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,73 (d, J=4,9 Hz, 1H), 3,16 - 2,97 (m, 7H), 2,75 - 2,54 (m, 4H), 2,54 - 2,42 (m, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 2,13 (dd, J=12,1, 6,5 Hz, 1H), 2,07 - 1,91 (m, 4H), 1,89 - 1,75 (m, 4H), 1,71 (s, 3H), 1,70 - 1,62 (m, 2H), 1,62 - 1,49 (m, 5H), 1,49 - 1,39 (m, 4H), 1,39 - 1,29 (m, 3H), 1,29 - 1,22 (m, 7H), 1,22 - 1,11 (m, 2H), 1,08 (s, 6H), 1,01 - 0,95 (m, 6H), 0,94 - 0,90 (m, 3H), 0,88 (s, 3H).

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



Se disolvió 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(2-hidroxietil)ciclohex-3-enocarboxilato de isopropilo (0,800 g, 1,02 mmol) en una mezcla de trietilamina (5 ml) y DCM (5 ml). La mezcla transparente se enfrió en un baño de hielo y a ésta se le añadió lentamente una solución de anhídrido metanosulfónico (0,446 g, 2,56 mmol) en DCM (3 ml). La solución incolora adoptó un color ligeramente amarillo que se volvió naranja intenso y finalmente marrón en el transcurso de la reacción. La mezcla de color marrón se agitó a 0 °C durante 4 h y después se concentró al vacío para dar un residuo sin calentamiento. El residuo en bruto se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso al 5 % (2 x 20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar una espuma de color rojizo/marrón. El material en bruto se cargó en DCM mínimo sobre un cartucho de sílice de 80 g Isco que se preequilibró con hexanos. Gradiente de elución de hexanos al 100 % a hexanos:acetona 3:2 en 3 volúmenes de columna, mantenimiento en hexanos:acetona 3:2 en 10 volúmenes de columna. Las fracciones de producto deseadas se combinaron y se concentraron *al vacío* para dar una espuma de color amarillo: 667 mg (rendimiento del 76,0%). LCMS m/z = 859,6 (M+H⁺), tiempo de retención 3,160 min (Método de LCMS 19). RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,33 (s, 1H), 5,18 (d, J=5,4 Hz, 1H), 5,04 (dt, J=12,2, 6,3 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,29 (t, J=7,0 Hz, 1H), 3,72 (t, J=6,5 Hz, 1H), 3,25 (s, 1H), 3,16 (s, 1H), 3,08 (s, 6H), 3,01 (s, 2H), 2,83 (s, 1H), 2,77 - 2,54 (m, 4H), 2,49 (s, 1H), 2,30 - 2,09 (m, 3H), 2,09 - 1,95 (m, 4H), 1,95 - 1,76 (m, 4H), 1,72 (s, 3H), 1,66 (dd, J=14,3, 7,2 Hz, 3H), 1,61 - 1,50 (m, 5H), 1,50 - 1,38 (m, 5H), 1,33 (t, J=13,1 Hz, 3H), 1,29 - 1,21 (m, 7H), 1,18 - 1,03 (m, 6H), 1,00 (s, 3H), 0,97 (d, J=7,3 Hz, 3H), 0,93 (d, J=5,4 Hz, 3H), 0,88 (s, 3H).

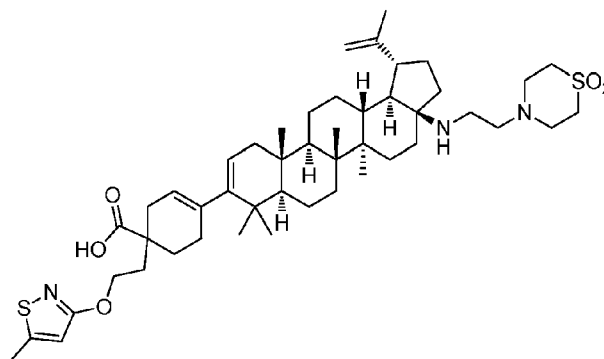
Etapas 5. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(2-(piridin-2-iloxi)etil)ciclohex-3-eno-1-carboxilato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



En un vial de 3,7 ml con tapón de rosca de PTFE, se combinaron piridin-2-ol (0,0190 g, 0,204 mmol) y 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)ciclohex-3-enocarboxilato de isopropilo (0,0250 g, 0,0290 mmol) en DMF anhidra (0,5 ml). A la mezcla se le añadió NaHMDs, 1,0 M en THF (0,175 ml, 0,175 mmol) con agitación. La mezcla de color ligeramente amarillo resultante se calentó a 50 °C y se agitó durante 3 d. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Método de HPLC preparativa 6). Por lo tanto, se aisló el material deseado (0,00940 g, rendimiento del 29,7 %) en forma de una sal de TFA sólida de color blanco. LCMS m/z = 858,6 (M+H⁺), tiempo de retención 1,627 min (Método de LCMS 16).

Etapa 6. En un vial de 3,7 ml con tapón de rosca de PTFE, se combinaron 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(2-(piridin-2-iloxi)etil)ciclohex-3-enocarboxilato de isopropilo, sal de TFA (0,00940 g, 8,65 µmol) con hidróxido de litio, acuoso 1,0 M (0,087 ml, 0,087 mmol) y una mezcla de THF (0,3 ml) y MeOH (0,3 ml). La mezcla resultante se agitó a 75 °C durante 48 h. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Método de HPLC preparativa 6). La fracción que contenía el material deseado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido vítreo de color blanco (0,0035 g, rendimiento del 33 %). LCMS m/z = 816,5 (M+H⁺), tiempo de retención 2,182 min (Método de LCMS 17). RMN-¹H (400 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃ y CD₃OD, bloqueo de CD₃OD) δ 8,07 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 1H), 6,90 (t, J=6,1 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,3 Hz, 1H), 5,33 (s a, 1H), 5,18 (d, J=5,6 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,34 (t, J=6,6 Hz, 2H), 3,24 (s a, 3H), 3,21 - 3,13 (m, 3H), 3,12 - 2,96 (m, 4H), 2,84 - 2,72 (m, 1H), 2,60 (d, J=15,4 Hz, 1H), 2,26 - 1,96 (m, 10H), 1,87 - 1,70 (m, 6H), 1,69 - 1,59 (m, 3H), 1,57 (s a, 2H), 1,53 - 1,43 (m, 5H), 1,40 (s a, 1H), 1,39 - 1,22 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 1,11 (s a, 1H), 1,08 (s, 3H), 1,04 - 0,99 (m, 1H), 0,97 (s a, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

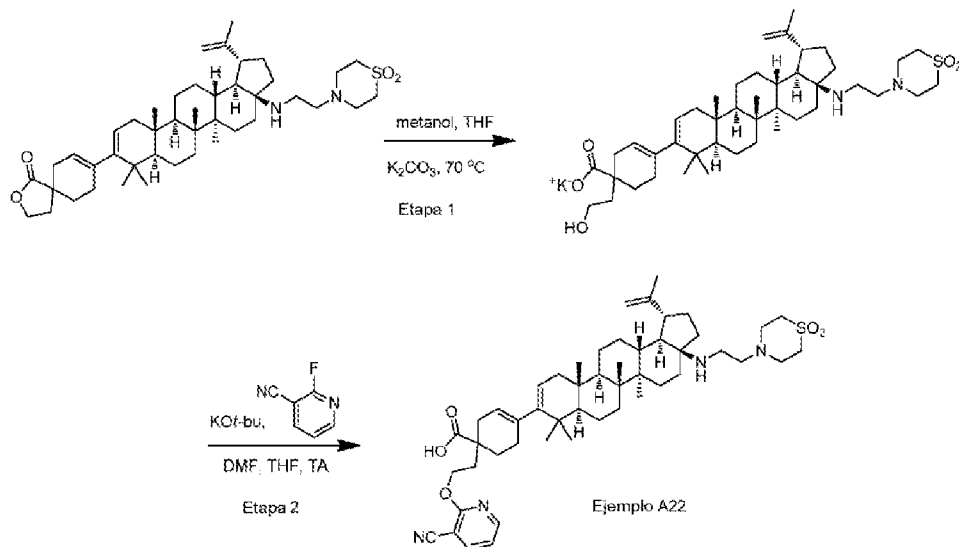
Ejemplo A21. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(2-((5-metilisotiazol-3-il)oxi)etil)ciclohex-3-eno-1-carboxílico.



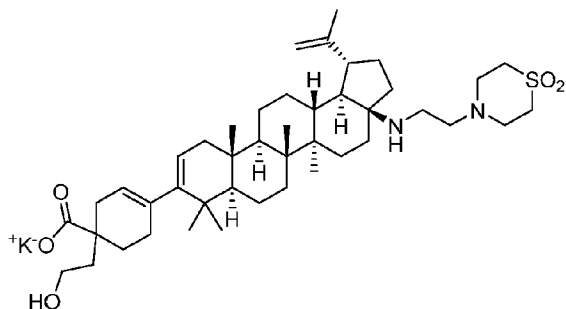
El compuesto del título se obtuvo mediante los mismos procedimientos usados en la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(2-(piridin-2-iloxi)etil)ciclohex-3-eno-1-carboxílico, excepto que se usó 5-metilisotiazol-3-ol (0,023 g, 0,204 mmol) en lugar de piridin-2-ol en la Etapa 5. Por lo tanto, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido vítreo de color

blanco (0,0027 g, rendimiento combinado del 8,3 % para las Etapas 5 y 6). LCMS m/z = 836,5 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,394 min (Método de LCMS 17). RMN- 1H (400MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y CD_3OD , bloqueo de CD_3OD) δ 5,32 (s a, 1H), 5,18 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,36 (t, $J=6,6$ Hz, 2H), 3,75 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,27 - 3,12 (m, 8H), 3,12 - 2,94 (m, 5H), 2,78 (td, $J=10,8, 4,4$ Hz, 1H), 2,58 (d, $J=16,1$ Hz, 1H), 2,25 - 1,95 (m, 11H), 1,92 - 1,70 (m, 8H), 1,70 - 1,59 (m, 3H), 1,59 - 1,39 (m, 9H), 1,39 - 1,24 (m, 3H), 1,22 (s, 1H), 1,18 - 1,04 (m, 7H), 0,97 (d, $J=2,7$ Hz, 3H), 0,92 (s a, 3H), 0,90 (s, 3H).

Ejemplo A22. Preparación de ácido 1-(2-((3-cianopiridin-2-il)oxi)etil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxílico.



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

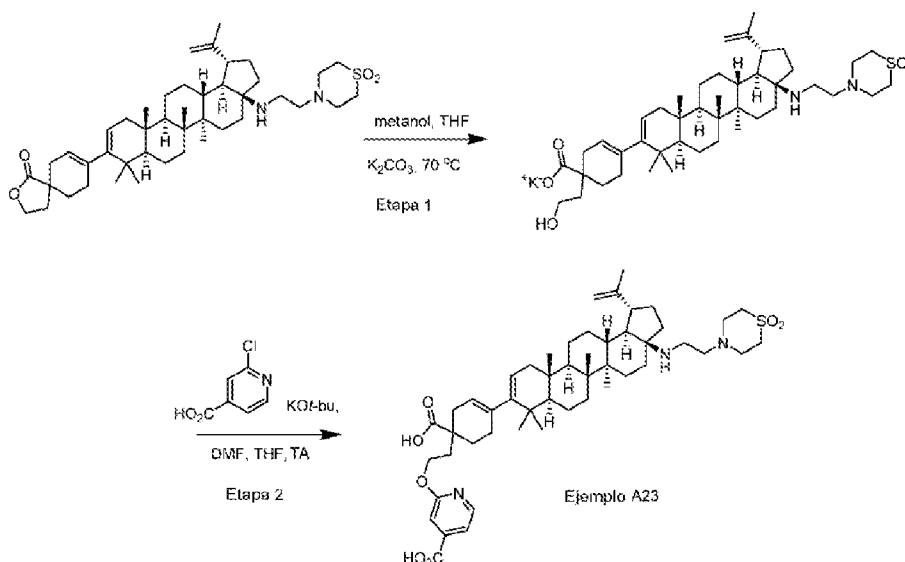


En un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo, se combinaron 8-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-2-oxaespiro[4,5]dec-7-en-1-ona (0,700 g, 0,971 mmol) con carbonato potásico (1,34 g, 9,71 mmol) en una mezcla de MeOH (10 ml) y THF (15 ml). El resultado se calentó a reflujo en un baño de aceite a 85 °C durante 24 h. La mezcla se dejó enfriar a TA, después se añadió DCM y el resultado se filtró para retirar sólidos de color blanco. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se secó en una estufa de vacío a 50 °C durante una noche para proporcionar el material deseado en forma de un polvo de color blanco (0,940 g, rendimiento del 125 %). La recuperación de masa indicó que el material era puro aproximadamente al 80 % con el remanente en forma de sales potásicas en exceso. Este material se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS m/z = 739,5 ($M+H^+$), tiempo de retención 1,852 min (Método de LCMS 17).

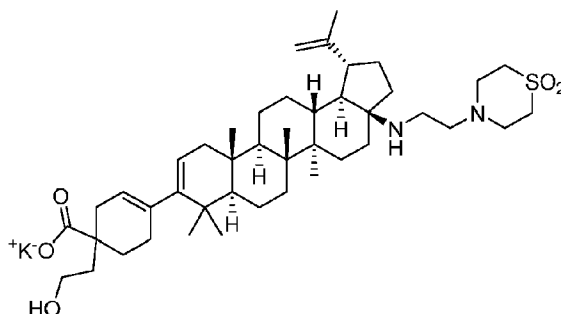
Etapa 2. Al producto en polvo en bruto de la Etapa 1 que contenía aprox. el 80 % en peso de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-

1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(2-hidroxietil)ciclohex-3-enocarboxilato potásico (0,025 g, 0,026 mmol), se le añadieron 2-fluoronicotinonitrilo (0,016 g, 0,129 mmol), DMF anhidra (0,4 ml) y THF anhidro (0,3 ml) para dar una mezcla de color amarillo ligeramente turbia. A la mezcla se le añadió terc-butóxido potásico, 1,0 M en THF (0,103 ml, 0,103 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 h, y después se añadió más cantidad de 6-fluoropicolinonitrilo (0,032 g, 0,258 mmol) y terc-butóxido potásico, 1,0 M en THF (0,206 ml, 0,206 mmol) y más DMF (0,2 ml), y la mezcla se agitó durante 1 h más. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Método de HPLC preparativa 7). Por lo tanto, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color ligeramente amarillo (0,0086 g, rendimiento del 25 %) en forma de una sal de TFA. LCMS m/z = 841,6 ($M+H^+$), tiempo de retención 2,289 min (Método de LCMS 17). RMN- 1H (400 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y CD_3OD , bloqueo de CD_3OD) δ 8,34 (dd, $J=4,2$, 1,0 Hz, 1H), 7,94 (dd, $J=8,1$, 1,7 Hz, 1H), 7,03 (dd, $J=7,1$, 5,1 Hz, 1H), 5,40 - 5,28 (m, 1H), 5,17 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 4,80 (s a, 1H), 4,71 (s a, 1H), 4,39 - 4,31 (m, 1H), 3,28 - 3,12 (m, 7H), 3,09 (s a, 2H), 3,01 (s a, 2H), 2,82 (s a, 1H), 2,61 (d, $J=17,4$ Hz, 1H), 2,25 - 1,96 (m, 10H), 1,86 (d, $J=10,5$ Hz, 1H), 1,78 - 1,68 (m, 5H), 1,67 - 1,53 (m, 5H), 1,53 - 1,38 (m, 6H), 1,38 - 1,24 (m, 3H), 1,19 - 1,03 (m, 8H), 1,03 - 0,82 (m, 9H).

Ejemplo A23. Preparación de ácido 2-(2-(1-carboxi-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-en-1-il)etoxi)isonicotínico.



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

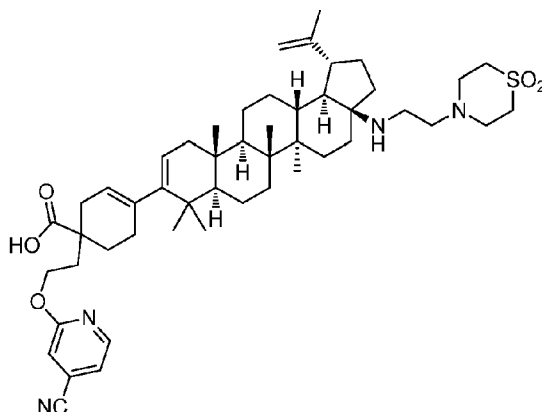


En un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo, se combinaron 8-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-2-oxaespiro[4,5]dec-7-en-1-ona (0,700 g, 0,971 mmol) con carbonato potásico (1,34 g, 9,71 mmol) en una mezcla de MeOH (10 ml) y THF (15 ml). El resultado se calentó a reflujo en un baño de aceite a 85 °C durante 24 h. La mezcla se dejó enfriar a TA, después se añadió DCM y el resultado se filtró para retirar sólidos de color blanco. El disolvente

se retiró al vacío y el residuo se secó en una estufa de vacío a 50 °C durante una noche para proporcionar el material deseado en forma de un polvo de color blanco (0,940 g, rendimiento del 125 %). Se disolvieron 0,9155 g de este material con agitación en 10 ml de DCM:MeOH 9:1 y esta suspensión (las sales no se disolvieron) se cargó sobre un lecho corto de 40 ml de gel de sílice en un embudo de succión de fritada de vidrio de 60 ml. El material se eluyó con 400 ml de DCM:MeOH 9:1. La mayor parte del color naranja asociado al producto impuro se dejó atrás en la sílice. La concentración al vacío proporcionó un sólido de color rosado/blanco que se puso en una estufa de vacío a 45 °C durante varias horas. Por lo tanto, el material deseado se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (0,5082 g, rendimiento del 69,4 %). LCMS m/z = 739,6 (M+H⁺), tiempo de retención 1,978 min (Método de LCMS 21).

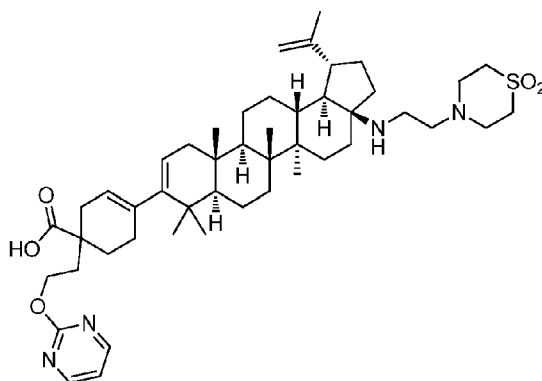
Etapla 2. Al producto purificado de la Etapa 1 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(2-hidroxi)etil)ciclohex-3-enocarboxilato potásico (0,025 g, 0,032 mmol), se le añadió ácido 2-cloroisonicotínico (0,025 g, 0,161 mmol) seguido de DMF anhidra (0,35 ml). A la mezcla se le añadió terc-butoxido potásico, 1,0 M en THF (0,322 ml, 0,322 mmol). La mezcla se volvió de color ligeramente amarillo y turbia con sólido suspendido tras la adición de la base. La mezcla se agitó a TA durante 70 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 3 gotas de ácido acético. Después, se añadieron 0,5 ml de MeOH y la mezcla se filtró. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una única inyección (Método de HPLC preparativa 8). Por lo tanto, se obtuvo el compuesto del título en forma de una sal de TFA sólida de color blanco (0,0069 g, rendimiento del 18 %). LCMS m/z = 860,6 (M+H⁺), tiempo de retención 1,559 min (Método de LCMS 20).

Ejemplo A24. Preparación de ácido 1-(2-((4-cianopiridin-2-il)oxi)etil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxílico.



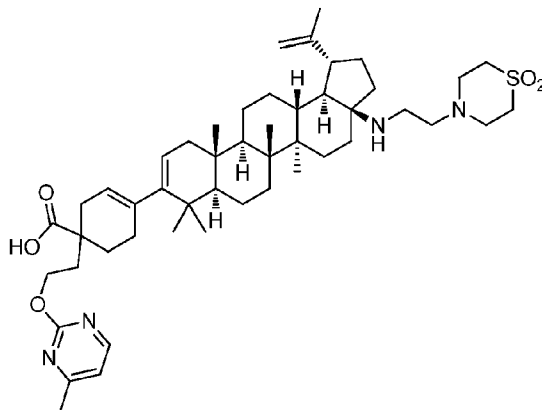
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de ácido 2-(2-(1-carboxi-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-en-1-il)etoxi)isonicotínico, excepto que se usó en el presente caso 2-fluoroisonicotinonitrilo (0,020 g, 0,161 mmol) en lugar de ácido 2-cloroisonicotínico, y también hubo menos terc-butoxido potásico, 1,0 M en THF usado en el presente caso (0,129 ml, 0,129 mmol). El compuesto del título se aisló en forma de una sal de TFA sólida de color ligeramente amarillo (0,0133 g, rendimiento del 36,0 %). LCMS m/z = 841,6 (M+H⁺), tiempo de retención 1,689 min (Método de LCMS 20). RMN-¹H (400MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃ y CD₃OD, bloqueo CD₃OD) δ 8,28 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, J=5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,33 (s a, 1H), 5,17 (d, J=4,4 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,47 - 4,39 (m, 2H), 3,28 - 3,04 (m, 9H), 3,04 - 2,96 (m, 2H), 2,86 - 2,74 (m, 1H), 2,59 (d, J=16,4 Hz, 1H), 2,24 - 1,95 (m, 11H), 1,89 - 1,74 (m, 3H), 1,73 (s, 4H), 1,68 - 1,42 (m, 10H), 1,42 - 1,29 (m, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,11 (s a, 2H), 1,08 (s, 4H), 0,96 (d, J=2,4 Hz, 3H), 0,92 (d, J=2,9 Hz, 3H), 0,90 (s, 3H).

Ejemplo A25. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(2-(pirimidin-2-iloxi)etil)ciclohex-3-eno-1-carboxílico.



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de ácido 2-(2-(1-carboxi-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxido-2-morpholino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-en-1-il)etoxi)isonicotínico, excepto que se usó en el presente caso 2-bromopirimidina (0,026 g, 0,161 mmol) en lugar de ácido 2-cloroisonicotínico, y también hubo menos terc-butóxido potásico, 1,0 M en THF usado en el presente caso (0,129 ml, 0,129 mmol). El compuesto del título se aisló en forma de una sal de TFA sólida de color blanco (0,0056 g, rendimiento del 14,2 %). LCMS m/z = 817,6 (M+H⁺), tiempo de retención 1,547 min (Método de LCMS 20). RMN-¹H (400MHz, mezcla 1: 1 de CDCl₃ y CD₃OD, bloqueo CD₃OD) δ 8,50 (d, J=4,9 Hz, 1H), 7,02 (t, J=4,8 Hz, 1H), 5,35 (dd, J=14,7, 2,9 Hz, 1H), 5,25 - 5,14 (m, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,50 - 4,44 (m, 1H), 4,38 - 4,31 (m, 1H), 3,27 - 2,98 (m, 10H), 2,84 - 2,75 (m, 1H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,25 - 1,96 (m, 10H), 1,89 - 1,75 (m, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,69 - 1,53 (m, 5H), 1,53 - 1,25 (m, 8H), 1,15 (d, J=2,9 Hz, 3H), 1,11 (s a, 2H), 1,08 (s, 3H), 1,03 - 0,84 (m, 9H).

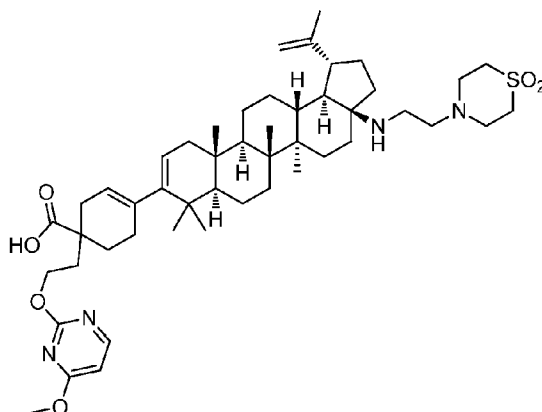
Ejemplo A26. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxido-2-morpholino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(2-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)etil)ciclohex-3-eno-1-carboxílico.



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de ácido 2-(2-(1-carboxi-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxido-2-morpholino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-en-1-il)etoxi)isonicotínico, excepto que se usó en el presente caso 2-cloro-4-metilpirimidina (0,021 g, 0,161 mmol) en lugar de ácido 2-cloroisonicotínico, y también hubo menos terc-butóxido potásico, 1,0 M en THF usado en el presente caso (0,129 ml, 0,129 mmol). El compuesto del título se aisló en forma de una sal de TFA sólida de color blanco (0,0056 g, rendimiento del 14,2 %). LCMS m/z = 831,7 (M+H⁺), tiempo de retención 1,550 min (Método de LCMS 20). RMN-¹H (400 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃ y CD₃OD, bloqueo de CD₃OD) δ 8,21 (d, J=6,1 Hz, 1H), 6,52 (d, J=5,9 Hz, 1H), 5,40 - 5,34 (m, 1H), 5,23 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,41 - 4,27 (m, 2H), 3,30 - 3,05 (m, 10H), 3,01 (d, J=3,4 Hz, 2H), 2,81 (td, J=11,2, 4,9 Hz, 1H), 2,49 - 2,33 (m, 2H), 2,27 - 1,98 (m, 10H), 1,93 - 1,81 (m, 2H), 1,81 - 1,74 (m, 2H), 1,72 (s, 4H), 1,69 - 1,40 (m, 12H), 1,38 - 1,34 (m, 1H), 1,21 - 1,03 (m, 9H), 1,02 - 0,86 (m, 8H).

Ejemplo A27. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxido-2-morpholino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)-1-(2-((4-

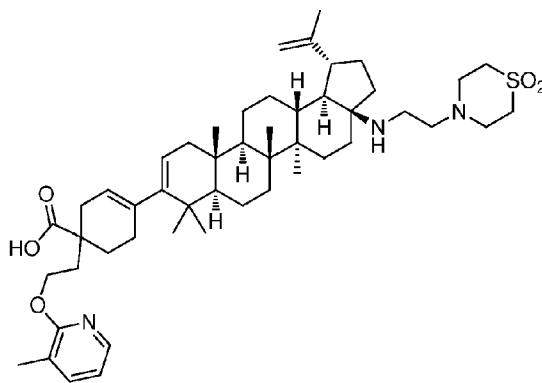
metoxipirimidin-2-il)oxi)etil) ciclohex-3-eno-1-carboxílico.



- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de ácido 2-(2-(1-carboxi-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-en-1-il)etoxi)isonicotínico, excepto que se usó en el presente caso 2-cloro-4-metoxipirimidina (0,023 g, 0,161 mmol) en lugar de ácido 2-cloroisonicotínico, y también hubo menos terc-butóxido potásico, 1,0 M en THF usado en el presente caso (0,129 ml, 0,129 mmol). El compuesto del título se aisló en forma de una sal de TFA sólida de color blanco (0,0116 g, rendimiento del 28,8 %). LCMS m/z = 847,7 (M+H⁺), tiempo de retención 1,525 min (Método de LCMS 20). RMN-¹H (400 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃ y CD₃OD, bloqueo de CD₃OD) δ 7,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,40 - 5,33 (m, 1H), 5,23 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,41 - 4,29 (m, 2H), 3,27 - 2,97 (m, 12H), 2,81 (td, J = 11,2, 4,9 Hz, 1H), 2,43 - 2,33 (m, 1H), 2,28 - 1,98 (m, 10H), 1,92 - 1,81 (m, 2H), 1,80 - 1,73 (m, 2H), 1,73 (s, 3H), 1,70 - 1,40 (m, 12H), 1,38 - 1,34 (m, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,15 - 1,09 (m, 2H), 1,08 (s, 3H), 1,00 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 0,91 (s, 3H).
- 10
- 15

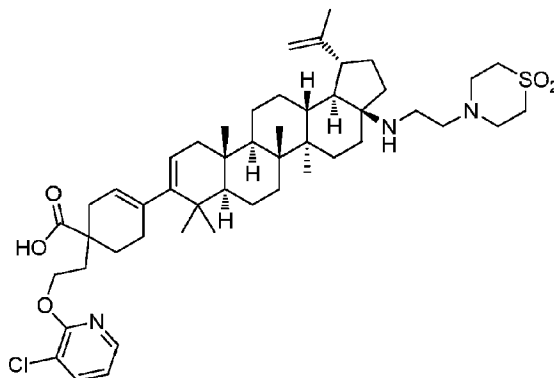
Ejemplo A28. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(2-((3-metilpiridin-2-il)oxi)etil)ciclohex-3-eno-1-carboxílico.

20



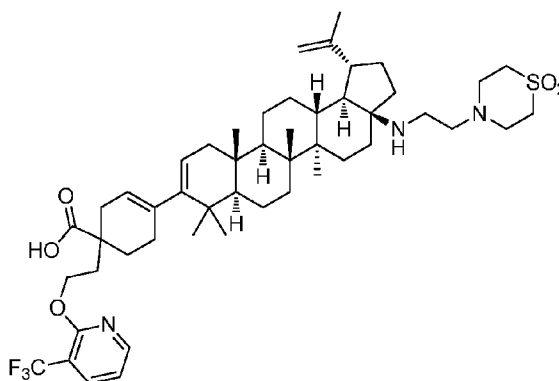
- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de ácido 2-(2-(1-carboxi-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-en-1-il)etoxi)isonicotínico, excepto que se usó en el presente caso 2-fluoro-3-metilpiridina (0,018 g, 0,161 mmol) en lugar de ácido 2-cloroisonicotínico, y también hubo menos terc-butóxido potásico, 1,0 M en THF usado en el presente caso (0,129 ml, 0,129 mmol). El compuesto del título se aisló en forma de una sal de TFA sólida de color blanco (0,0262 g, rendimiento del 74,7 %). LCMS m/z = 830,7 (M+H⁺), tiempo de retención 1,707 min (Método de LCMS 20). RMN-¹H (400MHz, mezcla 1: 1 de CDCl₃ y CD₃OD, bloqueo CD₃OD) δ 7,89 (dd, J=5,1, 1,2 Hz, 0,35H), 7,44 (dd, J=7,1, 1,0 Hz, 0,35H), 7,42 - 7,37 (m, 0,65H), 7,22 (dd, J=6,5, 1,3 Hz, 0,65H), 6,81 (dd, J=7,0, 5,3 Hz, 0,35H), 6,29 (t, J=6,7 Hz, 0,65H), 5,39 - 5,30 (m, 1H), 5,23 (d, J=4,9 Hz, 0,65H), 5,18 (d, J=4,6 Hz, 0,35H), 4,79 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,41 - 4,29 (m, 2H), 3,27 - 2,98 (m, 12H), 2,81 (td, J=11,1, 4,6 Hz, 1H), 2,43 - 2,33 (m, 1H), 2,30 - 2,07 (m, 10H), 2,07 - 1,94 (m, 4H), 1,92 - 1,73 (m, 4H), 1,72 (s, 3H), 1,69 - 1,40 (m, 12H), 1,38 - 1,34 (m, 1H), 1,20 - 1,05 (m, 9H), 1,02 - 0,86 (m, 9H).
- 30
- 35

Ejemplo A29. Preparación de ácido 1-(2-((3-cloropiridin-2-il)oxi)etil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxílico.



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de ácido 2-(2-(1-carboxi-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-en-1-il)etoxi)isonicotínico, excepto que se usó en el presente caso 3-cloro-2-fluoropiridina (0,021 g, 0,161 mmol) en lugar de ácido 2-cloroisonicotínico, y también hubo menos terc-butoxido potásico, 1,0 M en THF usado en el presente caso (0,129 ml, 0,129 mmol). El compuesto del título se aisló en forma de una sal de TFA sólida de color blanco (0,0156 g, rendimiento del 42,7 %). LCMS m/z = 850,6 (M+H⁺), tiempo de retención 1,770 min (Método de LCMS 20). RMN-¹H (400 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃ y CD₃OD, bloqueo CD₃OD) δ 7,99 (dd, J=4,9, 1,7 Hz, 1H), 7,65 (dd, J=7,7, 1,6 Hz, 1H), 6,86 (dd, J=7,6, 4,9 Hz, 1H), 5,33 (s a, 1H), 5,17 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,45 (t, J=6,6 Hz, 2H), 3,27 - 2,98 (m, 12H), 2,80 (td, J=11,1, 4,8 Hz, 1H), 2,60 (d, J=15,7 Hz, 1H), 2,25 - 1,95 (m, 10H), 1,90 - 1,74 (m, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,68 - 1,42 (m, 10H), 1,40 (s a, 1H), 1,38 - 1,29 (m, 2H), 1,29 - 1,23 (m, 1H), 1,15 (s, 3H), 1,12 (d, J=5,4 Hz, 1H), 1,08 (s, 3H), 0,99 - 0,84 (m, 9H).

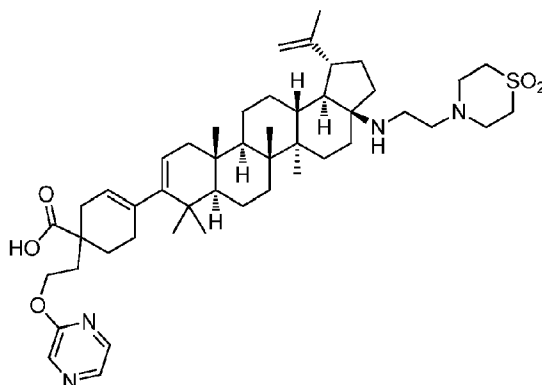
Ejemplo A30. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(2-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)etil)ciclohex-3-eno-1-carboxílico.



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de ácido 2-(2-(1-carboxi-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-en-1-il)etoxi)isonicotínico, excepto que se usó en el presente caso 2-cloro-3-(trifluorometil)piridina (0,029 g, 0,161 mmol) en lugar de ácido 2-cloroisonicotínico, y también hubo menos terc-butoxido potásico, 1,0 M en THF usado en el presente caso (0,129 ml, 0,129 mmol). El compuesto del título se aisló en forma de una sal de TFA sólida de color blanco (0,0020 g, rendimiento del 4,9 %). LCMS m/z = 884,6 (M+H⁺), tiempo de retención 1,810 min (Método de LCMS 20).

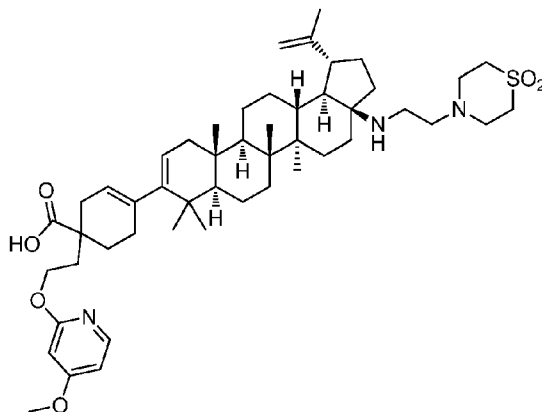
Ejemplo A31. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(2-(pirazin-2-

iloxi)etil)ciclohex-3-eno-1-carboxílico.



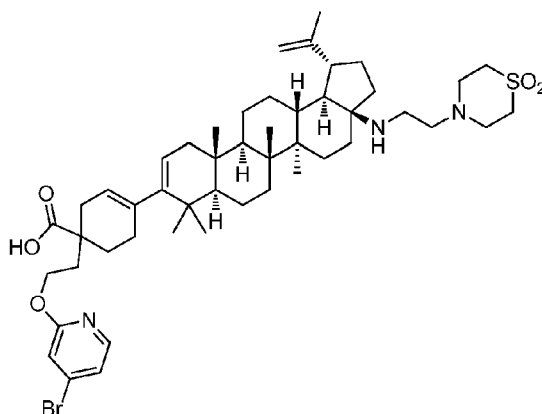
- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de ácido 2-(2-(1-carboxi-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-en-1-il)etoxi)isonicotínico, excepto que se usó en el presente caso 2-cloropirazina (0,018 g, 0,161 mmol) en lugar de ácido 2-cloroisonicotínico, y también hubo menos terc-butóxido potásico, 1,0 M en THF usado en el
10 presente caso (0,129 ml, 0,129 mmol). El compuesto del título se aisló en forma de una sal de TFA sólida de color blanco (0,0102 g, rendimiento del 28,2 %). LCMS m/z = 817,6 (M+H⁺), tiempo de retención 1,592 min (Método de LCMS 20). RMN-¹H (400 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃ y CD₃OD, bloqueo de CD₃OD) δ 8,16 - 8,08 (m, 2H), 8,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,33 (s a, 1H), 5,18 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,71 (s a, 1H), 4,44 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,27 - 3,13 (m, 7H), 3,13 - 3,05 (m, 3H), 3,05 - 2,95 (m, 2H), 2,86 - 2,74 (m, 1H), 2,60 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 2,25 - 1,96 (m, 10H),
15 1,89 - 1,81 (m, 1H), 1,81 - 1,74 (m, 2H), 1,73 (s, 4H), 1,65 - 1,42 (m, 10H), 1,40 (s a, 1H), 1,38 - 1,24 (m, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,11 (s a, 2H), 1,08 (s, 3H), 1,01 - 0,86 (m, 9H).

- Ejemplo A32. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-
20 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(2-((4-metoxipiridin-2-il)oxi)etil)ciclohex-3-eno-1-carboxílico.



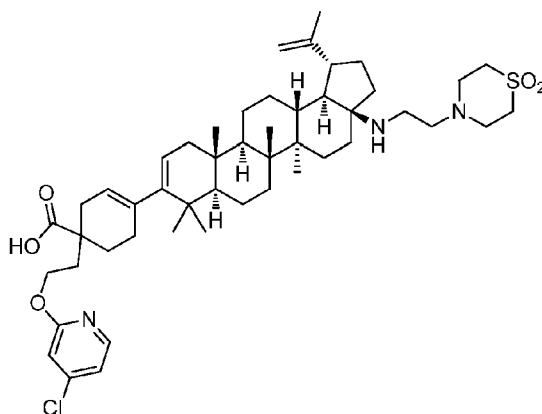
- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de ácido 2-(2-(1-carboxi-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-en-1-il)etoxi)isonicotínico, excepto que se usó en el presente caso 2-bromo-4-metoxipiridina (0,030 g, 0,161 mmol) en lugar de ácido 2-cloroisonicotínico, y también hubo menos terc-butóxido potásico, 1,0 M en THF usado en el presente caso (0,129 ml, 0,129 mmol). El compuesto del título fue uno de dos compuestos aislados a partir de
30 esta reacción. El material se obtuvo en forma de una sal de TFA sólida de color blanco (0,0068 g, rendimiento del 18,3 %). LCMS m/z = 846,7 (M+H⁺), tiempo de retención 1,335 min (Método de LCMS 20). RMN-¹H (400 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃ y CD₃OD, bloqueo de CD₃OD) δ 7,97 (d, J=6,6 Hz, 1H), 6,76 (dd, J=6,6, 2,2 Hz, 1H), 6,59 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,34 (s a, 1H), 5,18 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,42 (t, J=6,7 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,27 - 3,04 (m, 10H), 3,01 (d, J=3,4 Hz, 2H), 2,86 - 2,76 (m, 1H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 3H), 2,15 - 1,96 (m, 8H), 1,85 (td, J=12,2, 3,3 Hz, 1H), 1,81 - 1,73 (m, 2H), 1,72 (s, 4H), 1,66 - 1,38 (m, 10H), 1,38 - 1,28 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 1,12 (s a, 2H), 1,07 (s, 3H), 1,01 - 0,85 (m, 9H).

Ejemplo A33. Preparación de ácido 1-(2-((4-bromopiridin-2-il)oxi)etil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxílico.



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de ácido 2-(2-(1-carboxi-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-en-1-il)etoxi)isonicotínico, excepto que se usó en el presente caso 2-bromo-4-metoxipiridina (0,030 g, 0,161 mmol) en lugar de ácido 2-cloroisonicotínico, y también hubo menos terc-butóxido potásico, 1,0 M en THF usado en el presente caso (0,129 ml, 0,129 mmol). El compuesto del título fue uno de dos compuestos aislados a partir de esta reacción. El material se obtuvo en forma de una sal de TFA sólida de color blanco (0,0045 g, rendimiento del 12,2 %). LCMS m/z = 894,5 ($M+H^+$), tiempo de retención 1,672 min (Método de LCMS 20). RMN- 1H (400 MHz, mezcla 1:1 de $CDCl_3$ y CD_3OD , bloqueo CD_3OD) δ 8,09 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,86 (dd, $J=5,9, 2,2$ Hz, 1H), 5,33 (s a, 1H), 5,21 - 5,15 (m, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,16 (t, $J=6,6$ Hz, 2H), 3,27 - 2,98 (m, 12H), 2,84 - 2,74 (m, 1H), 2,60 (dd, $J=18,7, 2,8$ Hz, 1H), 2,24 - 1,96 (m, 11H), 1,87 - 1,74 (m, 3H), 1,73 (s, 4H), 1,68 - 1,55 (m, 4H), 1,55 - 1,38 (m, 7H), 1,38 - 1,25 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 1,14 - 1,10 (m, 1H), 1,08 (s, 3H), 1,01 - 0,96 (m, 3H), 0,91 - 0,91 (m, 3H), 0,90 (s, 3H).

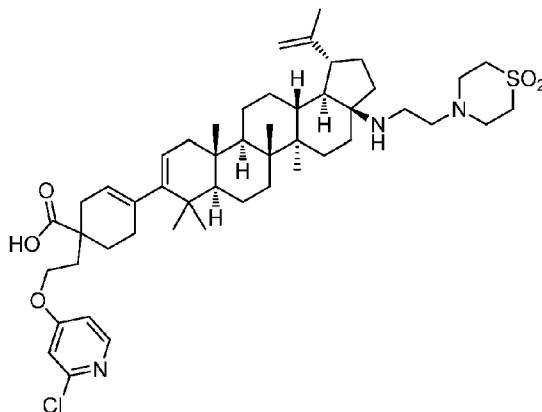
Ejemplo A34. Preparación de ácido 1-(2-((4-cloropiridin-2-il)oxi)etil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxílico.



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de ácido 2-(2-(1-carboxi-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-en-1-il)etoxi)isonicotínico, excepto que se usó en el presente caso 2,4-dicloropiridina (0,024 g, 0,161 mmol) en lugar de ácido 2-cloroisonicotínico, y también hubo menos terc-butóxido potásico, 1,0 M en THF usado en el presente caso (0,129 ml, 0,129 mmol). El compuesto del título fue uno de dos compuestos aislados a partir de esta reacción. El material se obtuvo en forma de una sal de TFA sólida de color ligeramente amarillo (0,0143 g, rendimiento

del 38,7 %). LCMS m/z = 850,6 ($M+H^+$), tiempo de retención 1,637 min (Método de LCMS 20). RMN- 1H (400 MHz, 1:1 mezcla $CDCl_3$ y CD_3OD , CD_3OD bloqueado) δ 8,11 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J=5,9$, 2,2 Hz, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,18 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,17 (t, $J=6,6$ Hz, 2H), 3,27 - 2,98 (m, 12H), 2,80 (td, $J=11,2$, 4,8 Hz, 1H), 2,60 (d, $J=16,6$ Hz, 1H), 2,26 - 1,97 (m, 11H), 1,89 - 1,74 (m, 3H), 1,72 (s, 4H), 1,67 - 1,38 (m, 11H), 1,38 - 1,27 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 1,10 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,99 - 0,86 (m, 9H).

Ejemplo A35. Preparación de ácido 1-(((2-cloropiridin-4-il)oxi)etil)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-eno-1-carboxílico.



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de ácido 2-(2-(1-carboxi-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-en-1-il)etoxi)isonicotínico, excepto que en el presente caso se utilizó 2,4-dicloropiridina (0,024 g, 0,161 mmol) en lugar de ácido 2-cloroisonicotínico, y también hubo menos terc-butóxido de potasio, 1,0 M en THF utilizado en el presente caso (0,129 ml, 0,129 mmol). El compuesto del título fue uno de los dos compuestos aislados de esta reacción. El material se obtuvo en forma de una sal de TFA sólida de color ligeramente amarillo (0,0168 g, rendimiento del 41,2 %). LCMS m/z = 850,6 ($M+H^+$), tiempo de retención 1,809 min (Método de LCMS 20). RMN- 1H (400MHz, 1: 1 mezcla de $CDCl_3$ y CD_3OD , CD_3OD bloqueado) δ 8,00 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J=5,6$, 1,7 Hz, 1H), 6,76 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,17 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,41 - 4,33 (m, 2H), 3,28 - 2,98 (m, 12H), 2,80 (td, $J=11,0$, 4,6 Hz, 1H), 2,58 (d, $J=15,4$ Hz, 1H), 2,26 - 1,96 (m, 11H), 1,89 - 1,73 (m, 2H), 1,72 (s, 4H), 1,67 - 1,38 (m, 11H), 1,38 - 1,26 (m, 2H), 1,18 - 1,04 (m, 8H), 1,01 - 0,86 (m, 9H).

ENSAYO DE CULTIVO DE CÉLULAS CON VIH

Células. Se obtuvieron células MT-2 y células 293T del NIH AIDS Research y Reference Reagent Program. Las líneas celulares se subcultivaron dos veces a la semana en medios RPMI 1640 (MT-2) o DMEM (293T, HeLa) complementados con suero fetal bovino (FBS) inactivado por calor al 10 %, 100 unidades/ml de penicilina G y 100 μ g/ml de estreptomycin. El medio DMEM se complementó adicionalmente con tampón HEPES 10 mM, pH 7,55, L-glutamina 2 mM y 0,25 μ g/ml de anfotericina B.

Virus. El virus NLRepRluc contiene el marcador de luciferasa de *Renilla* en lugar del gen *nef* vírico. El plásmido provírico pNLRepRluc se construyó en Bristol-Myers Squibb, partiendo de un clon provírico NL₄₋₃ (subtipo B) que se obtuvo del NIH AIDS Research y Reference Reagent Program. El virus de tipo silvestre (WT) recombinante parental (NLRepRlucP373S) derivaba de NLRepRluc y contiene la sustitución adicional de P373 para serina en Gag (dentro del espaciador SP1), la variación 373 más común en el subtipo B. Otros virus recombinantes (A364V, V370A/ Δ T371 y el "triple T332S" (T332S/V362I + proteasa del VIH-1 R41G)) se generaron por mutagénesis dirigida a sitio del plásmido pNLRepRlucP373S para introducir estas sustituciones aminoacídicas en Gag y la proteasa. Después, se usó ADN vírico recombinante para generar reservas de virus por transfección de células 293T (kit Lipofectamine PLUS, Invitrogen). Los títulos de reservas víricas se determinaron usando un criterio de valoración de un ensayo de luciferasa (sistema de ensayo de indicador Dual-Luciferase®, Promega, Milwaukee, WI, Estados Unidos).

Ensayo de susceptibilidad farmacológica de ciclo múltiple. Se infectaron sedimentos de células MT-2 con virus dirigidos al sitio NLRepRlucP373S Gag, donde los inóculos iniciales de las cepas indicadoras se normalizaron usando señales de actividad de luciferasa de criterios de valoración equivalentes. Dichas mezclas de células-virus se resuspendieron en medio, se incubaron durante 1 hora a 37 °C/ CO_2 , y se añadieron a placas de 96 pocillos que contenían compuesto a una densidad celular final de 10.000 células por pocillo. Los compuestos de ensayo se diluyeron en serie 3 veces

en DMSO al 100 %, y se ensayaron a una concentración de DMSO final del 1 %. Después de 4 - 5 días de incubación a 37 °C/CO₂, los rendimientos del virus se determinaron por la actividad de luciferasa de *Renilla* (sistema de ensayo indicador Dual-Luciferase®, Promega). La luminiscencia del criterio de valoración se detectó en un Wallac Trilux (PerkinElmer).

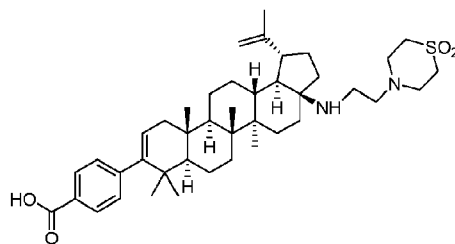
Las concentraciones inhibitoras al 50 % (CE₅₀) se calcularon usando la forma exponencial de la ecuación del efecto mediano donde el Porcentaje de Inhibición = $1/[1 + (CE_{50}/\text{conc. del fármaco})^m]$, donde m es un parámetro que refleja la pendiente de la curva de concentración-respuesta. El fondo se tomó como la señal residual observada tras la inhibición a la mayor concentración de un inhibidor de proteasa de control, NFV (3 µM).

Las concentraciones inhibitoras al 90 % (CE₉₀) se calcularon usando la forma exponencial de la ecuación del efecto mediano donde $CE_F = [(F/(100-F))^{1/H} \cdot CE_{50}]$, donde H es un parámetro que refleja la pendiente de la curva de concentración-respuesta. El fondo se tomó como señal residual observada tras la inhibición a la mayor concentración de un inhibidor de proteasa de control, NFV (3 µM).

Ensayo de cultivo de células con VIH

Se convirtió NL₄₋₃ de VIH-1 que expresa el gen de luciferasa de *Renilla* en el virus gag V370A/ΔT371 por mutagénesis dirigida a sitio. A364V es un mutante dirigido a sitio.

El virus T332s/V362I/Pr R41G (NL4.3, clado B) se obtuvo de la siguiente manera: Selección de resistencia del virus de la cepa NL4-4 del VIH-1 con el compuesto inhibidor de la maduración (MI) del VIH



se inició a la CE₅₀ para este virus (2 nM), con un aumento de dos veces en la concentración del compuesto inhibidor de la maduración aplicada en cada pase. En el pase 8, el virus se cosechó y se secuenció. La población vírica seleccionada contenía las sustituciones aminoacídicas T332S y V362I en Gag y la sustitución R41G en la proteasa. Estas sustituciones se introdujeron posteriormente en NLRepRlucP373, un derivado del clon NL4-3 de VIH-1 modificado para contener P373S, la sustitución polimórfica más común en el subtipo B en la posición 373, y el gen de luciferasa de *Renilla* se insertó en el locus *nef*.

La aparición de las sustituciones seleccionadas en el fondo genotípico wt se analiza en el presente documento:

Partiendo del virus wt, la sustitución R41G de proteasa del VIH se detectó en una de tres selecciones *in vitro* para la resistencia al compuesto MI anterior junto con V362I de Gag y T332S. R41G no es una sustitución de resistencia a PI primariaⁱ y no está presente en la base de datos de LANL (2010). Existe un único informe de R41G asociado a la selección *in vitro* para la resistencia con respecto a un PI de investigaciónⁱⁱ. Sin embargo, en ese caso, R41G no portaba por sí mismo resistencia al PI. Un cambio relacionado, R41K, es un polimorfo de subtipo B común (27 % de la base de datos de LANL), y R41K puede estar implicado en la aparición de resistencia de la proteasa a un inhibidor de proteasa de investigación.ⁱⁱⁱ R41 se sitúa en un bucle próximo al sitio de unión al sustrato de proteasa del VIH-1, y este cambio podría actuar alostéricamente para facilitar el cierre del bolsillo de sitio activo de la proteasa sobre el sustrato, permitiendo de esta manera la catálisis. Puede ser que R41G altere la dinámica del movimiento del bucle y el posicionamiento final del bucle, lo que podría causar que el sitio activo reconozca mejor los cambios seleccionados del compuesto MI primario (anterior) (V362I/T332S). Un análisis de las sustituciones V362I/T332S/Pr R41G, y sus efectos sobre la susceptibilidad del compuesto MI y el crecimiento vírico, se describen en la Tabla 1 a continuación:

Tabla 1: Sensibilidad antiviral de mutantes dirigidos al sitio

Grupo	Genotipo	Título de virus, TCID ₅₀ (×10 ⁵ /ml)			Peso en veces	
		CPE	Rluc	TA	Compuesto MI	BVM (Bevirimat)
Sustituciones clave						
Efectos cruzados de T332S y Pr R41G en V362I						
6	V362I	2.6	1.6	2.6	2.2	0.6

T332S	2,6	6,6	0,4	1,9	23
Proteasa R41G de VIH	2,6	2,6	1,0	1,5	1,9
T332S/V362I/	4,1	6,6	4,1	5,7	3,1
T332S/prR41G	0,6	1,0	0,4	6,1	4,2
V362I/prR41G	0,6	1,6	0,6	9,3	3,9
T332S/V362I/Pr41G	0,3	1,6	0,1	217	10

Se construyeron virus que contenían combinaciones de T332S y R41G de proteasa del VIH, con y sin V362I.). Los virus únicamente con un cambio son sólo ~2 veces menos sensibles al compuesto MI, mientras que las combinaciones dobles de estas 3 sustituciones son de 5,7 a 9,3 veces menos sensibles. El virus con el cambio triple es mucho menos sensible al compuesto MI, lo que sugiere que el cambio R41G en la proteasa puede "solapar" con los cambios de Gag para reducir adicionalmente la sensibilidad al compuesto MI, un hallazgo inesperado. Por lo tanto, el virus mutante dirigido a sitio T332S/V362I (SDM) muestra un cambio en veces de únicamente 5,7, pero la adición del cambio de la proteasa R41G aumenta sustancialmente el FC a 217.

ⁱ Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, Gunthard HF, Kuritzkes DR, Pillay D, Schapiro JM,

Richman DD. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: diciembre de 2009. Top HIV

Med. 2009 diciembre; 17(5): 138-45.

ⁱⁱ Dierynck, I, Van Markck, H, Van Ginderen, M, Jonckers, TH, Nalam, MN, Schiffer, CA,

Raoof, A, Kraus, G, Picchio, G. TMC310911, a novel human immunodeficiency virus type 1

protease inhibitor, shows in vitro an improved resistance profile and higher genetic barrier to

resistance compared

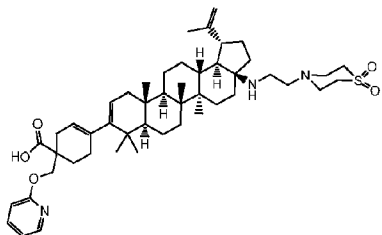
ⁱⁱⁱ Stray KM, Callebaut C, Glass B, Tsai L, Xu L, Müller B, Kräusslich HG, Cihlar T. Mutations in multiple domains of Gag drive the emergence of in vitro resistance to the phosphonate-containing HIV-1 protease inhibitor GS-8374. J Virol. 2013 87:454-63

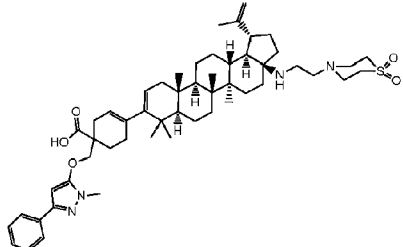
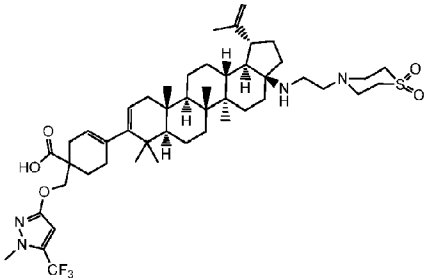
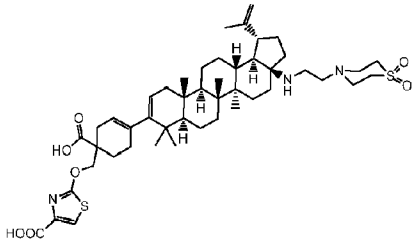
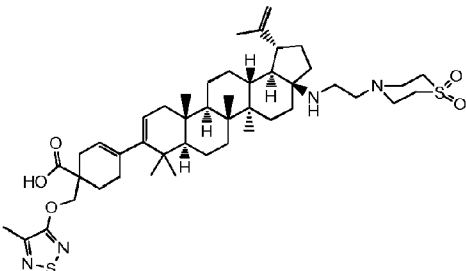
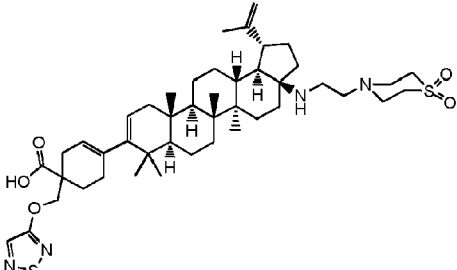
Se usaron todos los tres virus recombinantes como se ha descrito anteriormente en el ensayo de cultivo de células con VIH para el virus NL4-3. Los datos de CE₅₀ WT, CE₅₀ V370A/ΔT371, CE₅₀ A364V y CE₅₀ T332s/V362I/Pr R41G para los compuestos se muestran en la Tabla 2.

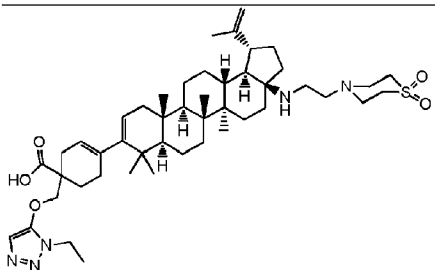
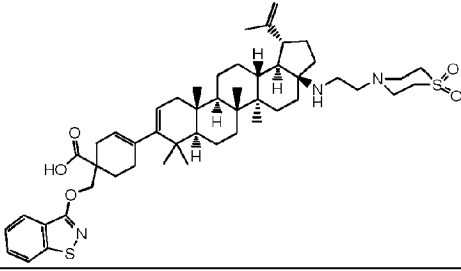
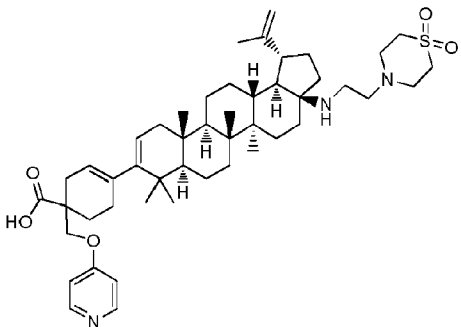
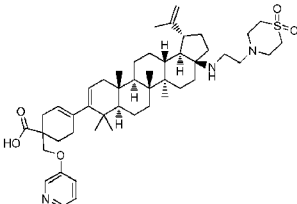
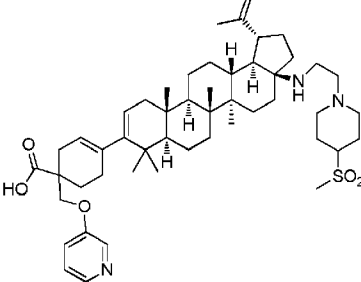
Clave de datos biológicos para las CE₅₀

Compuestos con EC ₅₀ >0,05 μM	Compuestos con EC ₅₀ <0,05 μM
Grupo "B"	Grupo "A"

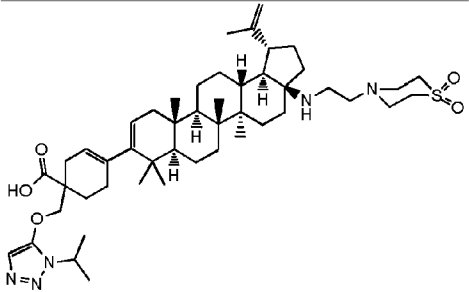
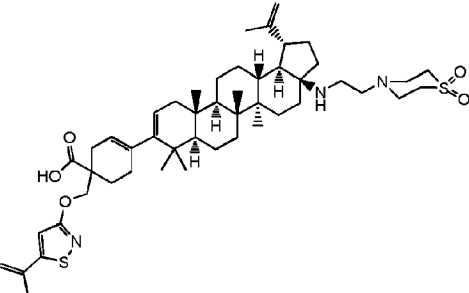
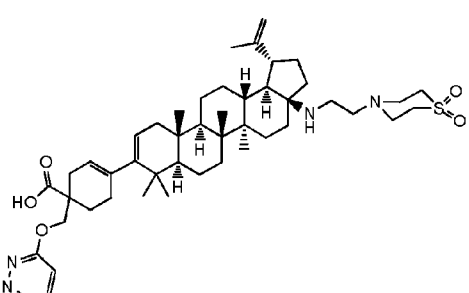
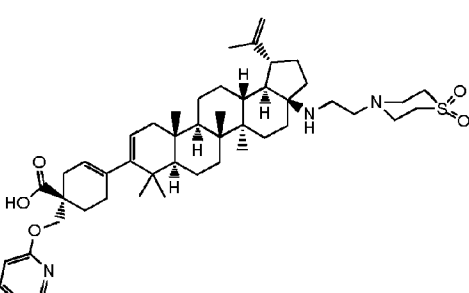
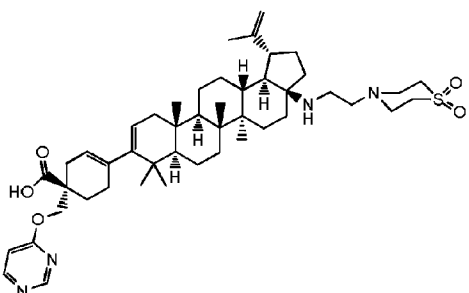
Tabla 2.

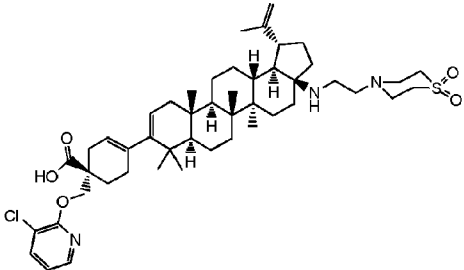
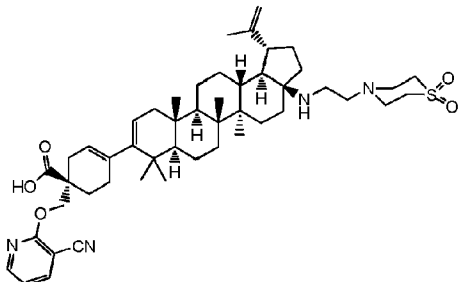
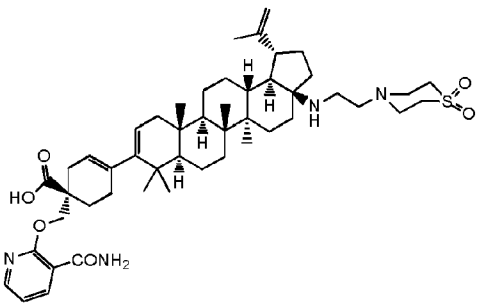
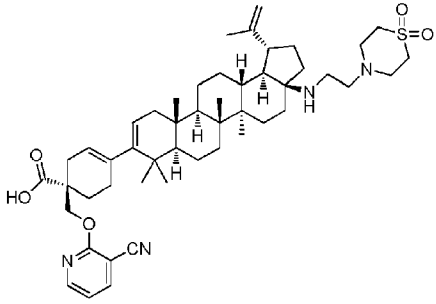
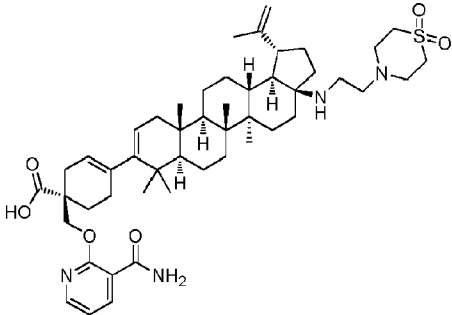
Ej. n.º	Estructura	CE ₅₀ (μM) TN	V370A/ ΔT371 de CE ₅₀ (μM)	CE ₅₀ de A364V (μM)	T332S/ V362I/ pr41G de CE ₅₀ (μM)
1		0,003	0,017	0,011	0,014

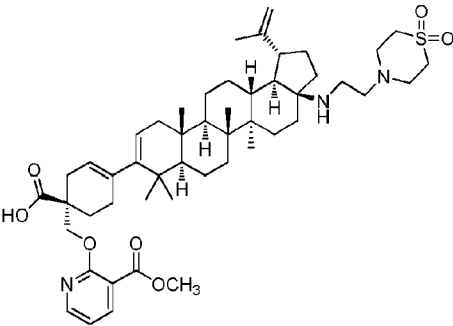
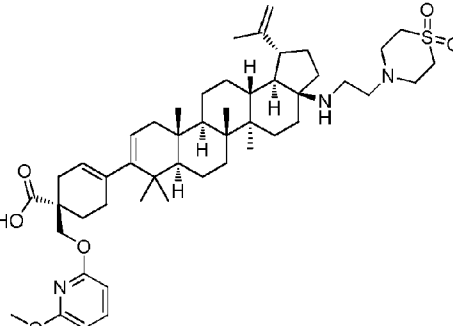
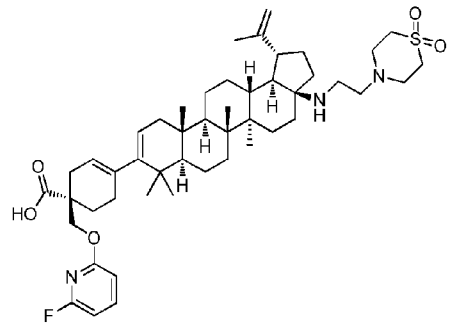
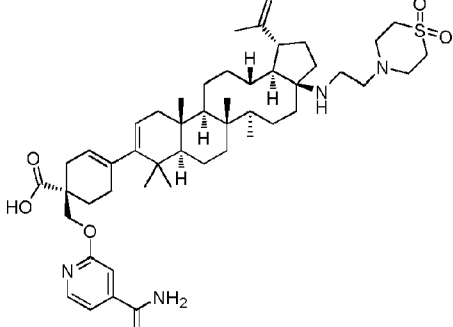
Ej. n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM) TN	V370A/ ΔT371 de CE ₅₀ (µM)	CE ₅₀ de A364V (µM)	T332S/ V362I/ pr41G de CE ₅₀ (µM)
2		3,000	-	1,941	3,000
3		0,009	-	2,218	2,167
4		B	B	B	B
5		0,003	0,015	0,015	0,015
6		A	A	B	A

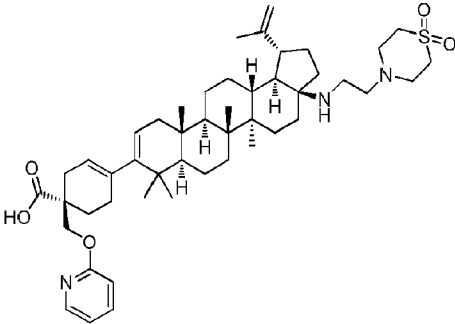
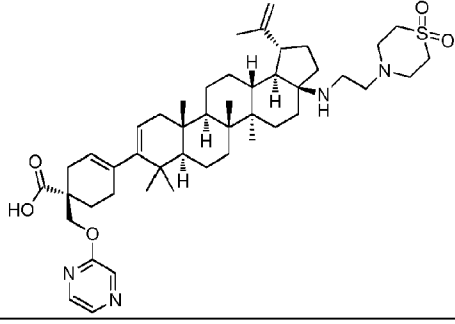
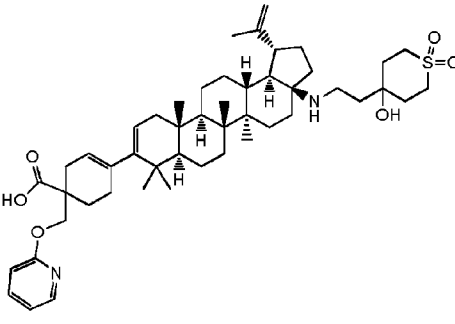
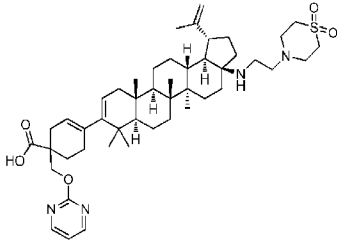
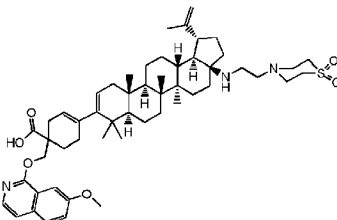
Ej. n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM) TN	V370A/ ΔT371 de CE ₅₀ (µM)	CE ₅₀ de A364V (µM)	T332S/ V362I/ pr41G de CE ₅₀ (µM)
7		0,002	0,192	0,095	0,192
8		A	A	A	A
9		0,002	-	0,035	0,014
10		0,002	-	0,027	0,006
11		0,002	-	0,018	0,008

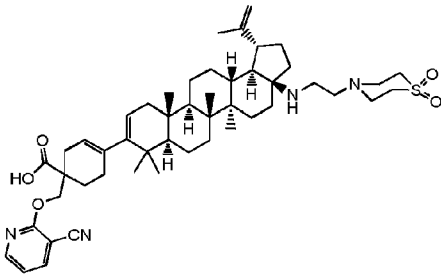
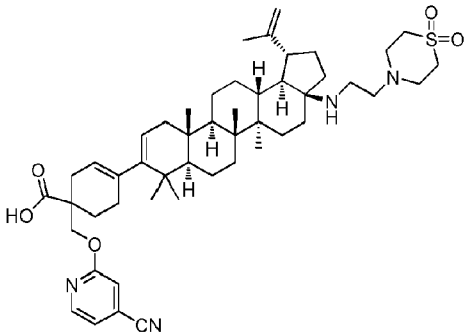
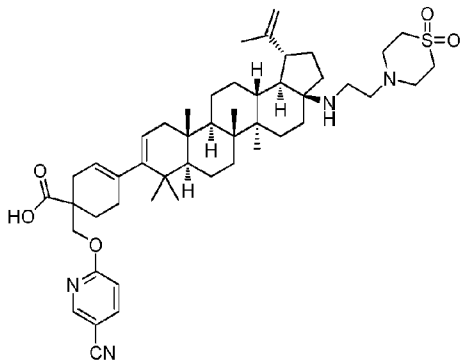
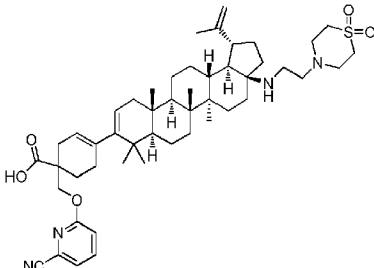
Ej. n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM) TN	V370A/ ΔT371 de CE ₅₀ (µM)	CE ₅₀ de A364V (µM)	T332S/ V362I/ pr41G de CE ₅₀ (µM)
12		A	A	A	A
13		0,002	0,007	0,024	0,007
14		0,027	B	B	B
15		0,004	0,390	2,376	0,390
16		0,005	0,030	0,032	0,030

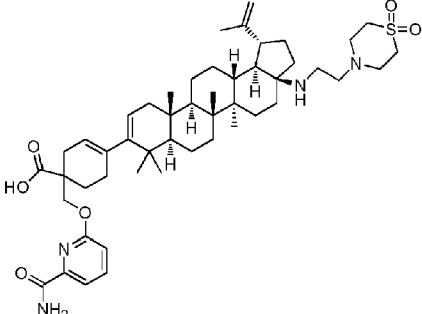
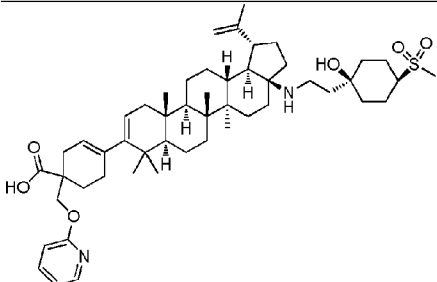
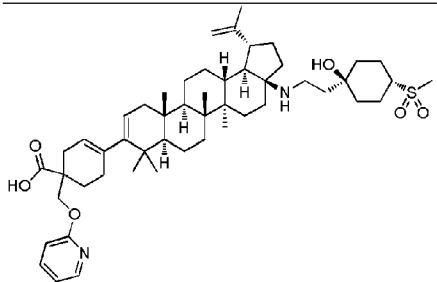
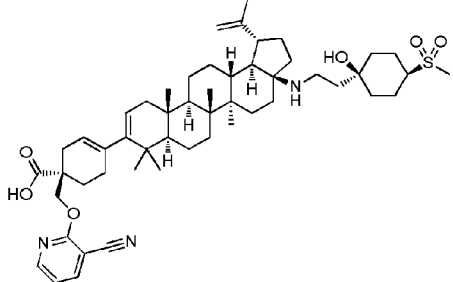
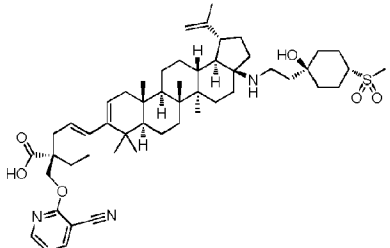
Ej. n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM) TN	V370A/ ΔT371 de CE ₅₀ (µM)	CE ₅₀ de A364V (µM)	T332S/ V362I/ pr41G de CE ₅₀ (µM)
17		0,003	0,015	B	0,015
18		0,002	A	0,011	0,014
19		0,003	0,047	0,036	0,047
20		A	A	A	A
21		A	B	A	B

Ej. n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM) TN	V370A/ ΔT371 de CE ₅₀ (µM)	CE ₅₀ de A364V (µM)	T332S/ V362I/ pr41G de CE ₅₀ (µM)
22		0,005	0,015	0,008	0,015
23		0,002	A	B	0,006
24		0,002	0,012	0,008	0,012
25		0,002	0,010	0,018	0,010
26		0,005	0,041	0,028	0,041

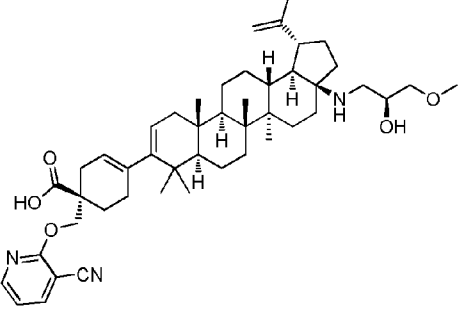
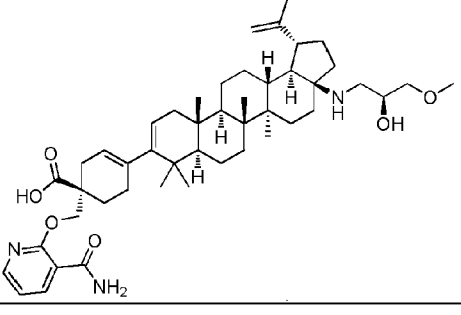
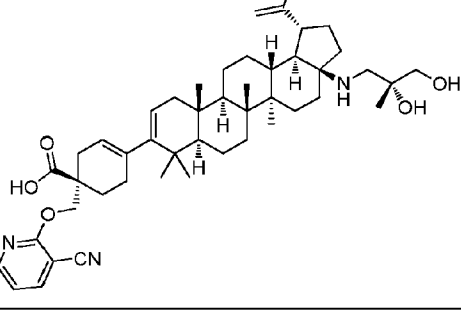
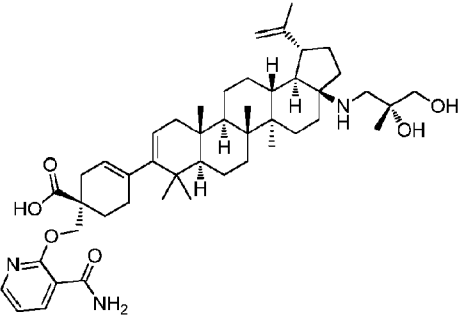
Ej. n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM) TN	V370A/ ΔT371 de CE ₅₀ (µM)	CE ₅₀ de A364V (µM)	T332S/ V362I/ pr41G de CE ₅₀ (µM)
27		A	A	A	A
28		0,003	0,021	0,021	0,021
29		0,005	0,021	0,005	0,021
30		A	A	A	A

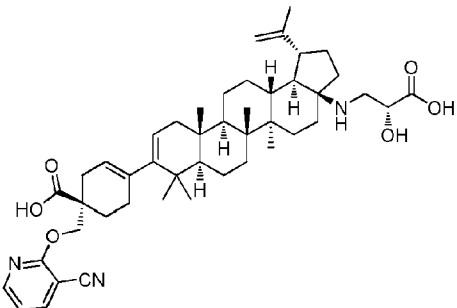
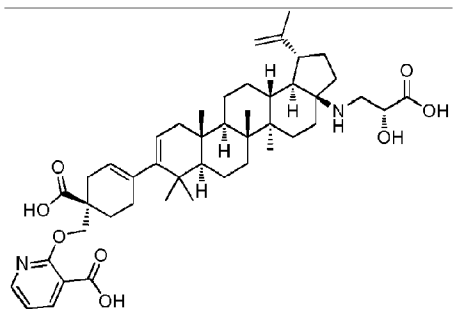
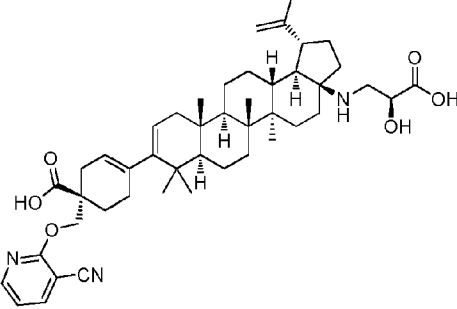
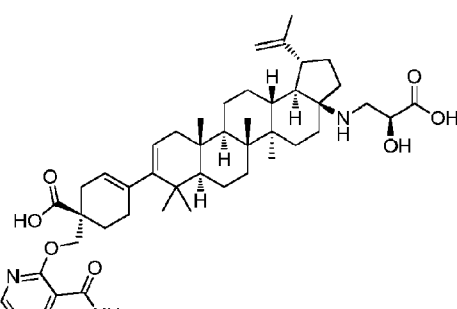
Ej. n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM) TN	V370A/ ΔT371 de CE ₅₀ (µM)	CE ₅₀ de A364V (µM)	T332S/ V362I/ pr41G de CE ₅₀ (µM)
31		0,002	0,009	0,006	0,009
32		A	A	A	A
33		0,005	A	0,016	A
34		0,002	0,013	A	0,013
35		0,007	B	0,024	B

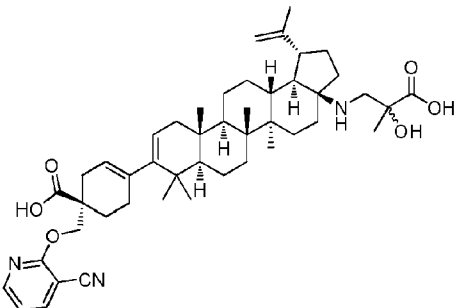
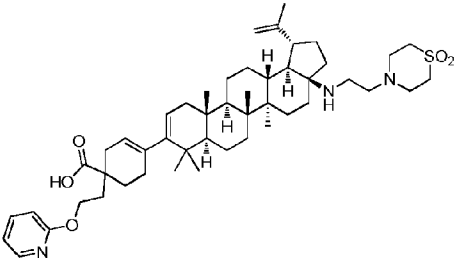
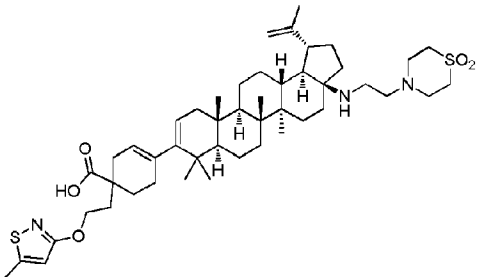
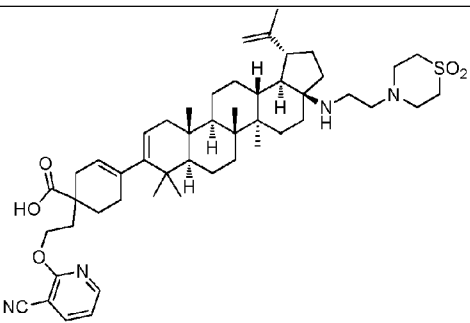
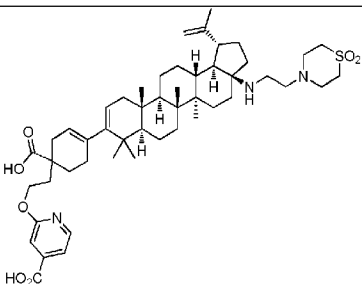
Ej. n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM) TN	V370A/ ΔT371 de CE ₅₀ (µM)	CE ₅₀ de A364V (µM)	T332S/ V362I/ pr41G de CE ₅₀ (µM)
36		0,003	0,011	0,005	0,011
37		A	B	B	B
38		0,002	0,232	0,029	0,232
39		0,014	B	A	B

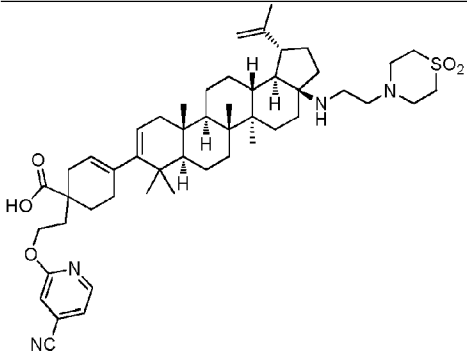
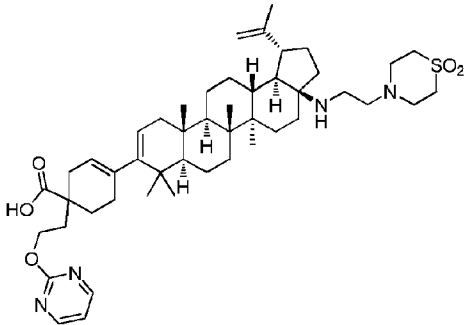
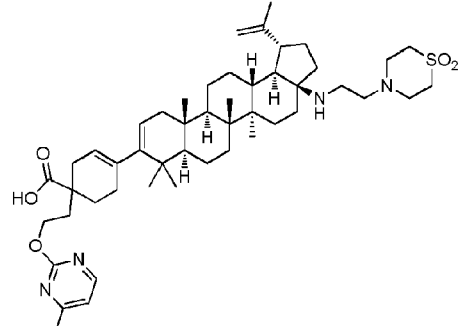
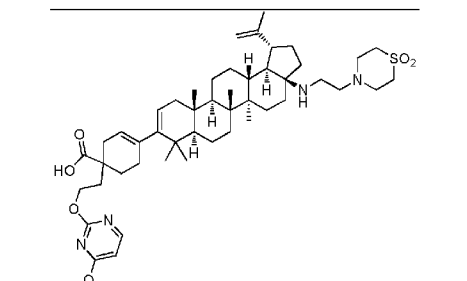
Ej. n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM) TN	V370A/ ΔT371 de CE ₅₀ (µM)	CE ₅₀ de A364V (µM)	T332S/ V362I/ pr41G de CE ₅₀ (µM)
40		0,004	0,233	0,271	0,233
A1		0,005	0,026	0,009	0,026
A2		0,001	0,008	0,014	0,008
A3		0,004	0,005	0,011	0,005
A4		0,004	0,006	0,026	0,006

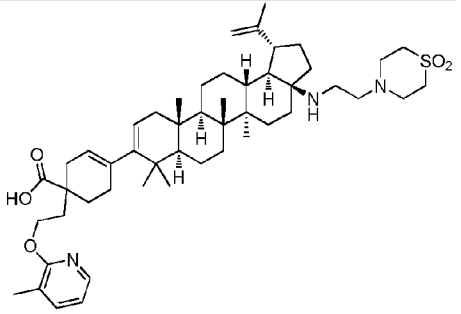
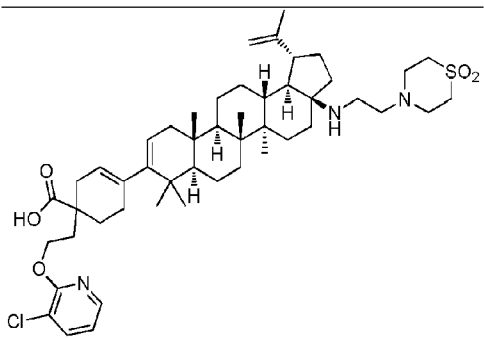
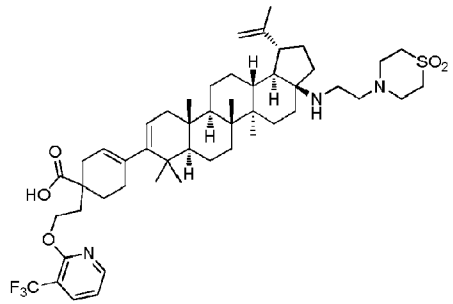
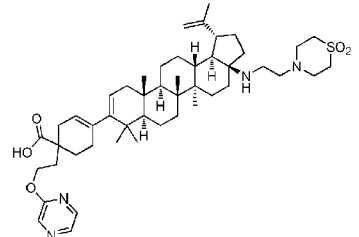
Ej. n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM) TN	V370A/ ΔT371 de CE ₅₀ (µM)	CE ₅₀ de A364V (µM)	T332S/ V362I/ pr41G de CE ₅₀ (µM)
A5		0,002	0,003	0,006	0,003
A6		0,002	0,008	0,005	0,008
A7		0,003	0,005	0,477	0,005
A8		0,004	0,023	0,176	0,023
A9		0,003	0,012	0,300	0,012

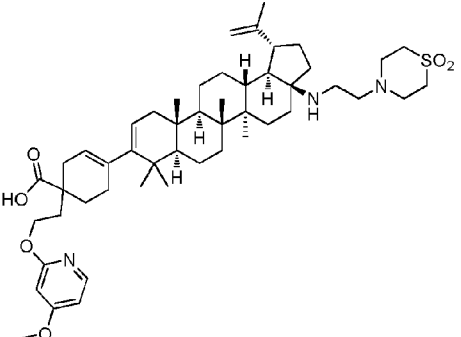
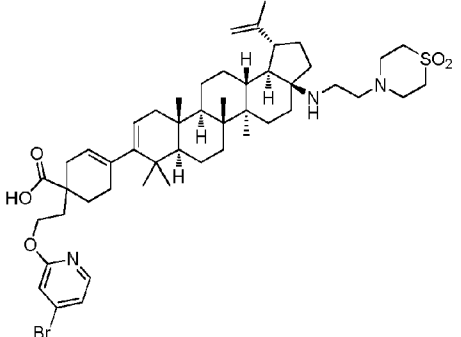
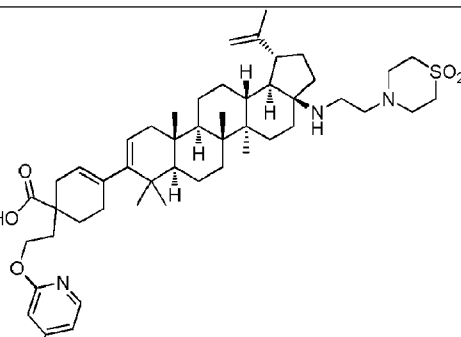
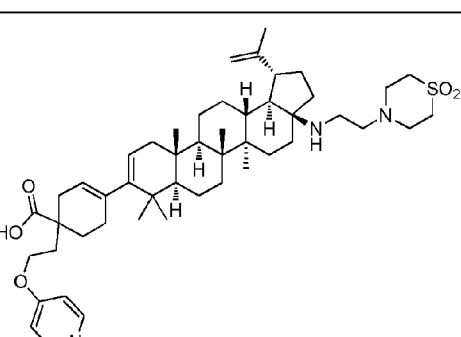
Ej. n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM) TN	V370A/ ΔT371 de CE ₅₀ (µM)	CE ₅₀ de A364V (µM)	T332S/ V362I/ pr41G de CE ₅₀ (µM)
A11		0,011	0,017	0,281	0,017
A12		0,002	0,059	0,069	0,059
A13		0,002	0,027	0,831	0,027
A14		0,005	0,110	0,114	0,110

Ej. n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM) TN	V370A/ ΔT371 de CE ₅₀ (µM)	CE ₅₀ de A364V (µM)	T332S/ V362I/ pr41G de CE ₅₀ (µM)
A15		0,003	0,010	0,794	0,010
A16		0,010	0,068	0,139	0,068
A17		0,003	0,015	3,000	0,015
A18		0,008	0,027	0,192	0,027

Ej. n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM) TN	V370A/ ΔT371 de CE ₅₀ (µM)	CE ₅₀ de A364V (µM)	T332S/ V362I/ pr41G de CE ₅₀ (µM)
A19		0,003	0,020	B	0,020
A20		A	A	A	A
A21		0,003	0,018	0,017	0,018
A22		0,004	0,013	0,027	0,013
A23		0,007	B	0,333	0,193

Ej. n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM) TN	V370A/ ΔT371 de CE ₅₀ (µM)	CE ₅₀ de A364V (µM)	T332S/ V362I/ pr41G de CE ₅₀ (µM)
A24		0,001	3,000	0,007	3,000
A25		A	A	A	A
A26		0,005	B	B	B
A27		0,022	B	B	3,000

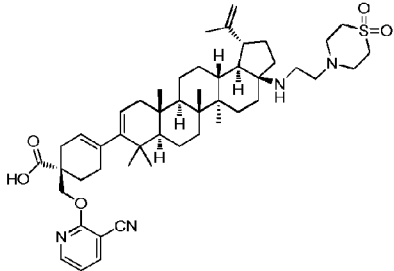
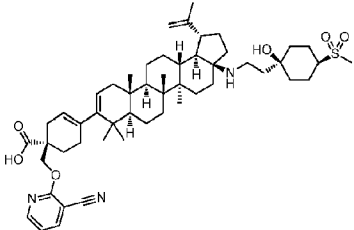
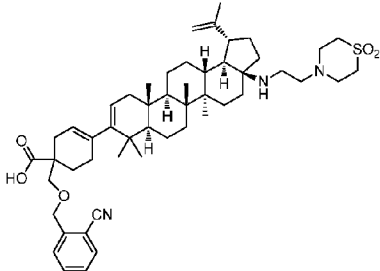
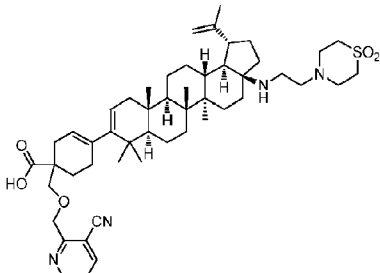
Ej. n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM) TN	V370A/ ΔT371 de CE ₅₀ (µM)	CE ₅₀ de A364V (µM)	T332S/ V362I/ pr41G de CE ₅₀ (µM)
A28		A	0,068	B	0,068
A29		0,005	0,003	0,004	0,003
A30		0,013	0,223	3,000	0,223
A31		0,003	B	3,000	B

Ej. n.º	Estructura	CE ₅₀ (µM) TN	V370A/ ΔT371 de CE ₅₀ (µM)	CE ₅₀ de A364V (µM)	T332S/ V362I/ pr41G de CE ₅₀ (µM)
A32		0,006	B	B	0,419
A33		0,006	B	1,787	0,419
A34		0,002	B	0,064	0,096
A35		A	3,000	0,233	B

En la Tabla 3 a continuación, se sometieron a prueba dos compuestos correspondientes a dos realizaciones de la invención (Ejemplos 25 y A3) y se compararon con dos compuestos (comparativos) diferentes fuera del alcance de los mismos. Cada compuesto se evaluó para determinar los valores de CE₅₀ (WT) o CE₉₀ (véanse las cepas

identificadas a continuación, incluyendo el mutante triple T332S/V362I/pr R41G):

Tabla 3

Ej.		CE ₅₀ (μM) TN	deIV370/ T371A de CE ₉₀ (μM)	CE ₉₀ de A364V (μM)	T332S/ V362I/ prR41G de CE ₉₀ (μM)
25		0,002	0,002	0,041	0,021
A3		0,004	0,015	0,166	0,017
Comparativo		0,003	2,418	0,228	2,418
Comparativo		0,002	1,464	0,340	1,464

5 Como puede deducirse a partir de la Tabla 3, los dos compuestos identificados de acuerdo con la invención tenían mejores valores de CE_{90} frente a los compuestos comparativos, cuando se sometieron a prueba frente a las cepas mutantes especificadas que se han identificado anteriormente.

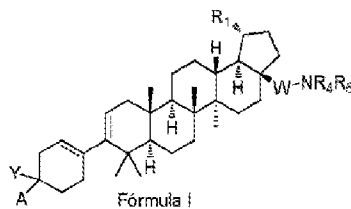
10 La descripción anterior es meramente ilustrativa y no debe entenderse que limite el alcance o los principios subyacentes de la invención de ninguna manera. De hecho, diversas modificaciones de la invención, además de las mostradas y descritas en el presente documento, resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de los siguientes ejemplos y la descripción anterior.

15

REIVINDICACIONES

1. Una combinación que comprende

5 i) un compuesto de fórmula I, que incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo:



en donde R₁ es isopropenilo o isopropilo;

A es -alquilo C₁₋₆-OR₀;

en donde R₀ es heteroaril-Q₀;

15 Q₀ se selecciona del grupo de -H, -CN, -alquilo C₁₋₆, -COOH, -Ph, -Oalquilo C₁₋₆, -halo, -CF₃,

Y se selecciona del grupo de -COOR₂, -C(O)NR₂SO₂R₃, -C(O)NHSO₂NR₂R₂, -SO₂NR₂C(O)R₂, -tetrazol, y -CONHOH,

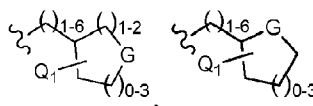
20 en donde n = 1-6;

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

W está ausente o es -CH₂- o -CO-;

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

R₄ se selecciona del grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido con C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-Q₁, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆-Q₁, arilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, -COR₆, -SO₂R₇, -SO₂NR₂R₂, y



en las que G se selecciona del grupo de -O-, -SO₂- y -NR₁₂-;

35 en donde Q₁ se selecciona del grupo de alquilo-C₁₋₆, -fluoroalquilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroarilo sustituido, halógeno, -CF₃, -OR₂, -COOR₂, -NR₈R₉, -CONR₈R₉ y -SO₂R₇; R₅ se selecciona del grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₆, alquilo C₁₋₆sustituido, -alquilo C₁₋₆-NR₈R₉, -COR₃, -SO₂R₇ y -SO₂NR₂R₂;

40 con la condición de que R₄ o R₅ no sea -COR₆ cuando W sea -CO-;

con la condición adicional de que únicamente uno de R₄ o R₅ se seleccione del grupo de -COR₆, -COCOR₆, -SO₂R₇ y -SO₂NR₂R₂;

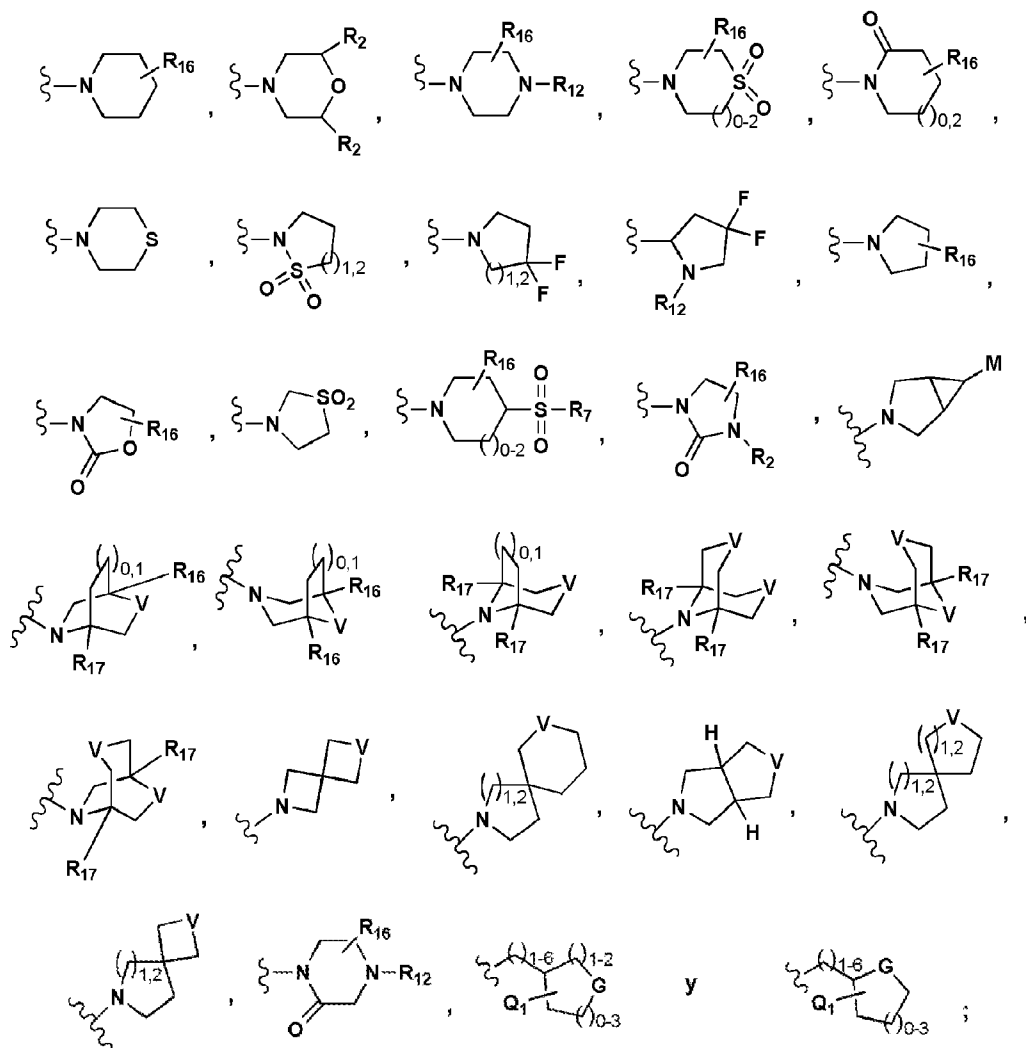
45 R₆ se selecciona del grupo de -H, alquilo C₁₋₆, alquilo sustituido con alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo sustituido C₃₋₆-Q₂, alquilo C₁₋₆-Q₂, alquilo sustituido con alquilo C₁₋₆-Q₂, cicloalquilo C₃₋₆-Q₂, arilo-Q₂, -NR₁₃R₁₄ y -OR₁₅;

50 en donde Q₂ se selecciona del grupo de arilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, -OR₂, -COOR₂, -NR₈R₉, SO₂R₇, -CONHSO₂R₃, y -CONHSO₂NR₂R₂;

R₇ se selecciona del grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo sustituido con C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -CF₃, arilo y heteroarilo;

55 R₈ y R₉ se seleccionan independientemente del grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo sustituido con C₁₋₆, arilo,

heteroarilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, -alquilo C₁₋₆-Q₂, y -COOR₃, o R₈ y R₉ se toman junto con el N adyacente para formar un ciclo seleccionado del grupo de:



M se selecciona del grupo de -R₁₅, -SO₂R₂, -SO₂NR₂R₂, -OH y -NR₂R₁₂;

V se selecciona del grupo de -CR₁₀R₁₁-, -SO₂-, -O- y -NR₁₂-;

con la condición de que únicamente uno de R₈ o R₉ pueda ser -COOR₃;

R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente del grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo sustituido con C₁₋₆ y -cicloalquilo C₃₋₆;

R₁₂ se selecciona del grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido con alquilo, -CONR₂R₂, -SO₂R₃, y -SO₂NR₂R₂;

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

Q₃ se selecciona del grupo de heteroarilo, heteroarilo sustituido, -NR₂R₁₂, -CONR₂R₂, -COOR₂, -OR₂, y -SO₂R₃,

R₁₅ se selecciona del grupo de -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -alquilo C₁₋₆ sustituido, -alquilo C₁₋₆-Q₃, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆-Q₃ y -alquilo C₁₋₆ sustituido-Q₃;

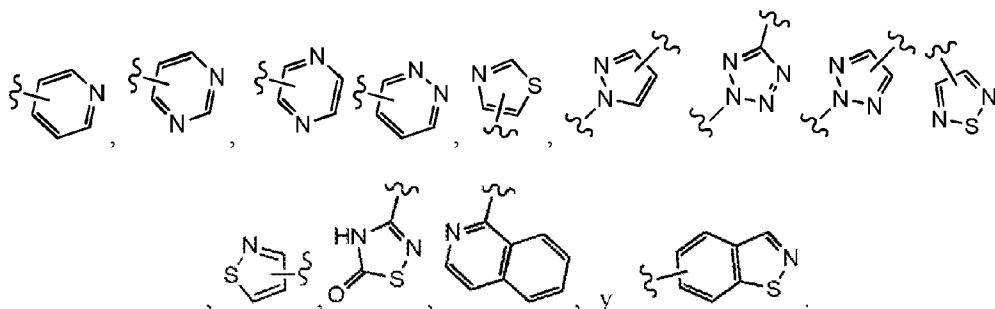
R₁₆ se selecciona del grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -NR₂R₂, y -COOR₂;

con la condición de que cuando V sea $-\text{NR}_{12}-$; R_{16} no sea $-\text{NR}_2\text{R}_2$; y

R_{17} se selecciona del grupo de -H, -alquilo C_{1-6} , $-\text{COOR}_3$, y arilo; y

(ii) un antiviral, inmunomodulador, antiinfeccioso, inhibidor de la entrada del VIH o vacuna contra el VIH.

2. La combinación de la reivindicación 1, en donde el resto heteroarilo en el grupo R_0 se selecciona del grupo de



3. La combinación de la reivindicación 2, en donde R_1 es isopropenilo.

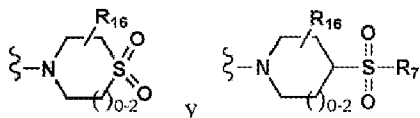
4. La combinación de la reivindicación 3, en donde Y es $-\text{COOR}_2$.

5. La combinación de la reivindicación 4, en donde R_2 es -H.

6. La combinación de la reivindicación 1, en donde R_4 es -alquilo $\text{C}_{1-6}-\text{Q}_1$.

7. La combinación de la reivindicación 6, en donde Q_1 es $-\text{NR}_8\text{R}_9$.

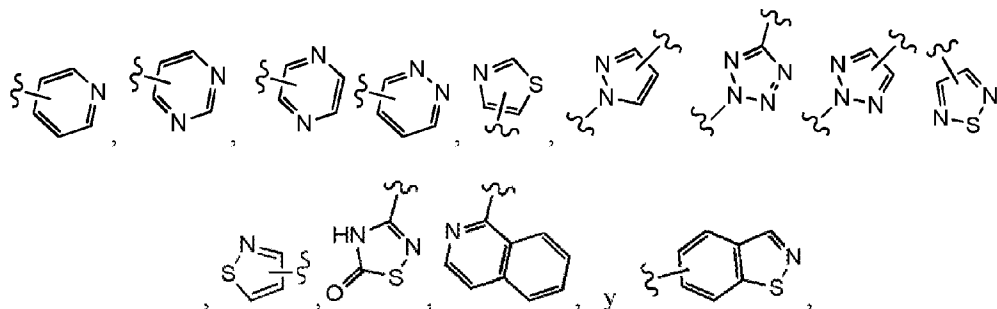
8. La combinación de la reivindicación 7, en donde cuando R_8 y R_9 se toman junto con el -N adyacente para formar un ciclo, el ciclo se selecciona del grupo de:



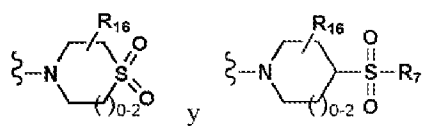
9. La combinación de la reivindicación 8, en donde R_7 y R_{16} se seleccionan cada uno del grupo de -H y -alquilo C_{1-6} .

10. La combinación de la reivindicación 1, en donde Q_0 es -CN.

11. La combinación de la reivindicación 1, en donde R_1 es isopropenilo, en el grupo R_0 el resto "heteroarilo" se selecciona del grupo de:

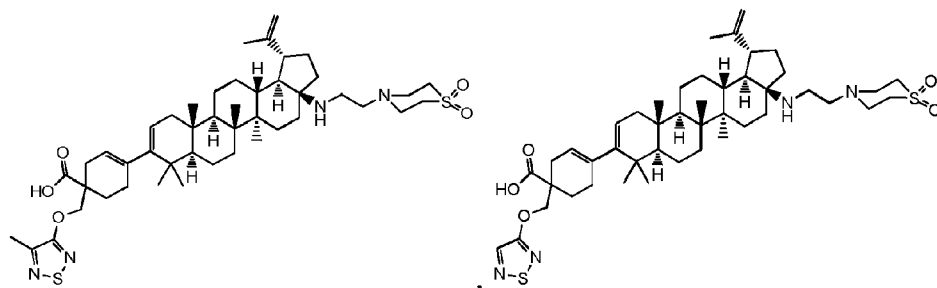
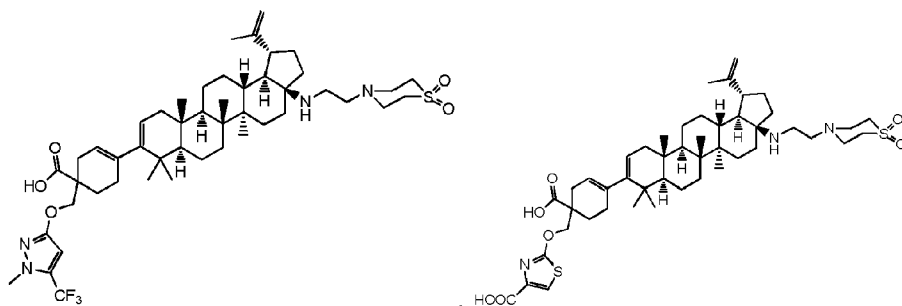
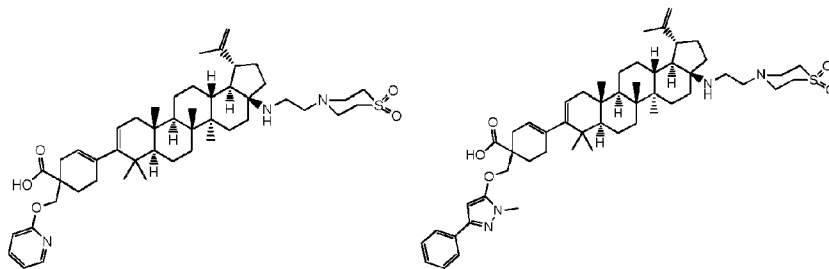


Y es $-\text{COOH}$, R_4 es -alquilo $\text{C}_{1-6}-\text{Q}_1$, Q_1 es $-\text{NR}_8\text{R}_9$, y R_8 y R_9 se toman junto con el -N adyacente para formar un ciclo que se selecciona del grupo de:

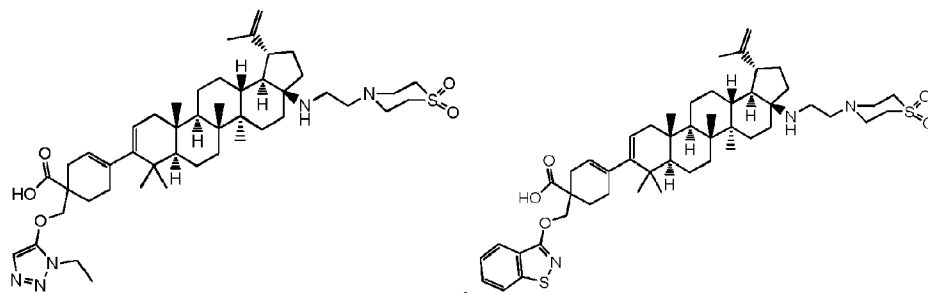


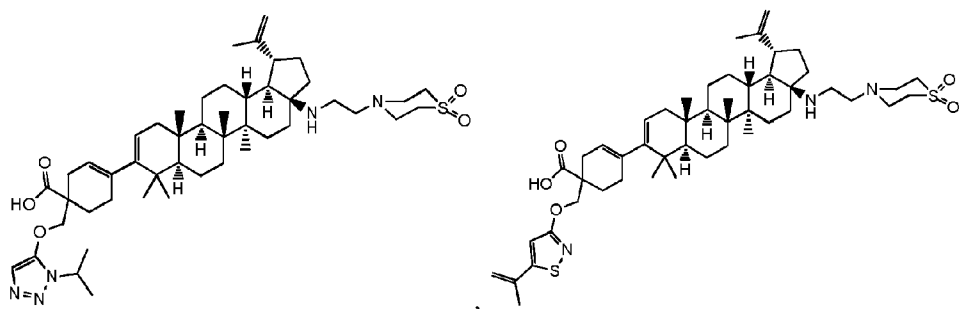
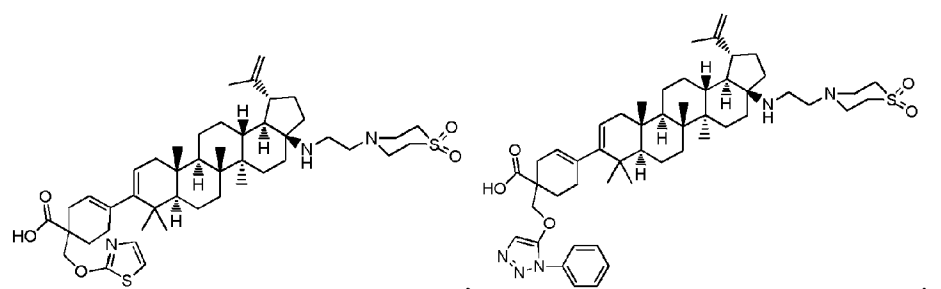
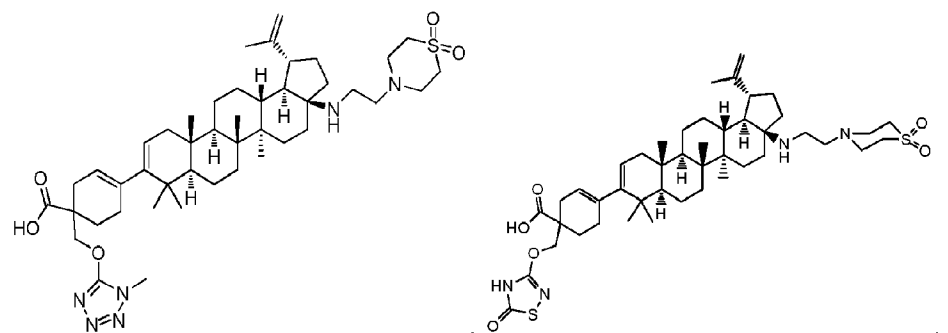
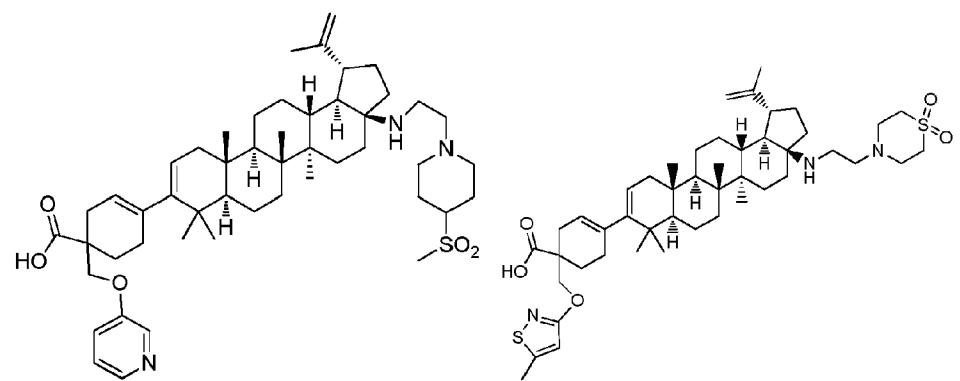
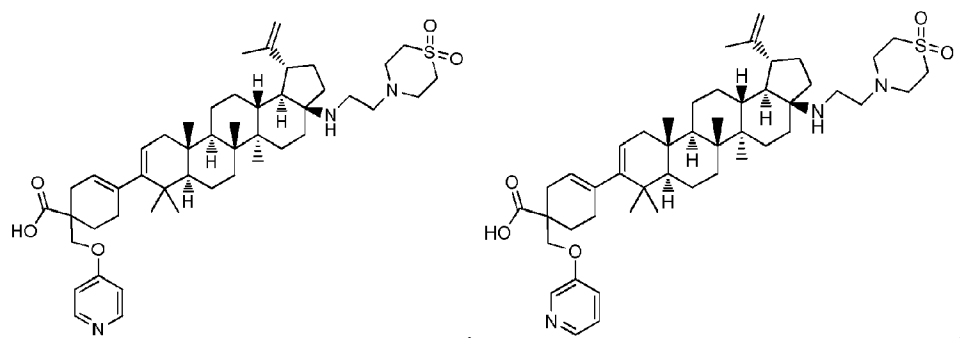
12. La combinación de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula I, incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables, se selecciona del grupo de:

5



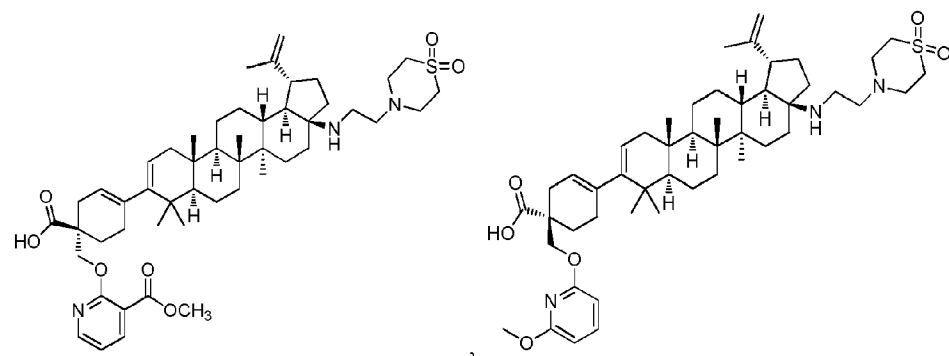
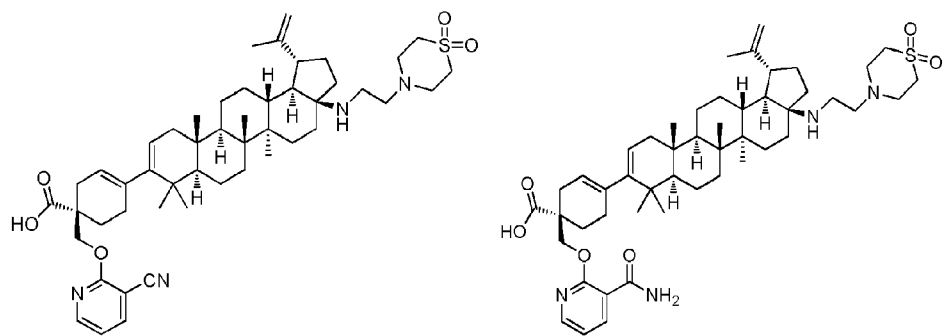
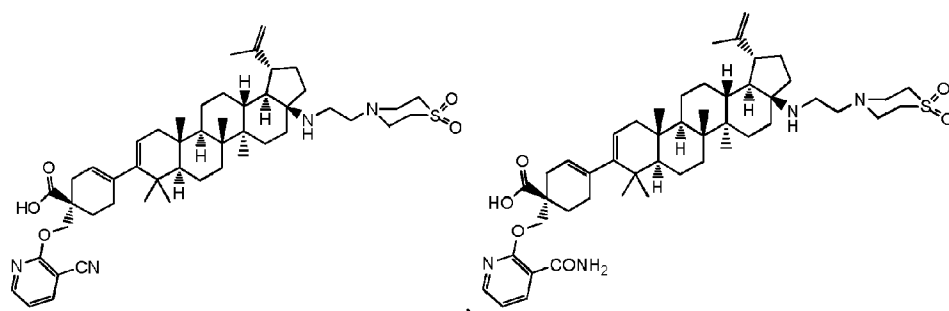
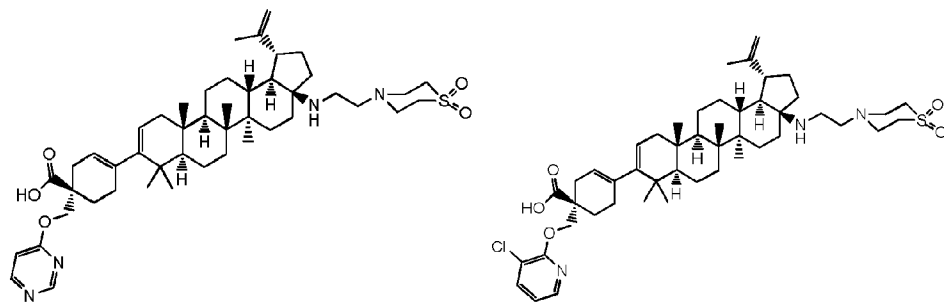
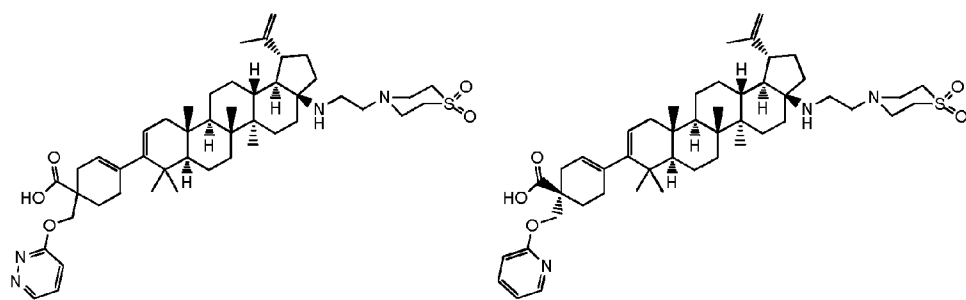
10





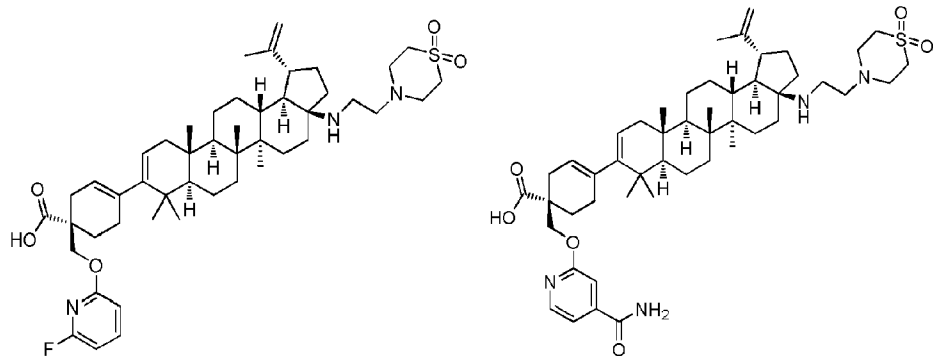
5

10

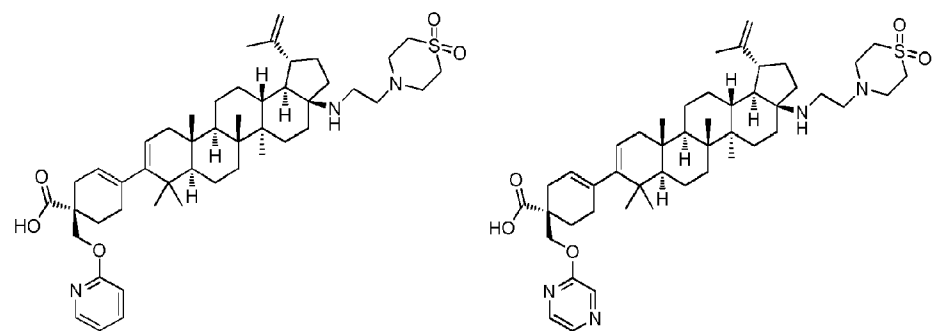


5

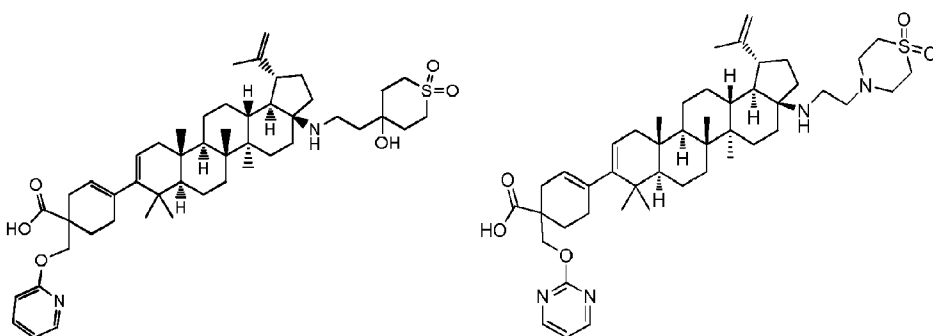
10



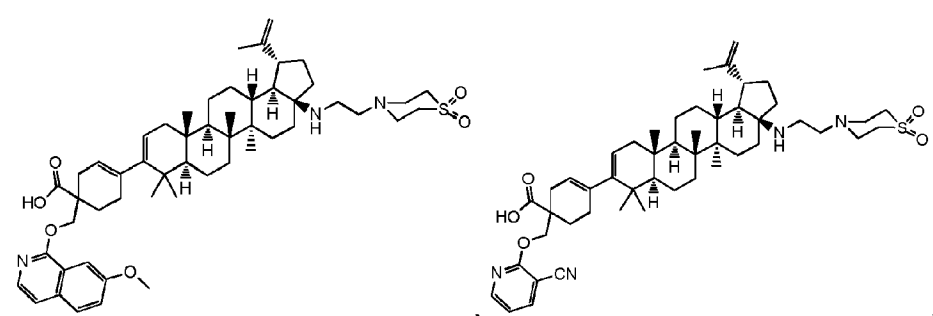
,



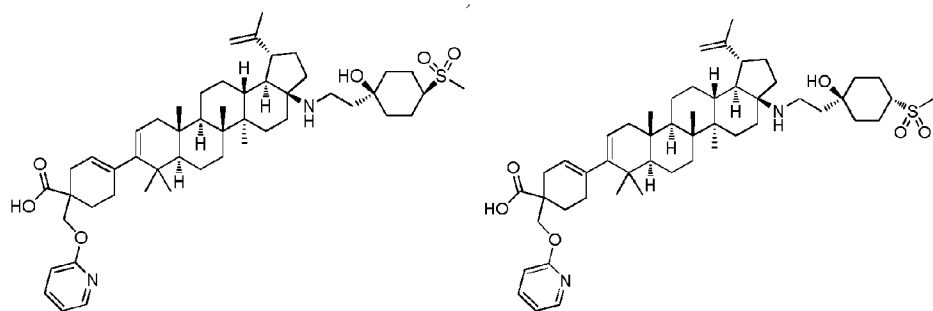
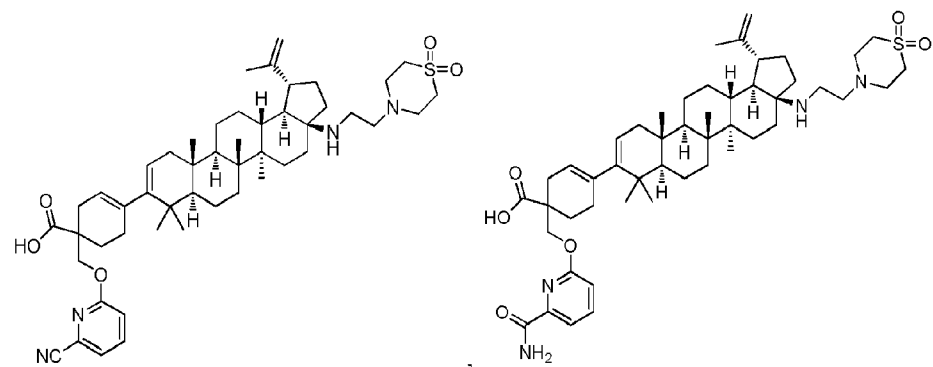
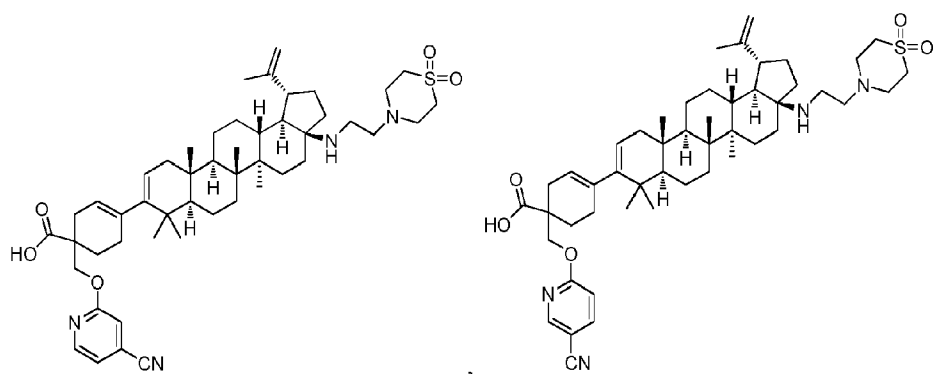
,



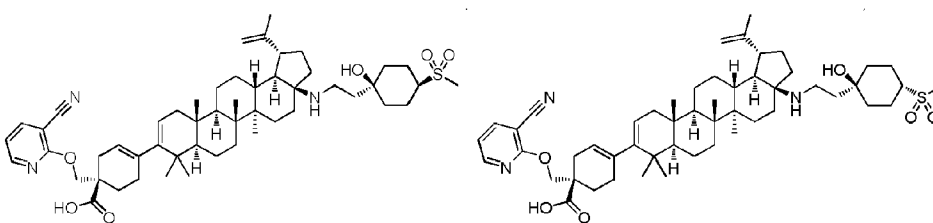
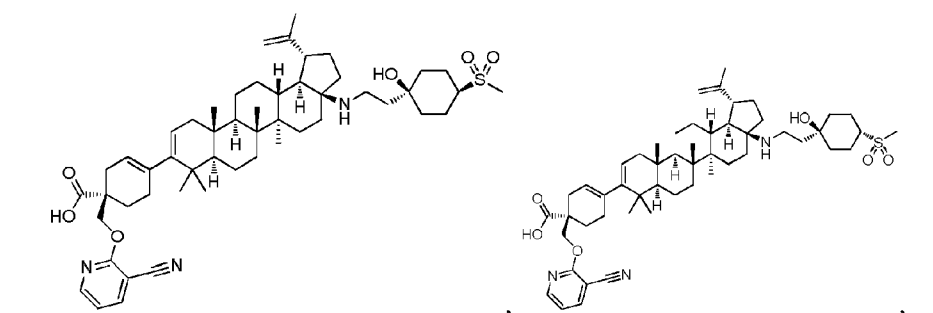
,



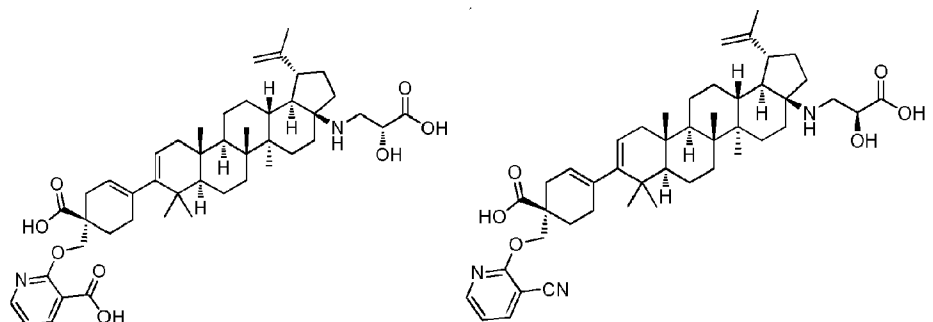
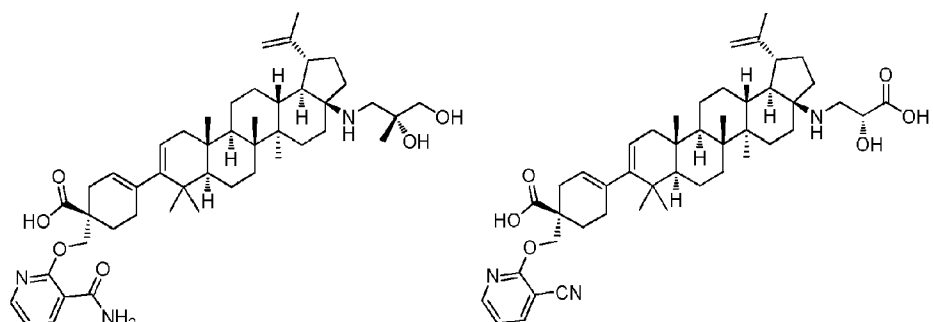
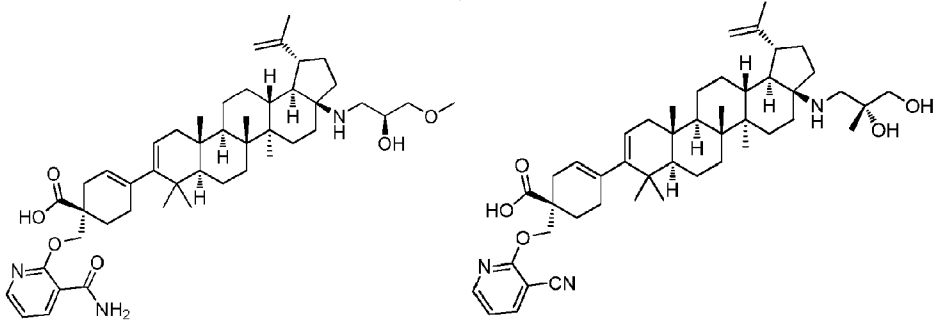
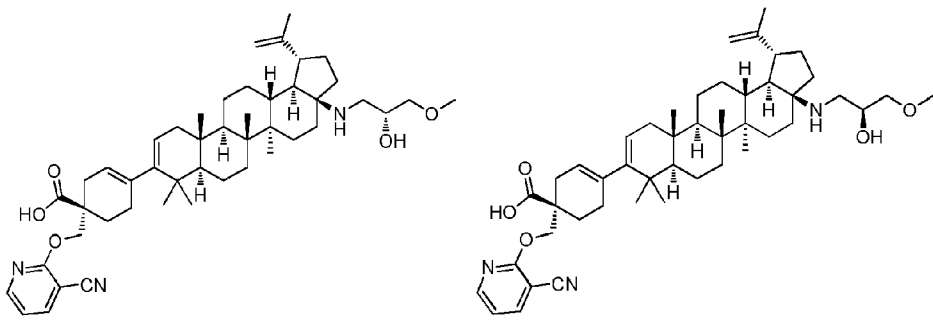
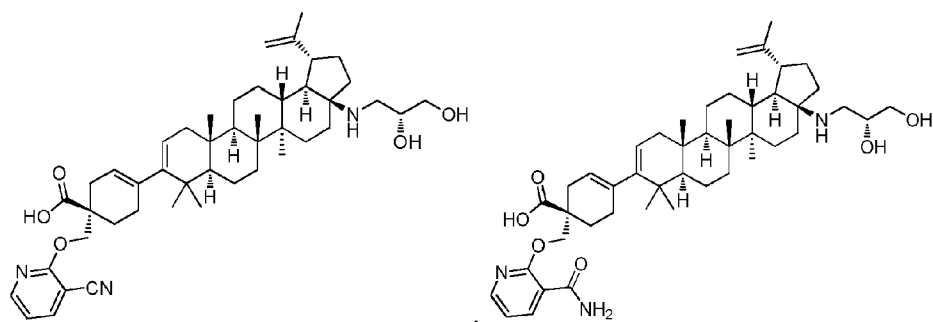
,



5

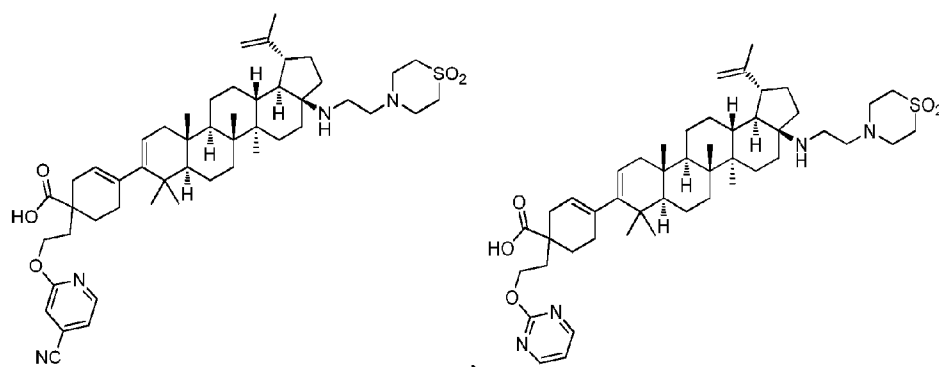
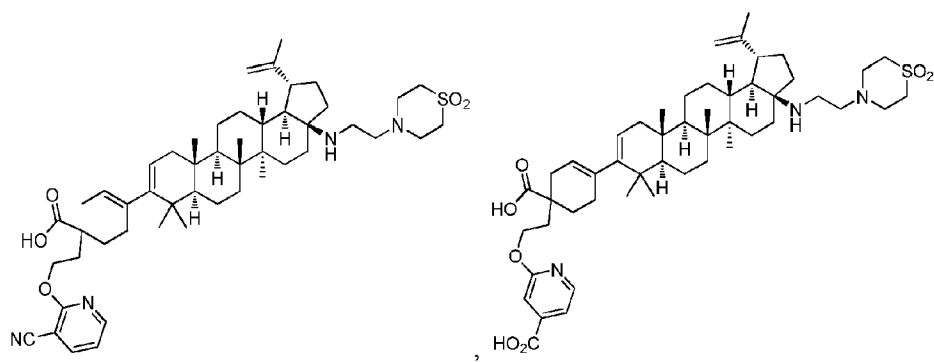
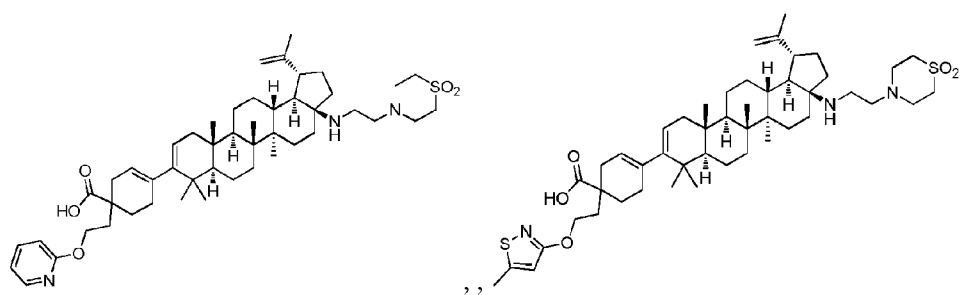
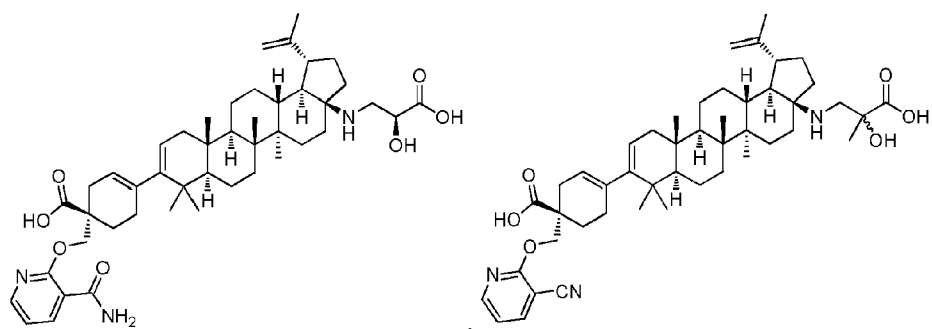


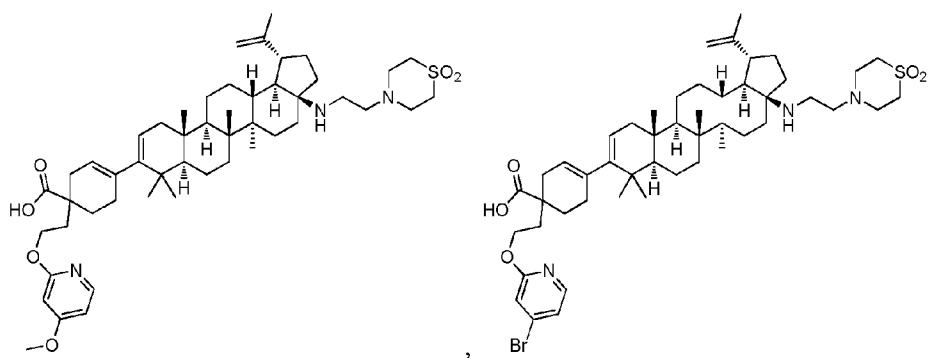
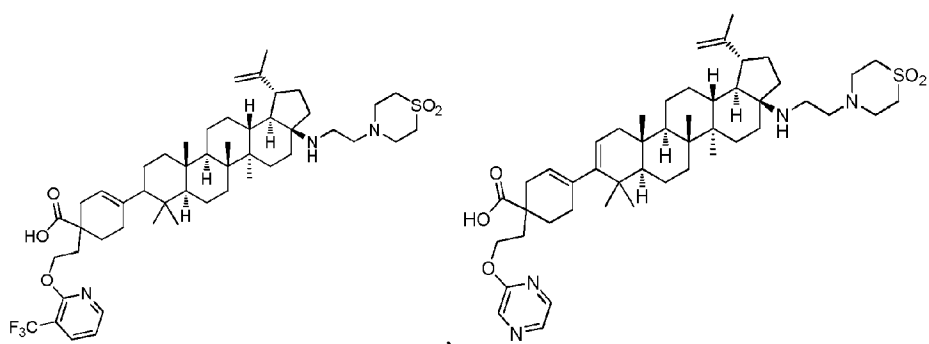
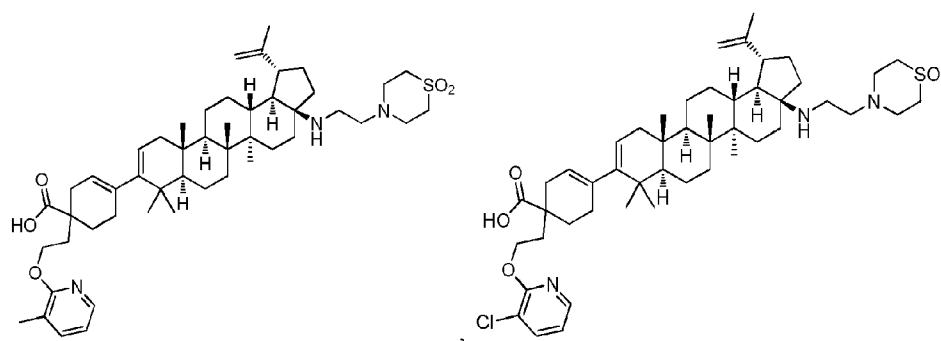
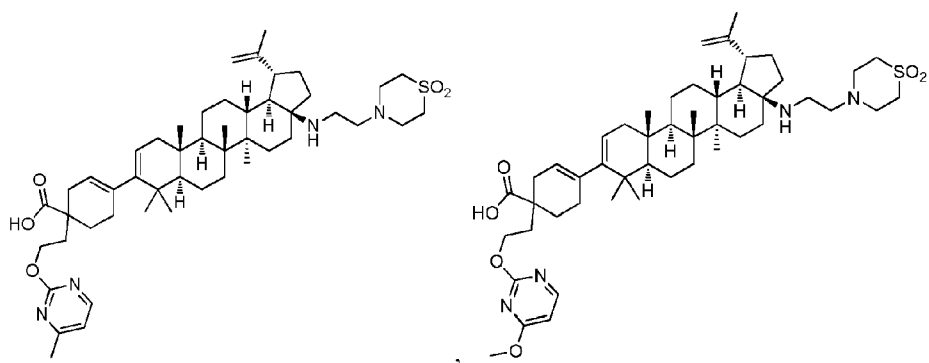
10



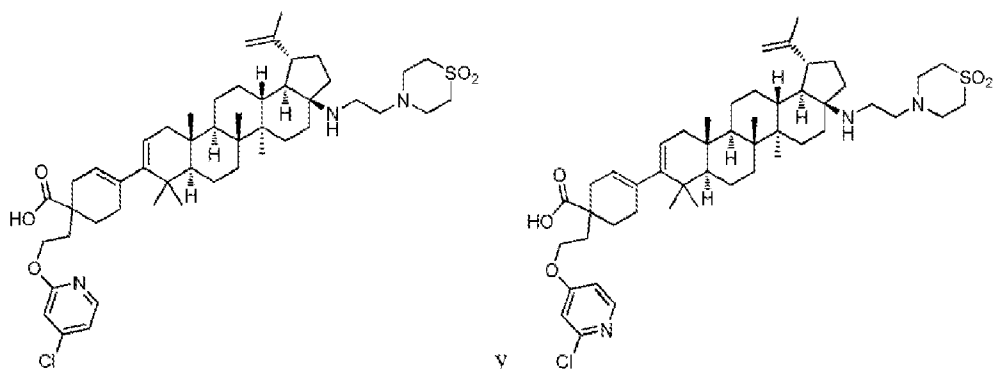
5

10



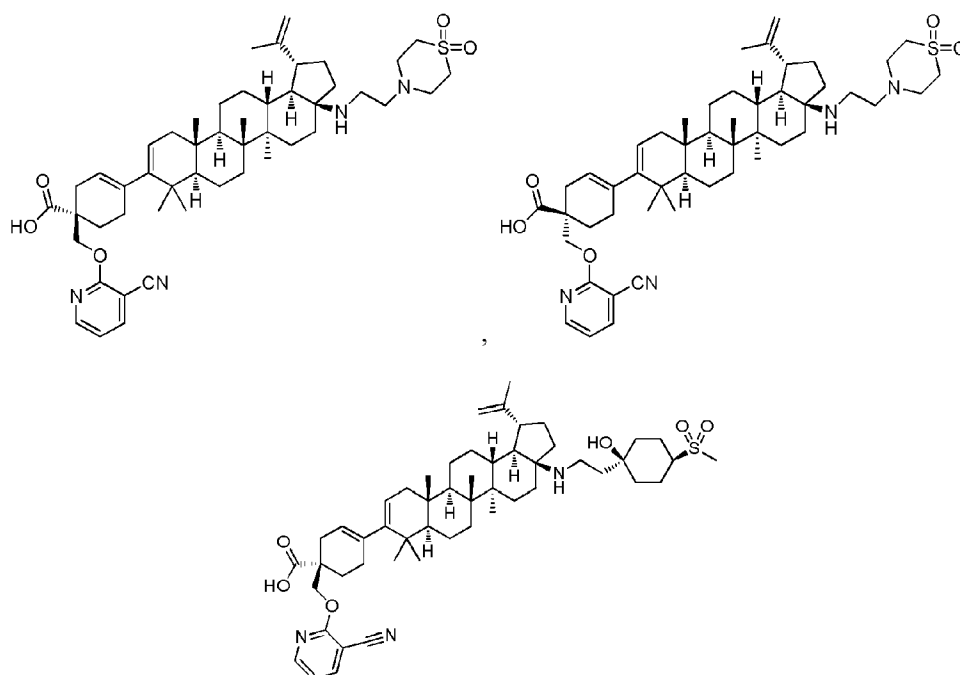


5

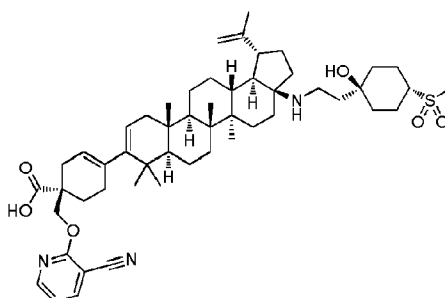


13. La combinación de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula I, incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables, se selecciona del grupo de:

5



10 y



14. La combinación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde la combinación incluye un antiviral contra el sida que es GSK1265744.
15. La combinación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde la combinación incluye un antiviral contra el sida que es dolutegravir.
16. La combinación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde la combinación se administra por separado o en conjunto.

- 17. Una composición que comprende la combinación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 junto con uno o más vehículos, excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
- 5 18. Una combinación como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para su uso en el tratamiento de un mamífero infectado con el virus del VIH.
- 19. Una composición como se reivindica en la reivindicación 17 para su uso en el tratamiento de un mamífero infectado con el virus del VIH.
- 10 20. Una combinación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para su uso en terapia.