

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 965 305**

51 Int. Cl.:

C07J 63/00 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.02.2020** **PCT/IB2020/051048**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.08.2020** **WO20165741**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2020** **E 20720927 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2023** **EP 3924361**

54 Título: **Nuevos derivados de triterpeno como inhibidores del VIH**

30 Prioridad:

11.02.2019 IN 201941005217

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

12.04.2024

73 Titular/es:

HETERO LABS LIMITED (100.0%)
Plot No: B-80 & 81, A.P.I.E, Balanagar
Hyderabad 500018, IN

72 Inventor/es:

BANDI, PARTHASARADHI REDDY;
KURA, RATHNAKAR REDDY;
ADULLA, PANDURANGA REDDY y
KASIREDDY, BHASKAR REDDY

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 965 305 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

Nuevos derivados de triterpeno como inhibidores del VIH

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de India 201941005217 presentada el 11 de febrero de 2019.

Campo de la invención

- 10 La presente invención se refiere a nuevos derivados de triterpeno y compuestos relacionados, composiciones útiles para el tratamiento terapéutico de enfermedades virales y particularmente enfermedades mediadas por VIH.

Antecedentes de la invención

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

- 20 Se ha descubierto que el compuesto natural ácido betulínico, aislado de *Syzygium clavifolium* y de otras especies vegetales, posee actividad contra el VIH. Varios grupos de investigación llevaron a cabo modificaciones químicas en un intento de identificar potentes agentes contra el VIH mediante la fabricación de análogos semisintéticos del ácido betulínico, lo que condujo al descubrimiento del bevirimat como compuesto con un mecanismo de acción novedoso (J. Nat. Prod. 1994, 57(2): 243-7; J. Med. Chem. 1996, 39(5), 1016). Estudios adicionales demostraron que bevirimat actúa interrumpiendo el procesamiento de Gag (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003, 100(23):13555-60; Antimicrob. Agents. Chemother. 2001, 45(4), 1225-30; J. Virol. 2004, 78(2): 922-9; J. Biol. Chem. 2005, 280(51):42149-55; J. Virol. 2006, 80(12): 5716-22) y ser el primer inhibidor de maduración de su clase con una potente actividad contra el VIH-1. El bevirimat pasó a la fase 2 de los ensayos clínicos, en la clínica a pesar de las concentraciones plasmáticas óptimas, no todos los pacientes a los que se administra bevirimat tienen una reducción robusta de la carga viral. Se informó de que los pacientes no respondedores presentaban polimorfismos de la línea de base Gag más frecuentes cerca del sitio de escisión de la cápside SP-1 que los respondedores. (HIV gag polymorphism determines treatment response to bevirimat. XVII international HIV drug resistance work shop June 10-14, 2008, Sitges, Spain).

- 35 Gracias a estos desarrollos, los químicos medicinales comenzaron explorando derivados de ácido betulínico y compuestos relacionados de forma intensiva para sus actividades terapéuticas. Por ejemplo, la patente WO2017/149518 describe el triterpeno novedoso C-3 con derivados de amina C-17 como inhibidores del VIH; la patente WO2014/105926 describe nuevos derivados de prolina de ácido betulínico como inhibidores del VIH; la patente WO2014/130810 describe la preparación de derivados de ácido betulínico modificados con alquilo C3 y alqueno C3 útiles en el tratamiento del VIH; la patente WO2014/123889 describe la preparación de derivados triterpenoides para usar como inhibidores de la maduración del VIH; la patente WO2013/160810 describe nuevos derivados de ácido betulínico como inhibidores del VIH; la patente WO2013/169578 describe las aminas bicíclicas C-17 de triterpenoides con actividad inhibidora de la maduración del VIH y su preparación; la patente WO2013/123019 describe triterpenoides de cicloalqueno C-3 con actividad inhibidora de la maduración del VIH; la patente WO2013/043778 describe nuevos derivados de ácido betulínico con actividad antiviral; la patente WO2013/035943 describe el ácido betulínico y sus derivados que tienen actividad antienvjecimiento; la patente WO2012/106190 describe la preparación de triterpenoides modificados con C17 y C3 con actividad inhibidora de la maduración; la patente CN102399254 describe nuevos derivados triterpenoides pentacíclicos, su método de preparación y aplicación para prevenir y tratar la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades cerebrovasculares y los tumores; la patente WO2011/007230 describe la preparación de derivados de triterpeno de tipo lupeol como agentes antivirales; la patente WO2010/032123 describe la preparación de compuestos triterpenoides para uso farmacéutico; Journal of Medicinal Chemistry (2010), 53(1), 178-190 describe el estudio de la relación estructura-actividad del ácido betulínico, un agonista de TGR5 novedoso y selectivo, y sus derivados sintéticos: impacto potencial en la diabetes; la patente WO2009/100532 describe la preparación de derivados de 17β-lupano para el tratamiento de la infección por VIH; la patente CN101367861 describe el método de preparación y la aplicación de compuestos triterpénicos 2-hidroxi-3-deoxi-pentacíclicos y derivados; la patente WO2008/138200 describe la preparación de derivados de lupano como antagonistas de los receptores NMDA y MC que presentan actividades neuroprotectoras y de mejora de la memoria; la patente WO2008/127364 describe la preparación de derivados del ácido betulínico para usar en composiciones farmacéuticas antivirales y anticancerígenas.

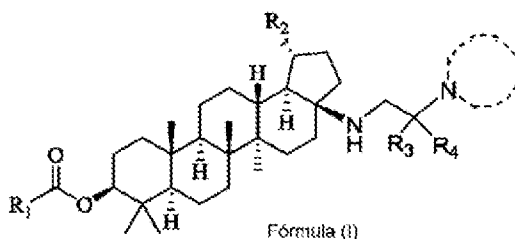
- 60 Algunas referencias adicionales describen compuestos relacionados con el ácido betulínico. Por ejemplo, la patente WO2006/053255 describe la preparación de derivados de betulina para usar en composiciones farmacéuticas que inhiben la transmisión de infecciones víricas; la patente WO2004/089357 describe la formulación antifúngica de triterpeno y aceite esencial; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2003), 13(20), 3549-3552 describe triterpenos de lupano y derivados con actividad antiviral; Russian Journal of Bioorganic Chemistry (2003), 29(6), 594-600 describe la síntesis y actividad antiviral de ureidos y carbamatos de ácido betulínico y sus derivados; Journal of Medicinal

Chemistry (1996), 39(5), 1056-68 describe los derivados del ácido betulínico, una nueva clase de inhibidores específicos del virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 con un nuevo modo de acción; Oxidation Communications (1987), 10(3-4), 305-12 describe descarboxilaciones oxidativas. II. descarboxilación oxidativa del ácido acetil betulínico.

Dado el nivel epidémico mundial del SIDA, existe una fuerte y continua necesidad de nuevos fármacos eficaces para el tratamiento de pacientes infectados por el VIH, enfermedades y/o trastornos mediados por el VIH mediante el descubrimiento de nuevos compuestos con estructuras y/o mecanismos de acción novedosos.

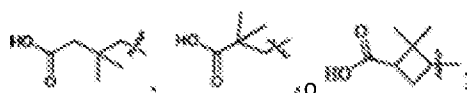
Resumen de la invención

La presente invención se refiere al compuesto de la Fórmula (I)

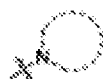


en donde,

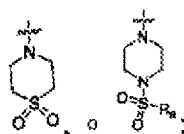
R₁ se selecciona de



R₂ se selecciona de alquilo C₁-C₆, alquenoilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido; en donde el sustituyente opcional es alquilo C₁-C₆; R₃ es hidrógeno; R₄ se selecciona de alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o -C(O)OR_a; en donde alquilo C₁-6- es etilo y el sustituyente opcional se selecciona de halo, hidroxilo, alcoxi o alcoxi -OC(O)CH₂; el anillo



es

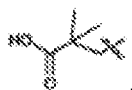


R_a es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Según una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), en donde R₁ es



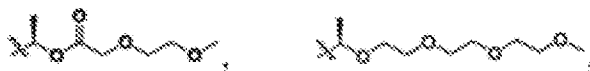
Según otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), en donde R₁ es



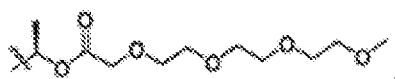
Según aun otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), en donde R₂ es isopropileno.

Según aun otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), en donde R_2 es metilciclopropilo.

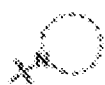
Según aun otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), en donde R_4 es $-C(O)OH$, hidroxiethyl, fluoroethyl,



y



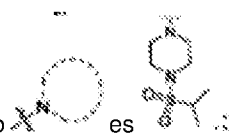
Según aun otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), en donde el anillo



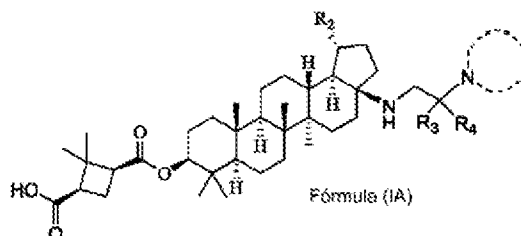
es



Según aun otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), en donde el anillo es



Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (IA):



en donde,

R_2 R_3 R_4 y anillo



son los mismos que se definen en la Fórmula (I); o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

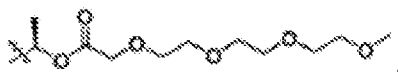
Según una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (IA), en donde R_2 es isopropileno.

Según otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (IA), en donde R_2 es metilciclopropilo.

Según aun otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (IA), en donde R_4 es $-C(O)OH$, hidroxiethyl, fluoroethyl,



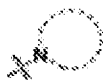
y



Según aun otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (IA), en donde el anillo

5

es



10

Según aun otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (IA), en donde el anillo

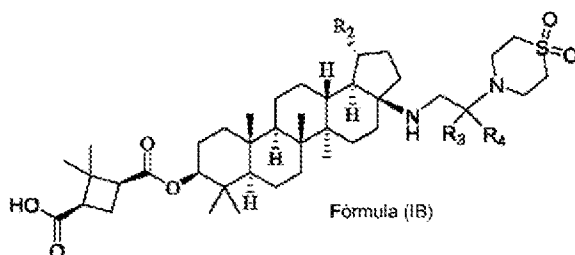


es

15



Por consiguiente, a aun otro aspecto más de la presente invención, proporciona un compuesto de Fórmula (IB):



20

en donde,

R₂ R₃ y R₄ son las mismas que se definen en Fórmula (I); o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

25

Según una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (IB), en donde R₂ es isopropileno.

Según otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (IB), en donde R₂ es metilciclopropilo.

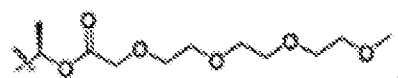
30

Según aun otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (IB), en donde R₄ es -C(O)OH, hidroxietilo, fluoroetilo,



35

y



A continuación, los compuestos representativos, que son de naturaleza ilustrativa solamente y no pretenden limitar el alcance de la invención (la nomenclatura se ha generado a partir de ChemBioDraw Ultra versión 13.0):

- 5 ácido (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-dioxidotiormorfolino)-3-hidroxi)butil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 10 ácido (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3S)-2-(1,1-dioxidotiormorfolino)-3-fluorobutil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-di metilcyclobutano-1-carboxílico,
- 15 ácido (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2S,3S)-2-(1,1-dioxidotiormorfolino)-3-hidroxi)butil)amino)-5a,5b,8,8,11a-penta metil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 20 ácido (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-3-hidroxi-2-(4-(isopropilsulfonil)piperazin-1-il)butil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 25 ácido (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-dioxidotiormorfolino)-3-hidroxi)butil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 30 ácido (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-carboxi-2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 35 ácido (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-dioxidotiormorfolino)-3-(2-(2-metoxietoxi)acetoxi)butil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 40 ácido (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((12R,13R)-13-(1,1-dioxidotiormorfolino)-12-metil-2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-il)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 45 ácido (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-dioxidotiormorfolino)-3-(2-(2-metoxietoxi)acetoxi)butil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a] crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 50 ácido (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((15R,16R)-16-(1,1-dioxidotiormorfolino)-15-metil-13-oxo-2,5,8,11,14-pentaoxaheptadecan-17-il)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico, o también se contemplan sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que incluye al menos un compuesto como se describe en la presente memoria y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable (tal como un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable). Específicamente, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto descrito en la presente descripción. El compuesto o compuestos presentes en la composición pueden estar asociados con un excipiente farmacéuticamente aceptable (tal como un vehículo o un diluyente) o pueden diluirse mediante un portador, o estar encerrado dentro de un portador que puede estar en forma de cápsula, bolsita u otro recipiente.

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

La presente invención proporciona además los compuestos de la invención para usar en un método de tratamiento de una enfermedad, afección y/o trastorno mediado por infecciones víricas en un sujeto que lo necesite administrando al sujeto uno o más compuestos descritos en la presente memoria en una cantidad terapéuticamente eficaz para curar dicha infección, específicamente en forma de una composición farmacéutica.

También se proporcionan en la presente memoria procesos para preparar compuestos descritos en la presente memoria.

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

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

Descripción detallada de la invención

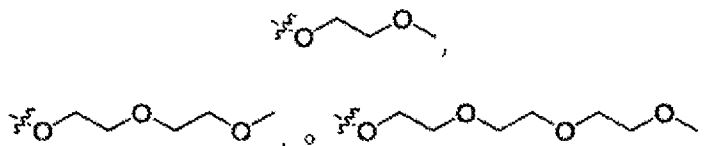
La presente invención proporciona nuevos derivados triterpénicos y compuestos relacionados, que pueden utilizarse como antivirales, en particular como compuestos contra el VIH, y procesos para la síntesis de estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, que pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos mediados por infecciones virales.

Las siguientes definiciones se aplican a los términos como se utilizan en la presente memoria:

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

El término “alqueno” se refiere a una cadena de hidrocarburos que puede ser una cadena recta o ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono con al menos un -C-, por ejemplo, un grupo alqueno C₂-C₆ puede tener de 2 a 6 (inclusive) átomos -C- en el mismo. Algunos ejemplos de grupos alqueno C₂-C₆ son, entre otros, etileno, prop-1-eno, but-1-eno, but-2-eno, pent-1-eno, pent-2-eno, hex-1-eno, hex-2-eno y similares.

El término “alcoxi” se refiere a una cadena hidrocarbonada recta o ramificada con radical de oxígeno formada por átomos de carbono e hidrógeno, que contiene saturación o insaturación, que tiene de uno a ocho átomos de carbono, y que está unida a través del átomo de oxígeno al resto de la molécula mediante un enlace simple. Uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi puede sustituirse además por uno o más grupos alcoxi para aumentar aún más la longitud de la cadena alcoxi. Por ejemplo, metiloxi, etiloxi, isopropoxi, n-propiloxi, t-butiloxi, 1-metiletiloxi (isopropiloxi), n-butiloxi, n-pentiloxi, 1,1-dimetiletiloxi (t-butiloxi),



El término “cicloalquilo” denota un sistema de anillos mono o multicíclicos no aromáticos de 3 a aproximadamente 12 átomos de carbono, tales como, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Ejemplos de grupos cicloalquilo multicíclicos incluyen, pero no se limitan a, grupos perhidronaptilo, adamantilo y norbornilo, grupos cíclicos con puente y grupos espirobicíclicos, por ejemplo, espiro (4,4) non-2-ilo.

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

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

El término “opcionalmente sustituido” se refiere a la sustitución de uno o más radicales de hidrógeno en una estructura dada por un radical de un sustituyente especificado que incluye, pero no se limita a: hidroxilo, halo, carboxilo, ciano (CN), nitro, oxo (=O), tio (=S), alquilo, metilsulfonilo, haloalquilo, alcoxi, alqueno, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, -C(O)O-alquilo, heterociclilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, heteroarilalquilo, alquiltio, ariltio, ariloxi, amino carbonilo, alcocarbonilo, alquilamino, arilamino, acilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, sulfonilo, ácido fosfónico y alifático. Se entiende que el sustituyente puede ser sustituido adicionalmente.

El término “tratar” o “tratamiento” de un estado, enfermedad, trastorno o afección incluye:

(1) prevenir o retrasar la aparición de los síntomas clínicos del estado, enfermedad, trastorno o afección en desarrollo en un sujeto que puede estar afectado o predispuesto al estado, enfermedad, trastorno o afección pero que aún no

experimenta o muestra síntomas clínicos o subclínicos del estado, enfermedad, trastorno o afección; (2) inhibir el estado, enfermedad, trastorno o afección, es decir, detener o reducir el desarrollo del estado, enfermedad, trastorno o afección o al menos un síntoma clínico o subclínico del mismo; o (3) aliviar el estado, enfermedad, trastorno o afección, es decir, provocar la regresión del estado, enfermedad, trastorno o afección o de al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

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

El término “sujeto” incluye mamíferos (especialmente humanos) y otros animales, como animales domésticos (por ejemplo, mascotas domésticas, incluidos gatos y perros) y animales no domésticos (como animales salvajes).

Por “cantidad terapéuticamente eficaz” se entiende la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado, enfermedad, trastorno o afección, es suficiente para efectuar dicho tratamiento. La “cantidad terapéuticamente eficaz” variará en función del compuesto, el estado, la enfermedad, el trastorno o la afección y su gravedad, así como de la edad, el peso, la condición física y la capacidad de respuesta del sujeto que recibe el tratamiento.

Los compuestos de la presente invención pueden formar sales. Los ejemplos que no se limitan a sales farmacéuticamente aceptables que forman parte de esta invención incluyen sales derivadas de bases inorgánicas sales de bases orgánicas sales de bases quirales, sales de aminoácidos naturales y sales de aminoácidos no naturales. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo, diastereómeros, enantiómeros, racematos y combinaciones de los mismos). En la medida en que la técnica anterior enseñe la síntesis o separación de estereoisómeros particulares, las diferentes formas estereoisoméricas de la presente invención pueden separarse entre sí por los métodos conocidos en la técnica, o puede obtenerse un isómero dado mediante síntesis estereoespecífica o asimétrica. También se contemplan formas tautoméricas y mezclas de los compuestos aquí descritos.

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente invención incluyen al menos un compuesto descrito en la presente memoria y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable (tal como un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable). Específicamente, las composiciones farmacéuticas contempladas incluyen un compuesto(s) descrito(s) en la presente memoria en una cantidad suficiente para tratar la infección viral en un sujeto.

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

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

El portador o diluyente puede incluir un material de liberación sostenida, tal como, por ejemplo, monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera.

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

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

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

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

Las formulaciones orales sólidas incluyen, entre otras, comprimidos, cápsulas (de gelatina blanda o dura), grageas (que contienen el principio activo en forma de polvo o gránulos), troches y pastillas para chupar. Los comprimidos, grageas o cápsulas con talco y/o un portador o aglutinante de carbohidratos o similares son especialmente adecuados para la aplicación oral. Los vehículos ilustrativos para comprimidos, grageas o cápsulas incluyen lactosa, almidón de maíz y/o almidón de patata. Se puede utilizar un jarabe o elixir en los casos en donde se pueda emplear un vehículo endulzado.

Una tableta típica que puede prepararse mediante técnicas de formación de comprimidos convencionales.

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

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

Métodos de selección

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

El efecto citotóxico de los compuestos puede analizarse midiendo la proliferación de las células mediante la tinción con bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolio (MTT). Las células (5×10^3 células / pocillo) se incubarán en placas de 96 pocillos en presencia o ausencia de compuestos. Al final del tratamiento, se añadirán 20 ml de MTT (5 mg/ml en PBS) a cada pocillo y se incubará durante 4 horas más a 37 °C. El precipitado de formazán MTT de color azul púrpura se disolverá en un reactivo triplex que contenga 10 % de SDS, 5 % de isobutanol y 10 mmol/lit de HCl. La actividad de las mitocondrias, que refleja el crecimiento y la viabilidad celulares, se evaluará midiendo la densidad óptica a 570 nm en una microplaca de titulación.

La acción de los compuestos sobre la replicación del VIH en células Sup-T1 puede determinarse mediante el método publicado por Roda Rani y col., 2006 (Archives of Biochemistry and Biophysics, Volume 456, Issue 1, 1 December 2006, Pages 79-92).

Brevemente, se sembrarán 1×10^6 células Sup-T1 con un 100 % de viabilidad celular en RPMI 1640, 0,1 % de FBS en cuatro placas de 12 pocillos. Se añadirán concentraciones crecientes de péptidos Eap-1 a las células y se infectarán con VIH1_{93IN101} cada una a una concentración final de virus equivalente a 2 ng de p24 por ml. Las células infectadas se incubarán a 37 °C y 5 % de CO₂ durante 2 horas. Después de 2 horas, las células se sedimentarán a 350 g durante 10 minutos, el sobrenadante se desechará y la célula se mantendrá con RPMI 1640 que contiene 10 % de FBS. Las células se resuspenden en el mismo medio con concentraciones crecientes de péptidos Eap-1 y se incubarán durante 96 horas. Las células se suplementarán con péptidos cada 24 horas. Los sobrenadantes se recolectarán después de 96 horas y se analizarán mediante el uso del kit de ensayo de captura del antígeno P24 (SAIC Fredrick). La infección en ausencia de Eap-1 se considerará una inhibición del 0 %. Se tomará como control positivo la azidotimidina (AZT).

La acción del compuesto sobre la entrada del virus y la cuantificación del virus introducido pueden realizarse en términos de expresión del GFP siguiendo los métodos publicados en J. Virol. 72, 6988 (1998) por Cecilia y col., y Analytical Biochemistry Volume 360, Issue 2, 15 January 2007, Pages 315-317 (Dyavar S. Ravi and Debashis Mitra).

Brevemente, las células se sembrarán en pocillos de placas de 24 pocillos 1 día antes del experimento. Las células se transfectarán con un indicador Tat. El inóculo de virus se ajustará a 1000-4000 TCID₅₀/ml en un medio de ensayo (DMEM, 10 % de FCS, glutamina y antibióticos), las alícuotas de 50 µl se incuban con diluciones seriadas de compuestos (50 µl) durante 1 hora a 37 °C. La expresión del reportero se cuantificará a las dosis inhibitorias calculadas en el tiempo apropiado, referidas a la concentración de estos agentes en esta mezcla de preincubación.

Otras referencias relevantes útiles para cribar la actividad antiviral del VIH son: Averett, D.R.1989. Anti-HIV compound assessment by two novel high capacity assays. J. Virol. Methods 23: 263-276; Schwartz, O., y col. 1998; A rapid and simple colorimetric test for the study of anti HIV agents. AIDS Res. and Human Retroviruses, 4(6):441-447; Daluge, S. M., y col. 1994. 5-Chloro-2',3'-deoxy-3'fluorouridine (935U83), a selective anti human immunodeficiency virus agent with an improved metabolic and toxicological profile; Antimicro. Agents and Chemotherapy, 38(7): 1590-1603; H.Mitsuya and S.Border, Inhibition of the in vitro infectivity and cytopathic effect of human T -lymphotropic virus type lymphadenopathy-associated virus (HLTV-111/LAV) by 2,3'-dideoxynucleosides, Proc. Natl. Acad. Sci. USA,83,1911-

15(1986); Pennington y col., Peptides 1990; Meek T.D y col., Inhibition of HIV-1 protease in infected T-lymphocytes by synthetic peptide analogues, Nature, 343, p90 (1990); Weislow y col., J. Natl. Cancer Inst. 81, 577-586, 1989; T. Mimoto y col., J. Med. Chem., 42, 1789-1802, 1999; Uckun y col. 1998, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 42:383; for P24 antigen assay Erice y col., 1993, Antimicrob. Ag. Chemotherapy 37: 385-383; Koyanagi y col., Int. J. Cancer, 36, 445-451, 1985; Balzarini y col. AIDS (1991), 5, 21-28; Connor y col., Journal of virology, 1996, 70, 5306-5311; Popik y col., Journal of virology, 2002, 76, 4709-4722; Harrington y col., Journal of Virology Methods, 2000, 88, 111-115; Roos y col., Virology 2000, 273, 307-315; Fedjuk N.V. Y col.; Problems of Virology 1992, (3)P135; Mosmann T, December 1983, Journal of immunological methods, 65 (1-2), 55-63; SPC Cole, cancer chemotherapy and Pharmacology, 1986, 17, 259-263, Antiviral methods and protocols (Eds: D Kinchington and R. F. Schinazi) Humana Press Inc., 2000, HIV protocols (Eds: N. L. Michael and J. H. Kim) Humana Press Inc, 1999, DAIDS Virology manual from HIV laboratories, Publication NIH-97-3838, 1997, 4. Ensayo de captura del antígeno VIH-1 p24, enzimoimmunoensayo para la detección del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH -1) p24 en medios de cultivo tisular. Procedimiento del kit de Advanced bio science laboratories, Inc.

Indicaciones medicinales

La presente invención proporciona compuestos y formulaciones farmacéuticas de los mismos que son útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos mediados por infecciones víricas. Se ilustra la conexión entre el efecto terapéutico y el antiviral. Por ejemplo, las publicaciones PCT WO 01//074646, WO 01/65957 o WO 03/037908; las publicaciones de Estados Unidos US-4.598.095 o US-2002/0068757; publicación EP n.º EP 0989862 o EP 0724650; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 16, (6), 1712-1715, 2006; y referencias citadas en las mismas.

La presente invención proporciona además los compuestos de la invención para usar en un método de tratamiento de una enfermedad, afección y/o trastorno mediado por infecciones víricas en un sujeto que lo necesite administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica de la presente invención.

Se cree que las enfermedades, afecciones y/o trastornos mediados por infecciones víricas incluyen, entre otras, la infección por VIH, la infección por VHB, la infección por VHC, una infección retroviral genéticamente relacionada con el VIH, el SIDA, las enfermedades inflamatorias, los trastornos respiratorios (incluido el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), la bronquitis, la bronquitis crónica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la fibrosis quística, el asma, el enfisema, rinitis y sinusitis crónica), enfermedad inflamatoria intestinal (incluida la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa), esclerosis múltiple, artritis reumatoide, rechazo de injertos (en particular, pero no exclusivamente, aloinjertos renales y pulmonares), endometriosis, diabetes de tipo I, enfermedades renales, pancreatitis crónica, afecciones pulmonares inflamatorias, insuficiencia cardíaca crónica e infecciones bacterianas (en particular, pero no exclusivamente, tuberculosis).

Los compuestos de la presente invención pueden obtener efectos más ventajosos que aditivos en la prevención o tratamiento de las enfermedades mencionadas cuando se utilizan adecuadamente en combinación con los fármacos disponibles. Además, la dosis de administración puede disminuirse en comparación con la administración de cualquier fármaco solo, o se pueden evitar o disminuir los efectos adversos de los fármacos administrados conjuntamente distintos de los antivirales.

Métodos de preparación

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden prepararse mediante técnicas conocidas en la técnica. Además, los compuestos descritos en la presente memoria pueden prepararse siguiendo la secuencia de reacción como se representa en los esquemas siguientes. Además, en los siguientes esquemas, donde se mencionan bases, ácidos, reactivos, disolventes, agentes de acoplamiento, etc. específicos, se entiende que también pueden usarse otras bases, ácidos, reactivos, disolventes, agentes de acoplamiento, etc., conocidos en la técnica y, por lo tanto, se incluyen dentro de la presente invención. Las variaciones en las condiciones de reacción, por ejemplo, la temperatura y/o la duración de la reacción, que pueden utilizarse como son conocidas en la técnica, también están dentro del alcance de la presente invención. Todos los estereoisómeros de los compuestos en estos esquemas, a menos que se especifique lo contrario, también se incluyen dentro del alcance de esta invención.

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

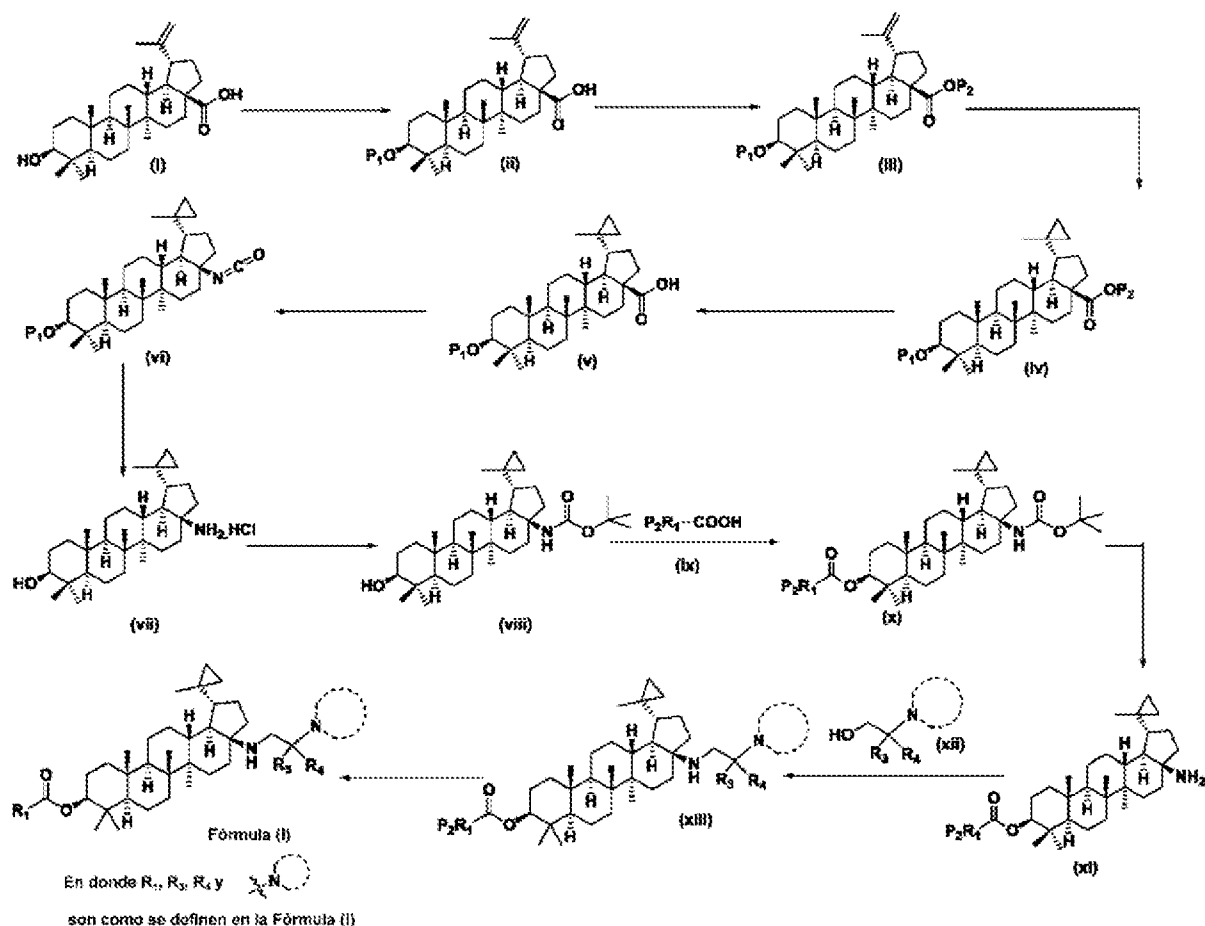
Otra realización de la presente invención proporciona proceso para la preparación de los compuestos de Fórmula general (I) se establecen en los esquemas generalizados a continuación. Un experto en la técnica reconocerá que a continuación se pueden adaptar esquemas generalizados para producir los compuestos de Fórmula general (I) y sales

farmacéuticamente aceptables según la presente invención. En donde todos los símbolos/variables son como se definieron anteriormente salvo que se indique lo contrario.

Procedimientos sintéticos generales:

5

Esquema de reacción 1:



Los compuestos de Fórmula (I) (en donde, R_1 , R_3 y R_4 son iguales a los definidos anteriormente; P_1 y P_2 son grupos protectores tales como acetilo, bencilo o similares) pueden prepararse como se describe en el esquema de reacción 1. Los compuestos C-3 hidroxí de Fórmula (i) pueden protegerse utilizando el reactivo tal como anhidrido acético con ácido acético en condiciones de reflujo (o) con anhidrido acético en condiciones básicas utilizando el reactivo tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina y catalizador tal como 4-Dimetilaminopiridina en condiciones de reflujo en disolventes tales como THF o similares. Los compuestos de ácido C-28 de Fórmula (ii) se pueden convertir en los compuestos de éster de Fórmula (iii) usando el reactivo tal como bromuro de bencilo y las bases tales como carbonato de potasio o carbonato de sodio en disolventes tales como acetonitrilo o THF en condiciones de reflujo. Los compuestos de C-3 acetilo y C-28 de Fórmula (iii) pueden convertirse en los compuestos de ciclopropilo C-20 de Fórmula (iv) en presencia de agentes de ciclopropano tales como dietilzinc o dimetilzinc con diiodometano en disolventes tales como diclorometano o tolueno o similares. Los compuestos de éster de C-28 de Fórmula (iv) se pueden desproteger a los compuestos de ácido C-28 de Fórmula (v) mediante el uso del (i) catalizador como Pd/C en disolventes como acetato de etilo y metanol o similares bajo presión de hidrógeno (o) (ii) el catalizador como Pd/C y el reactivo como formiato de amonio en disolventes como etanol y THF. Los compuestos ácidos C-28 de Fórmula (v) pueden convertirse en los compuestos isocianato C-17 de Fórmula (vi) en presencia de reactivos como difenilfosforil azida (DPPA) o similares en presencia de bases como trietilamina (TEA) o N,N-diisopropiletilamina o similares en disolventes como tolueno o 1,4-dioxano o similares. Los compuestos de isocianato C-17 de Fórmula (vi) se pueden convertir en los compuestos de clorhidrato de amina C-17 de Fórmula (vii) en presencia de reactivos tales como HCl conc. o similares en los disolventes tales como 1,4-dioxano o similares. Los compuestos de clorhidrato de amina C-17 de Fórmula (vii) se pueden convertir en los compuestos protegidos con C-17 amina de Fórmula (viii) en presencia de reactivos tales como dicarbonato de di-tert-butilo [(Boc)₂O] o similares en presencia de bases tales como bicarbonato de sodio (NaHCO₃) o carbonato de sodio o similar en los disolventes tales como 1,4-dioxano: H₂O o similares. Los compuestos de C-3 hidroxí de Fórmula (viii) se pueden acoplar con los compuestos de Fórmula (ix) para

10

15

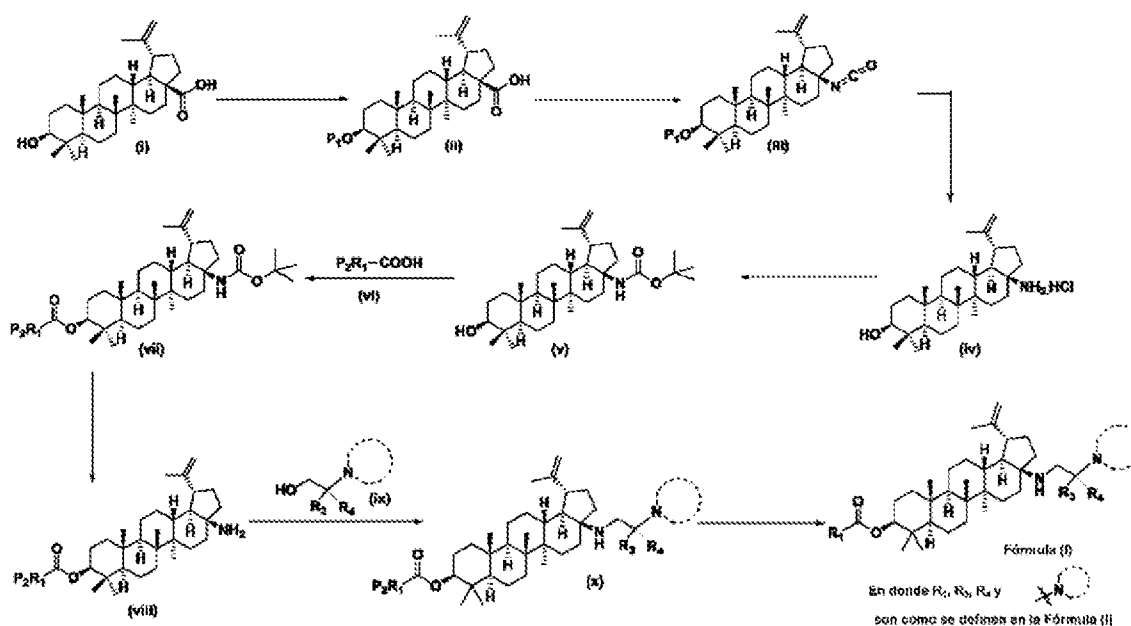
20

25

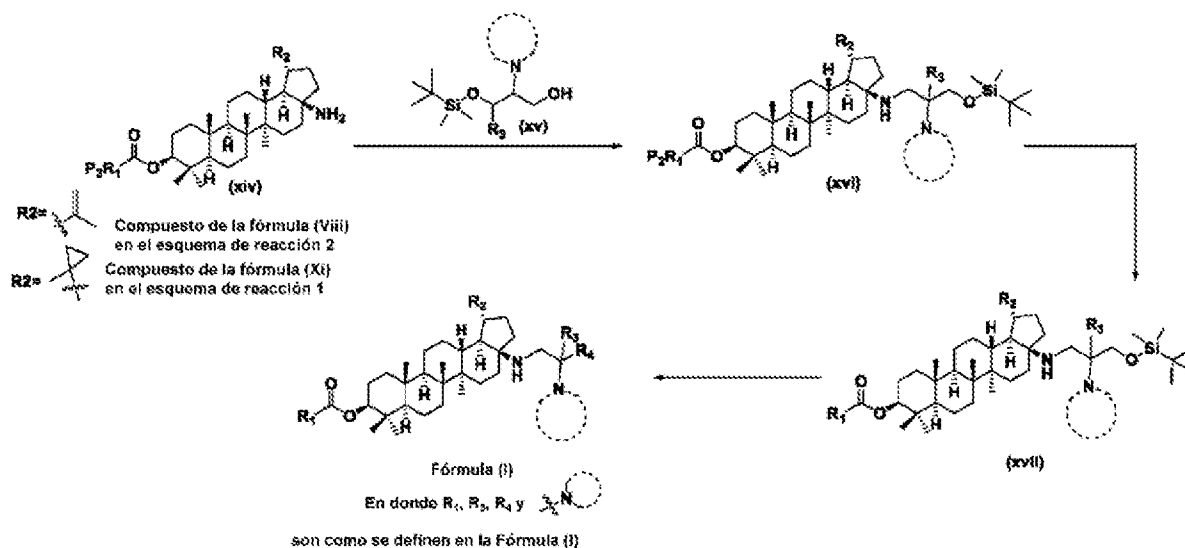
30

dar los compuestos de éster C-3 de Fórmula (x) con reactivo tal como EDC.HCl o similares y el catalizador tal como 4-dimetilaminopiridina (DMAP) o similares, en los disolventes tales como diclorometano (DCM) o THF o similares. Los compuestos protegidos con C-17 amina de Fórmula (x) pueden convertirse en los compuestos de C-17 amina de Fórmula (xi) en presencia de reactivos tales como HCl 4N en 1,4-dioxano o similares en los disolventes tales como 1,4-dioxano o similares. Los compuestos de C-17 amina de Fórmula (xi) pueden acoplarse con los compuestos hidroxilo de Fórmula (xii) in situ para dar los correspondientes compuestos de amina sustituida C-17 de Fórmula (xiii) en presencia de reactivos tales como anhídrido triflico, 2,6-lutidina y bases tales como trietilamina o N, N-diisopropiletilamina o similares en los disolventes tales como diclorometano o similares. Los compuestos protegidos en C-3 de Fórmula (xiii) pueden desprotegerse para dar los compuestos ácidos correspondientes de la presente invención de Fórmula (I) en presencia de reactivos tales como KOH o NaOH en la combinación de disolventes tales como metanol, THF, H₂O o similares.

Esquema de reacción 2:



Los compuestos de la fórmula (I) (en donde, R₁, R₃ y R₄ son los mismos que los definidos anteriormente; P₁ y P₂ son grupos protectores tales como acetilo, bencilo o similares) pueden prepararse como se describe en el esquema de reacción 2. Los compuestos hidroxilo C-3 de la fórmula (i) se pueden proteger usando el reactivo tal como anhídrido acético con ácido acético en condiciones de reflujo (o) con anhídrido acético en condiciones básicas usando el reactivo tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina y el catalizador tal como 4-dimetilaminopiridina en condiciones de reflujo en disolventes tales como THF o similares. Los compuestos de ácido C-28 de la fórmula (ii) se pueden convertir en los compuestos de isocianato C-17 de la fórmula (iii) en presencia de reactivo tal como difenilfosforil azida (DPPA) o similares en presencia de bases tales como trietilamina (TEA) o N,N-diisopropiletilamina o similares en los disolventes tales como tolueno o 1,4-dioxano o similares. Los compuestos de isocianato C-17 de la fórmula (iii) pueden convertirse en los compuestos de clorhidrato de amina C-17 de la fórmula (iv) en presencia de reactivos tales como HCl o similares en los disolventes tales como 1,4-dioxano o similares. Los compuestos de clorhidrato de amina C-17 de la fórmula (iv) se pueden convertir en los compuestos protegidos con amina en C-17 de la fórmula (v) en presencia de reactivos tales como dicarbonato de di-terc-butilo [(Boc)₂O] o similares en presencia de bases tales como bicarbonato de sodio (NaHCO₃) o carbonato de sodio o similares en los disolventes tales como 1,4-dioxano: H₂O o similares. Los compuestos de hidroxilo C-3 de la fórmula (v) pueden acoplarse con los compuestos de la fórmula (vi) para dar los compuestos de éster C-3 de la fórmula (vii) con reactivo tal como EDC.HCl o similares y el catalizador tal como 4-dimetilaminopiridina (DMAP) o similares en los disolventes tales como diclorometano (DCM) o THF o similares. Los compuestos protegidos con amina en C-17 de la fórmula (vii) pueden convertirse en los compuestos de amina C-17 de la fórmula (viii) en presencia de reactivos tales como 4N de HCl en 1,4-dioxano o similares en los disolventes tales como 1,4-dioxano o similares. Los compuestos de amina C-17 de la fórmula (viii) se pueden acoplar con los compuestos hidroxilo de la fórmula (ix) en condiciones in situ para dar los correspondientes compuestos de amina sustituida en C-17 de la fórmula (x) en presencia de reactivos tales como anhídrido triflico, 2,6-lutidina y bases tales como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina o similares en los disolventes tales como diclorometano o similares. Los compuestos protegidos en C-3 de la fórmula (x) pueden desprotegerse para dar los compuestos ácidos correspondientes de la presente invención de la fórmula (I) en presencia de reactivos tales como KOH o NaOH en la combinación de disolventes tales como metanol, THF, H₂O o similares.

Esquema de reacción 3:

Los compuestos de amina C-17 de la fórmula (xiv) se pueden acoplar con los compuestos hidroxí de la fórmula (xv) in situ para dar los correspondientes compuestos de amina sustituida C-17 de la fórmula (xvi) en presencia de reactivos tales como anhídrido trifílico, 2,6-lutidina y bases tales como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina o similares en los disolventes tales como diclorometano o similares. Los compuestos protegidos en C-3 de la fórmula (xvi) pueden desprotegerse para dar los compuestos ácidos correspondientes de la fórmula (xvii) en presencia de reactivos tales como KOH o NaOH en la combinación de disolventes tales como metanol, THF, H₂O o similares. El grupo silil éter en compuestos de la fórmula (xvii) puede desprotegerse para dar los correspondientes compuestos ácidos de la presente invención de la fórmula (I) con reactivo como TBAF en THF o similares y en disolventes como THF o similares.

En un aspecto adicional, los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, la presente invención también abarca variantes marcadas isotópicamente de la presente invención que son idénticas a las citadas en la presente memoria, pero por el hecho de que uno o más átomos del compuesto se reemplazan por un átomo que tiene la masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa predominante que se encuentra habitualmente en la naturaleza para el átomo. Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular como se especifican se contemplan dentro del alcance de los compuestos de la invención, y sus usos. Los isótopos ilustrativos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ²H ("D"), ³H, ¹²C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁶N, ¹⁷N, ¹⁸N, ¹⁹N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²³I e ¹²⁵I. Isótopos particulares son -CD₃ o -C(D)₂. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención se pueden preparar generalmente siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en los esquemas de reacción y/o en los ejemplos de la presente memoria a continuación, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo sin marcado isotópico.

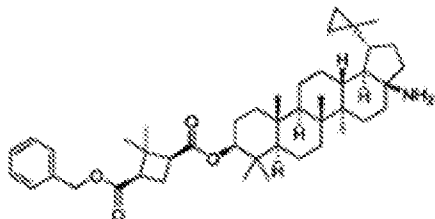
Abreviaturas: Las abreviaturas usadas en la totalidad de la memoria descriptiva pueden resumirse en la presente memoria a continuación con su significado particular: 1H NMR (resonancia magnética nuclear de protones); Hz (hercios); MHz (megahercios); DMSO-d₆ (dimetilsulfóxido deuterado); δ (delta); ppm (partes por millón); s (singulete); d (doblete); dd (doblete de doblete(s)); t (triplete); m (multiplete); J (constante de acoplamiento); JAB (constante de acoplamiento); ABq (cuarteto AB); brs (singulete ancho); ml (mililitro); °C (grado Celsius); mol (mol(es)); mmol (milimol(es)); N (solución normal); g (gramo(s)); pH (poder del hidrógeno); Pd/C (paladio sobre carbón activado); eq (equivalente(s)); psi (libras por pulgada cuadrada); ESI-MS (espectrometría de masas de ionización por electropulverización); ES-MS (espectrometría de masas por electropulverización); m/z (relación masa a carga); M-H- (pico de espectro de masa parental menos hidrógeno-); M+Na+ (pico de espectro de masa parental más sodio+); M+H+ (pico de espectro de masa parental más hidrógeno+); DCM (diclorometano); DMF (N,N-dimetilformamida); THF (tetrahidrofurano); Na₂SO₄ (sulfato de sodio); HCl (ácido clorhídrico); TLC (cromatografía de capa fina); % (porcentaje); TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)óxido; KBr (bromuro de potasio); DIBAL-H (hidruro de diisobutilaluminio); DAST (trifluoruro de dietilaminoazufre); TBAF (fluoruro de tetra-n-butilamonio); NaOH (hidróxido de sodio); KOH (hidróxido de potasio); EDC.HCl (hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida); MTBE (éter metil terc-butílico); HBTU (hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(1H-benzotriazol-1-il)uronio); h (o) hrs (hora(s)); H (hidrógeno); APCI-MS (espectroscopía de masas de ionización química a presión atmosférica); DMAP (4-dimetilaminopiridina); TBDMSCl (cloruro de terc-butildimetilsililo).

Experimental

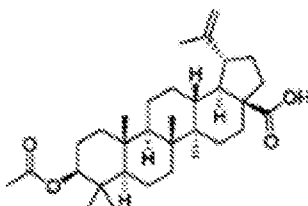
La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse de ninguna manera como limitaciones al alcance de esta descripción, sino que se pretende que sean solo ilustrativos.

Productos intermedios

producto intermedio 1: Preparación de 1-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)3-bencil (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato:

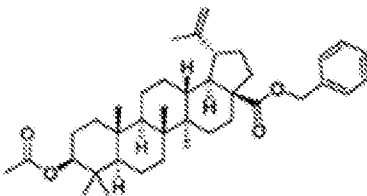


Etapa 1: Síntesis de ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-acetoxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-3aH-ciclopenta[a]criseno-3a-carboxílico:



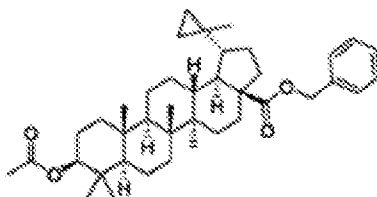
Para el ácido betulínico (200 g, 0,438 moles, 1,0 eq) en el matraz de RB, se añadieron ácido acético (1600 ml) y anhídrido acético (173 g, 1,696 moles, 3,87 eq). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 130-140 °C durante aproximadamente 4 horas. El progreso de la reacción monitoreada mediante TLC, indicó que se completó el material de partida. Se destilaron aproximadamente 1100 ml de ácido acético al vacío. El matraz se enfrió a temperatura ambiente, se añadió lentamente metanol (1400 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 12-16 horas. El sólido se filtró, se lavó con metanol (200 ml) y se secó al vacío (50-55 °C) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (182 g, 83,32 % de rendimiento).

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



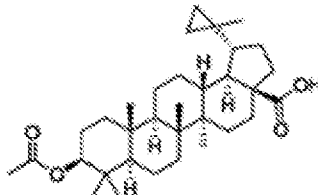
A una solución agitada de ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-acetoxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-3aH-ciclopenta[a]criseno-3a-carboxílico (etapa 1, 180 g, 0,361 moles, 1,0 eq.) en acetonitrilo (1800 ml) se añadió carbonato potásico (99,75 g, 0,721 moles, 2,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, se añadió bromuro de bencilo (42,5 ml, 0,361 moles, 1,0 eq) gota a gota durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante aproximadamente 6 horas. El progreso de la reacción monitoreada mediante TLC, indicó que se completó el material de partida. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua (2700 ml) y se agitó durante 2 horas. Se añadió acetato de etilo (2700 ml) y se agitó durante 30 minutos. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo dos veces con acetato de etilo (2x900 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1800 ml) y solución de salmuera (1800 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante tratamiento con metanol (720 ml), se agitó y se calentó a 60-65 °C durante 30 minutos. Se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agita durante 2 horas. La mezcla se filtró, se lavó con metanol (180 ml) y se secó al vacío (55-60 °C) para obtener el compuesto del título (180 g, 84,7 % de rendimiento) como un sólido.

Etapa 3: Síntesis de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-acetoxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-3aH-ciclopenta[a]criseno-3a-carboxilato de bencilo:



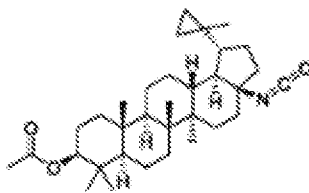
A una solución agitada de bencilo (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-acetoxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-3aH-ciclopenta[a]criseno-3a-carboxilato de bencilo (etapa 2, 120 g, 0,204 moles, 1,0 eq.) en DCM (1200 ml) a -25 hasta -35 °C en atmósfera de nitrógeno se añadió dietilzinc (75,61 g, 408 ml, 0,612 mol, 3,0 eq., 1,5M en tolueno). La mezcla de reacción se agitó a -25 hasta -35 °C durante 1 hora. Se añadió lentamente diiodometano (81,5 ml, 1,02 moles, 5,0 eq) gota a gota a -25 hasta -35 °C durante aproximadamente 45 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -25 hasta -35 °C durante aproximadamente 3 horas. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 14 horas. La TLC indicó que se agotó el material de partida y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a 0-5 °C, se inactivó con solución saturada de cloruro amónico (600 ml), se añadió lentamente 1N de HCl (240 ml) para ajustar el pH (3 a 4) y se agitó durante 30 minutos. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (600 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de bicarbonato de sodio al 10 %, agua (1800 ml) y solución de salmuera (1800 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. A este sólido obtenido se le añadió diisopropil éter (360 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El sólido se filtró, se lavó con diisopropil éter (120 ml) y se secó al vacío (55-60 °C) para obtener el compuesto del título (100 g, 81,4 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 4: Síntesis de ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-acetoxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-3aH-ciclopenta[a]criseno-3a-carboxílico:



A una suspensión de Pd/C al 10 % (15 g, 50 % húmedo) en acetato de etilo (350 ml) se añadió (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-acetoxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-3aH-ciclopenta[a]criseno-3a-carboxilato de bencilo (etapa 3, 35 g, 58,13 mmol, 1,0 eq.) disuelto en metanol (200 ml). La mezcla de reacción se hidrogenó en un aparato agitador parr a 344.737 Pa (50 psi) de presión durante 3 horas. La TLC indica el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título (30 g) como un sólido. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,51-4,46 (m, 1H), 2,25-2,21 (m, 1H), 2,13-0,78 (m, 24H), 2,04 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,91 (s, 6H), 0,86 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,38-0,34 (m, 2H), 0,27-0,24 (m, 2H); ESI-MS: m/z 511,45 (M-H)⁻.

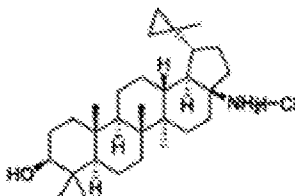
Etapa 5: Síntesis de acetato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-isocianato-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]criseno-9-ilo:



A una solución agitada de ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-acetoxi-5a,5b,8,8, 11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-3aH-ciclopenta[a]criseno-3a-carboxílico (etapa 4, 20 g, 39,00 mmol, 1,0 eq.) en tolueno (200 ml) se añadieron difenilfosforil azida (22,36 ml, 97,50 mmol, 2,5 eq.) y trietilamina (13,70 ml, 97,50 mmol, 2,5 eq.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. La TLC indicó que el material de partida se consumió y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con DCM (2x200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se

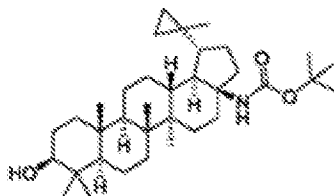
filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con metanol (100 ml), se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (19 g, 95,5 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,45 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,03-0,78 (m, 25H), 1,04 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,38-0,26 (m, 4H).

Etapa 6: Síntesis de acetato de clorhidrato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ol:



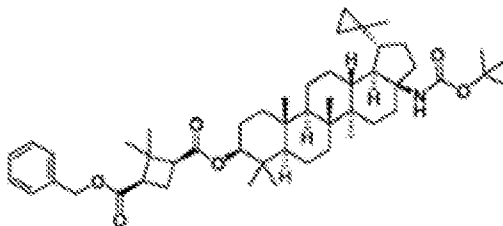
A una solución agitada de acetato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-isocianato-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo (etapa 5, 19 g, 37,27 mmol, 1,0 eq.) en 1,4-dioxano (190 ml) a 0 °C se añadió HCl concentrado (57 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50-60 °C durante la noche. La TLC indicó que el material de partida se consumió y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y se destiló conjuntamente con acetonitrilo (100 ml) para obtener el compuesto del título (20 g) como un sólido, que se usó como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional. ES-MS: m/z 442,20 (M+H)⁺.

Etapa 7. Síntesis de ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-hidroxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-3aH-ciclopenta[a]crisen-3a-il)carbamato de terc-butilo:



A una solución agitada de clorhidrato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ol (etapa 6, 20 g, 41,823 mmol, 1,0 eq.) en 1,4-dioxano (200 ml) a 0 °C se añadió la solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y di-terc-butildicarbonato (14,41 ml, 62,734 mmol, 1,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La TLC indicó que el material de partida se consumió y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo con DCM (2x200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 10 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (9 g, 44,57 % de rendimiento en dos etapas) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,23-3,16 (m, 1H), 2,54-2,51 (m, 1H), 2,42-2,25 (m, 2H), 2,0-1,80 (m, 2H), 1,73-0,67 (m, 20H), 1,42 (s, 9H), 1,01 (s, 3H), 0,97 (s, 6H), 0,91 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,77 (s, 3H), 0,40-0,25 (m, 4H); ES-MS: m/z 564,17 (M+Na)⁺.

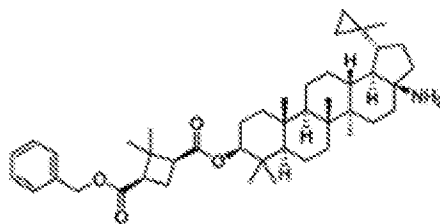
Etapa 8: Síntesis de 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((terc-butoxicarbonil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)(1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo:



A una solución agitada de ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-hidroxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-3aH-ciclopenta[a]crisen-3a-il)carbamato de terc-butilo (etapa 7, 9 g, 16,609 mmol, 1,0 eq.) en diclorometano (90 ml) se añadieron ácido (1S,3R)-3-((benciloxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (preparado según el procedimiento descrito en WO2011/007230A2, 8,71 g, 33,21 mmol, 2,0 eq.), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC.HCl) (9,55 g, 49,82 mmol, 3,0 eq.) y 4-(dimetilamino)piridina (0,81 g,

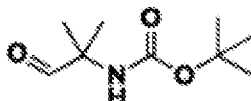
6,643 mmol, 0,4 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La TLC indicó que el material de partida se consumió y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (2x100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice usando acetato de etilo:hexano al 10 % como eluyente para obtener el compuesto del título (11 g, 84,29 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,34 (m, 5H), 5,15, 5,09 (ABq, $J_{\text{AB}} = 12,3$ Hz, 2H), 4,44 (dd, $J = 11,1, 4,5$ Hz, 1H), 4,17 (s, 1H), 2,84-2,73 (m, 2H), 2,69-2,58 (m, 1H), 2,57-2,51 (m, 1H), 2,42-2,23 (m, 2H), 2,07-1,81 (m, 3H), 1,72-0,76 (m, 20H), 1,42 (s, 9H), 1,34 (s, 3H), 1,0 (s, 3H), 0,96 (s, 6H), 0,91 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,40-0,25 (m, 4H); ES-MS: m/z 786,47 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapas 9: Síntesis de 1-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]criseno-9-il) 3-bencil (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato:

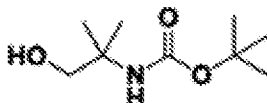


A una solución agitada de 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((terc-butoxicarbonil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]criseno-9-il) (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (etapa 8, 11 g, 13,99 mmol, 1,0 eq.) en 1,4-dioxano (11 ml) a 0 °C se añadió 4N de HCl en 1,4-dioxano (33 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La TLC indicó que el material de partida se consumió y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, el residuo se basificó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (3x100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título (9 g, 93,84 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,34 (m, 5H), 5,15, 5,09 (ABq, $J_{\text{AB}} = 12,3$ Hz, 2H), 4,45 (m, 1H), 2,81-2,73 (m, 2H), 2,65-2,62 (m, 1H), 2,08-1,88 (m, 3H), 1,74-0,78 (m, 23H), 1,34 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,96 (s, 6H), 0,91 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,37-0,22 (m, 4H); ES-MS: m/z 686,45 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Producto intermedio 2: Preparación de (2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo:

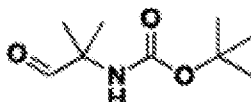


Etapas 1: Síntesis de (1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo:



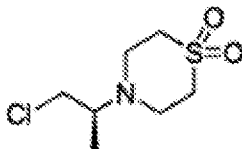
A una solución agitada de 2-amino-2-metilpropan-1-ol (10 g, 112,17 mmol, 1,0 eq.) en diclorometano (120 ml) y metanol (100 ml) se añadieron trietilamina (1,57 ml, 11,217 mmol, 0,1 eq.) y dicarbonato de di-terc-butilo (30,92 ml, 134,60 mmol, 1,2 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La TLC indicó que el material de partida se consumió y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se añadió agua (100 ml) y el compuesto se extrajo con DCM (2x50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con n-hexano, se filtró el sólido y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (14,0 g, 66 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 4,66 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,58 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,25 (s, 6H); ES-MS: m/z 189,80 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapas 2: Síntesis de (2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo:



A una solución agitada de (1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo (etapa 1, 4 g, 21,134 mmol, 1,0 eq.) en diclorometano (50 ml) se añadieron TEMPO (0,098 g, 0,634 mmol, 0,03 eq.), KBr (0,251 g, 2,1134 mmol, 0,1 eq.), bicarbonato de sodio (10,82 g, 128,91 mmol, 6,1 eq.), NaOCl al 10 % (26 ml) y seguido de agua (1,05 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. La TLC indicó que el material de partida se consumió y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (2x50 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (7,0 g) en forma de un líquido incoloro. El compuesto obtenido se usó tal cual para la siguiente etapa sin purificación adicional; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 9,43 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,33 (s, 6H); ES-MS: m/z 187,78 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Producto intermedio 3: Preparación de 1,1-dióxido de (S)-4-(1-cloropropan-2-il)tiomorfolina:

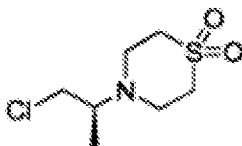


Etapa 1: Síntesis de 1,1-dióxido de (S)-4-(1-hidroxipropan-2-il)tiomorfolina:



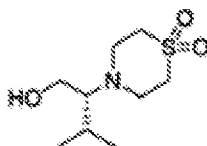
A una solución agitada de (S)-2-aminopropan-1-ol (1,0 g, 13,31 mmol, 1,0 eq.) en 1,4-dioxano (5 ml) y etanol (5 ml) se añadieron divinil sulfona (2,67 ml, 26,62 mmol, 2,0 eq.) y trietilamina (5,61 ml, 39,93 mmol, 3,0 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante aproximadamente 3 horas. La TLC indicó que el material de partida se consumió y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 5 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (2,0 g, 80 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 3,51-3,34 (m, 2H), 3,22-3,16 (m, 2H), 3,13-3,06 (m, 4H), 3,03-2,90 (m, 3H), 2,60 (s, 1H), 0,97 (d, J = 6,9 Hz, 3H); ES-MS: m/z 193,97 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa 2: Síntesis de 1,1-dióxido de (S)-4-(1-cloropropan-2-il)tiomorfolina:



A una solución agitada de 1,1-dióxido de (S)-4-(1-hidroxipropan-2-il)tiomorfolina (etapa 1, 1,3 g, 6,72 mmol, 1,0 eq.) en 1,2-dicloroetano (13 ml) se añadió cloruro de tionilo (1,47 ml, 20,18 mmol, 3,0 eq.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 3 horas. La TLC indicó que el material de partida se consumió y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se diluyó con diclorometano (20 ml), se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 3 % en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título (0,925 g, 64,91 % de rendimiento) como un líquido incoloro. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 4,06-3,99 (m, 1H), 3,12-3,05 (m, 8H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,72-2,66 (m, 1H), 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 3H); ES-MS: m/z 212,34 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

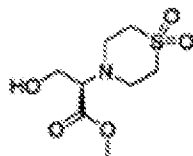
Producto intermedio 4: Preparación de 1,1-dióxido de (R)-4-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)tiomorfolina:



A una solución agitada de (R)-2-amino-3-metilbutan-1-ol (3 g, 29,069 mmol, 1,0 eq.) en etanol (10 ml) y 1,4-dioxano (10 ml) se añadió trietilamina (12,25 ml, 87,207 mmol, 3,0 eq.) seguido de divinil sulfona (6,869 g, 58,139 mmol, 2,0 eq.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 3 horas. La TLC indicó que el material de partida se consumió y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El

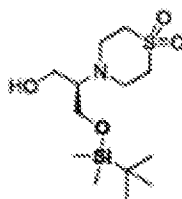
compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 2 % en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título (3,6 g, 55,9 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,69 (m, 1H), 3,46-3,39 (m, 1H), 3,32-3,14 (m, 4H), 3,05-3,03 (m, 4H), 2,45-2,38 (m, 1H), 1,85-1,73 (m, 1H), 1,02 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Producto intermedio 5: Preparación de (R)-2-(1,1-dioxidotiormolino)-3-hidroxi propanoato de metilo:

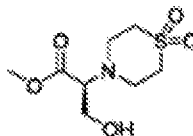


A una solución agitada de clorhidrato de metil D-serinato (4,0 g, 25,70 mmol, 1,0 eq.) en 1,4-dioxano (20 ml) y etanol (20 ml) se añadieron trietilamina (14,34 ml, 102,8 mmol, 4,0 eq.) seguido de divinil sulfona (5,15 ml, 51,4 mmol, 2,0 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 3 horas. La TLC indicó que se agotó el material de partida y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 5-10 % en diclorometano en gradiente para obtener el compuesto del título (5,8 g, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,90-3,84 (m, 1H), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,54 (dd, J = 8,1, 6,0 Hz, 1H), 3,40-3,30 (m, 2H), 3,17-3,13 (m, 1H), 3,09-3,06 (m, 5H), 2,48 (s, 1H).

Producto intermedio 6: Preparación de 1,1-dióxido de (R)-4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-hidroxiopropano-2-il)tiormolina:

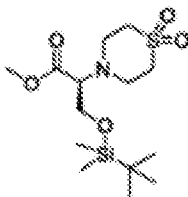


Etapla 1: Síntesis de (S)-2-(1,1-dioxidotiormolino)-3-hidroxiopropanoato de metilo:



A una solución agitada de clorhidrato de L-serinato de metilo (4 g, 25,707 mmol, 1,0 eq.) en 1,4-dioxano (40 ml) y etanol (40 ml) se añadieron trietilamina (14,3 ml, 102,828 mmol, 4,0 eq.) y divinil sulfona (6 g, 51,414 mmol, 2,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante aproximadamente 3 horas. La TLC indicó que se agotó el material de partida y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando 40-80 % de acetato de etilo en gradiente de hexanos para obtener el compuesto del título (5 g, 81,96 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,91-3,83 (m, 1H), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,54 (dd, J = 8,1, 6,0 Hz, 1H), 3,40-3,31 (m, 2H), 3,19-3,02 (m, 6H), 2,42 (s, 1H); ES-MS: m/z 238,04 (M+H)⁺.

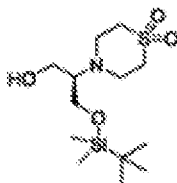
Etapla 2: Síntesis de (S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(1,1-dioxidotiormolino)propanoato de metilo:



A una solución agitada de propanoato de (S)-2-(1,1-dioxidotiormolino)-3-hidroxi de metilo (etapa 1, 2,5 g, 10,536 mmol, 1,0 eq.) en DCM (37,5 ml) a 0 °C se añadieron trietilamina (4,4 ml, 31,609 mmol, 3,0 eq.), 4-(dimetilamino)piridina (0,064 g, 0,525 mmol, 0,05 eq.) seguido de cloruro de terc-butilsililo (2,5 g, 16,858 mmol, 1,6 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la capa acuosa se separó. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de amonio, solución de

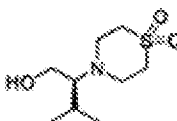
bicarbonato de sodio al 5 %, solución de agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 0-40 % en gradiente de hexanos para obtener el compuesto del título (3 g, 81 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,93-3,90 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,53-3,49 (m, 1H), 3,29-3,24 (m, 4H), 3,08-3,02 (m, 4H), 0,87 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

Etapla 3: Síntesis de 1,1-dióxido de (R)-4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-hidroxipropano-2-il)tiomorfolina:



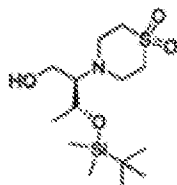
A una solución agitada de (S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)propanoato de metilo (etapa 2, 3,5 g, 9,956 mmol, 1,0 eq.) en metanol (70 ml) a 0 °C se añadió borohidruro de sodio (7,53 g, 199,129 mmol, 20 eq.) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. La TLC indicó que el material de partida se consumió y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se neutralizó con 1N de HCl, la fase orgánica se evaporó a presión reducida y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 ml), solución de salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 0-10 % en gradiente de diclorometano para obtener el compuesto del título (3 g, 93,7 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,73-3,68 (m, 1H), 3,67-3,57 (m, 1H), 3,56-3,47 (m, 1H), 3,46-3,33 (m, 2H), 3,18-3,01 (m, 7H), 2,99-2,89 (m, 1H), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 6H); ES-MS: m/z 323,64 (M+H)⁺.

Producto intermedio 7: Preparación de 1,1-dióxido de (S)-4-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)tiomorfolina:

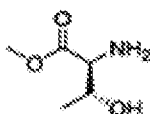


A una solución agitada de (S)-2-amino-3-metilbutan-1-ol (2,0 g, 19,398 mmol, 1,0 eq.) en etanol (10 ml) y 1,4-dioxano (10 ml) se añadieron divinil sulfona (3,89 ml, 38,797 mmol, 2,0 eq.) y trietilamina (8,178 ml, 58,19 mmol, 3,0 eq.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 5 horas. La TLC indicó que el material de partida se consumió y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 2 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (4,0 g, 95,2 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,74-3,68 (m, 1H), 3,45-3,38 (m, 1H), 3,32-3,14 (m, 4H), 3,05-3,02 (m, 4H), 2,47-2,36 (m, 2H), 1,83-1,75 (m, 1H), 1,02 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,6 Hz, 3H); ES-MS: m/z 221,85 (M+H)⁺.

Producto intermedio 8: Preparación de 1,1-dióxido de 4-((2R,3R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-hidroxibutan-2-il)tiomorfolina:



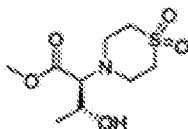
Etapla 1: Síntesis de L-treoninato de metilo:



A una solución agitada de L-treonina (10 g, 83,94 mmol, 1,0 eq.) en metanol (100 ml) a 0 °C se añadió cloruro de tionilo (18,38 ml, 251,84 mmol, 3,0 eq.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 3 horas. La TLC indicó que se agotó el material de partida y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se añadieron acetato de etilo (100 ml) y trietilamina (35,39 ml, 251,84 mmol, 3,0 eq.) a la mezcla

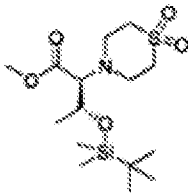
de reacción, se formó el precipitado. Los precipitados formados se recogieron por filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título (8 g) como aceite. El compuesto obtenido se usó tal cual para la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 4,62 (s, 1H), 3,85-3,82 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,16 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 1,08 (d, J = 6,3 Hz, 3H); ES-MS: m/z 134,07 ($M+H$) $^+$.

Etapa 2: Síntesis de (2S,3R)-2-(1,1-dioxidotiormolino)-3-hidroxi-butanoato de metilo:



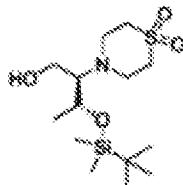
A una solución agitada de L-treoninato de metilo (etapa 1, 2,5 g, 18,77 mmol, 1,0 eq.) en etanol (25 ml) y 1,4-dioxano (25 ml) se añadieron trietilamina (7,91 ml, 56,31 mmol, 3,0 eq.) y divinil sulfona (5,61 ml, 37,55 mmol, 2,0 eq.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 3 horas. La TLC indicó que el material de partida se consumió y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 2 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (4 g, 85,1 % de rendimiento) como un sólido. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 4,13-3,96 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,42-2,90 (m, 9H), 1,21 (d, J = 6,0 Hz, 3H); ES-MS: m/z 252,26 ($M+H$) $^+$.

Etapa 3: Síntesis de (2S,3R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(1,1-dioxidotiormolino)butanoato de metilo:



A una solución agitada de (2S,3R)-2-(1,1-dioxidotiormolino)-3-hidroxi-butanoato de metilo (etapa 2, 1,5 g, 5,976 mmol, 1,0 eq.) en DCM (15 ml) y DMF (10 ml) se añadieron imidazol (0,813 g, 11,952 mmol, 2,0 eq.) y cloruro de terc-butildimetilsililo (1,35 g, 8,964 mmol, 1,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La TLC indicó que el material de partida se consumió y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2x30 ml). La capa orgánica combinada se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 1 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (0,6 g, 27,52 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 4,39 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,64-3,56 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 3H), 3,06-3,03 (m, 4H), 1,26 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), 0,04 (s, 3H); ES-MS: m/z 388,10 ($M+Na$) $^+$.

Etapa 4: Síntesis de 4-((2R,3R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-hidroxi-butan-2-il)tiormolina:



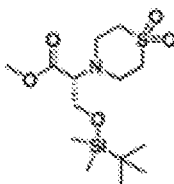
A una solución agitada de (2S,3R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(1,1-dioxidotiormolino)butanoato de metilo (etapa 3, 0,6 g, 1,641 mmol, 1,0 eq) en DCM (12 ml) a -78°C se añadió DIBAL-H (6,5 ml, 9,847 mmol, 6,0 eq, 1,5M en tolueno). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante aproximadamente 4 horas. La TLC indicó que el material de partida se consumió y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (2x30 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 2 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (0,442 g, 79,92 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 4,11-4,03 (m, 1H), 3,71-3,64 (m, 2H), 3,55-3,39 (m, 4H), 3,19-3,08 (m, 4H), 2,81-2,74 (m, 1H), 2,49 (s, 1H), 1,30 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,0 (s, 9H), 0,20 (s, 6H); ESI-MS: m/z 360,05 ($M+Na$) $^+$.

Producto intermedio 9: Preparación de 1,1-dióxido de (S)-4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-hidroxiopropano-2-il)tiomorfolina:



5

Etapas 1: Síntesis de (R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)propanoato de metilo:



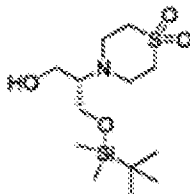
10

A una solución agitada de (R)-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)-3-hidroxi propanoato de metilo (producto intermedio 5, 4,4 g, 18,54 mmol, 1,0 eq.) en DCM (45 ml) a 0 °C se añadieron trietilamina (7,7 ml, 55,63 mmol, 3,0 eq.), 4-(dimetilamino)piridina (0,113 g, 0,92 mmol, 0,05 eq.) y cloruro de terc-butildimetilsililo (4,4 g, 29,67 mmol, 1,6 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La TLC indicó que se agotó el material de partida y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (150 ml), se lavó con agua (100 ml) y solución de salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando 0-40 % de acetato de etilo en gradiente de hexanos para obtener el compuesto del título (5 g, 77 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,93-3,90 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,51 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,26-3,24 (m, 4H), 3,06-3,02 (m, 4H), 0,87 (s, 9H), 0,05 (s, 6H); ES-MS: m/z 352,55 (M+H)⁺.

15

20

Etapas 2: Síntesis de 1,1-dióxido de (S)-4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-hidroxiopropan-2-il)tiomorfolina:



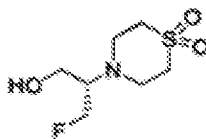
25

A una solución agitada de (R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(1,1-dióxido tiomorfolino)propanoato de metilo (etapa 1, 5 g, 14,223 mmol, 1,0 eq) en metanol (100 ml) a 0 °C se añadió borohidruro de sodio (10,76 g, 284,47 mmol, 20,0 eq) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. TLC indicó que el material inicial se había consumido y el producto deseado se había observado. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se neutralizó con HCl 1 N y la fase orgánica se evaporó a presión reducida. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (150 ml) y solución de salmuera (150 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 0-10 % en gradiente de diclorometano para obtener el compuesto del título (4 g, 87 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,75-3,62 (m, 1H), 3,61-3,55 (m, 1H), 3,54-3,46 (m, 1H), 3,42-3,33 (m, 2H), 3,17-3,10 (m, 2H), 3,10-3,02 (m, 5H), 3,0-2,90 (m, 1H), 2,50 (s, 1H), 0,90 (s, 9H), 0,06 (s, 6H); ES-MS: m/z 324,56 (M+H)⁺.

30

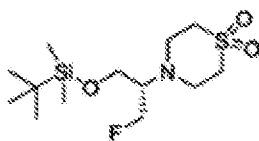
35

Producto intermedio 10: Preparación de 1,1-dióxido de (S)-4-(1-fluoro-3-hidroxiopropan-2-il)tiomorfolina:



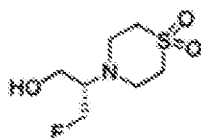
40

Etapas 1: Síntesis de 1,1-dióxido de (S)-4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-fluoropropan-2-il)tiomorfolina:



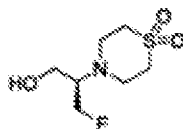
A una solución agitada de 1,1-dióxido de (R)-4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-hidroxiopropan-2-il)tiomorfolina (producto intermedio 6, 7,5 g, 23,291 mmol, 1,0 eq.) en DCM (150 ml) a 0 °C se añadió DAST (3 ml, 23,291 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. TLC indicó que el material inicial se había consumido y el producto deseado se había observado. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de carbonato de sodio y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando etilo al 0-20 % en gradiente de hexanos para obtener el compuesto del título (1,8 g, 23,8 % de rendimiento) como un líquido incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,67-4,64 (m, 1H), 4,51-4,49 (m, 1H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,25-3,22 (m, 3H), 3,14-2,87 (m, 6H), 0,90 (s, 9H), 0,07 (s, 6H); ES-MS: m/z 326,46 (M+H)⁺.

Etapla 2: Síntesis de 1,1-dióxido de (S)-4-(1-fluoro-3-hidroxiopropan-2-il)tiomorfolina:

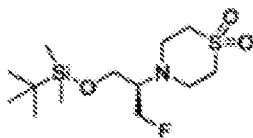


A una solución agitada de 1,1-dióxido de (S)-4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-fluoropropan-2-il)tiomorfolina (etapa 1, 1,8 g, 5,538 mmol, 1,0 eq) en THF (36 ml) a 0 °C se añadió TBAF de 1,0 M en THF (6,64 ml, 6,646 mmol, 1,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas. TLC indicó que el material inicial se había consumido y el producto deseado se había observado. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 0-4 % en gradiente de diclorometano para obtener el compuesto del título (0,950 g, 81,9 % de rendimiento) como un color menos líquido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,65-4,63 (m, 1H), 4,49-4,47 (m, 1H), 3,66-3,64 (m, 2H), 3,39-3,30 (m, 2H), 3,21-3,12 (m, 3H), 3,11-3,05 (m, 4H), 2,20 (s, 1H); ES-MS: m/z 212,34 (M+H)⁺.

Producto intermedio 11: Preparación de 1,1-dióxido de (R)-4-(1-fluoro-3-hidroxiopropan-2-il)tiomorfolina:



Etapla 1: Síntesis de 1,1-dióxido de (R)-4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-fluoropropan-2-il)tiomorfolina:



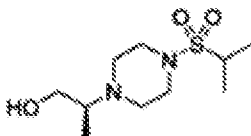
A una solución agitada de 1,1-dióxido de (S)-4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-hidroxiopropan-2-il)tiomorfolina (producto intermedio 9, 6 g, 18,633 mmol, 1,0 eq.) en DCM (120 ml) a 0 °C se añadió DAST (1,83 ml, 18,633 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por aproximadamente 1 hora, se cambió a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 1 hora. TLC indicó que el material inicial se había consumido y el producto deseado se había observado. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con solución saturada de carbonato de sodio y se extrajo con DCM (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua, solución de salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando etilo al 0-20 % en gradiente de hexanos para obtener el compuesto del título (1,3 g, 21,5 % de rendimiento) como un líquido incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,67-4,64 (m, 1H), 4,51-4,49 (m, 1H), 3,75 (dd, J=6,0, 1,2 Hz, 2H), 3,25-3,22 (m, 4H), 3,04-2,90 (m, 5H), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 6H); ES-MS: m/z 326,53 (M+H)⁺.

Etapla 2: Síntesis de 1,1-dióxido de (R)-4-(1-fluoro-3-hidroxiopropan-2-il)tiomorfolina:

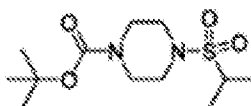


A una solución agitada de 1,1-dióxido de (R)-4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-fluoropropan-2-il)tiomorfolina (etapa 1, 1,3 g, 4,0 mmol, 1,0 eq.) en THF (26 ml) a 0 °C se añadió TBAF (4,8 ml, 4,80 mmol, 1,2 eq, 1,0 M en THF). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas. TLC indicó que el material inicial se había consumido y el producto deseado se había observado. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 0-3 % en gradiente de diclorometano para obtener el compuesto del título (0,650 g, 77 % de rendimiento) como un líquido incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,65-4,63 (m, 1H), 4,49-4,47 (m, 1H), 3,66-3,64 (m, 2H), 3,39-3,30 (m, 2H), 3,22-3,12 (m, 3H), 3,11- 3,03 (m, 4H), 2,19 (s, 1H); ES-MS: m/z 212,34 (M+H)⁺.

Producto intermedio 12: Preparación de (S)-2-(4-(isopropilsulfonyl)piperazin-1-il)propan-1-ol:



Etapa 1: Síntesis de 4-(isopropilsulfonyl)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo:

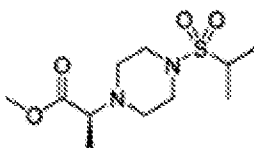


Una mezcla de piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 26,84 mmol, 1,0 eq) y DCM (100 ml) se enfrió a -25 °C, trietilamina (3,25 g, 32,21 mmol, 1,2 eq) seguido por cloruro de isopropilsulfonyl (4,4 g, 30,87 mmol, 1,15 eq) se añadió lentamente gota a gota. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. TLC indicó que el material inicial se había consumido y el producto deseado se había observado. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se neutralizó con solución de HCl 1N y se extrajo con DCM (3x400 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (6,9 g, 87,92 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,48-3,46 (m, 4H), 3,33-3,30 (m, 4H), 3,23-3,14 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,34 (d, J=6,9 Hz, 6H); ES-MS: m/z 315,45 (M+Na)⁺.

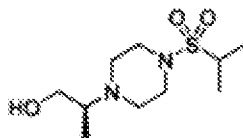
Etapa 2: Síntesis de 1-(isopropilsulfonyl)piperazina:



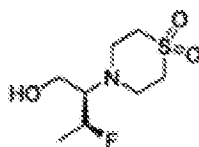
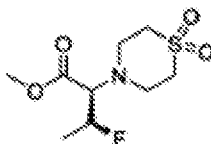
A una solución agitada de 4-(isopropilsulfonyl)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (etapa 1, 6,9 g, 23,60 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (30 ml) a 0 °C se añadió HCl 4N/1,4-dioxano (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas. TLC indicó que el material inicial se había consumido y el producto deseado se había observado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se enfrió a 0 °C, se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM (3x400 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 0-10 % en gradiente de diclorometano. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,8 g, 62,2 % de rendimiento) como un semisólido amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,35-3,32 (m, 4H), 3,23-3,14 (m, 1H), 2,92-2,89 (m, 4H), 1,34 (d, J=6,9 Hz, 6H); ES-MS: m/z 193,42 (M+H)⁺.

Etapas 3: Síntesis de (S)-2-(4-(isopropilsulfonyl)piperazin-1-il)propanoato de metilo:

A una solución agitada de (R)-2-hidroxipropanoato de metilo (1,461 g, 14,042 mmol, 1,5 eq) en DCM (40 ml) a -78 °C se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (2,67 ml, 15,915 mmol, 1,7 eq). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante aproximadamente 45 minutos, momento en el cual, se añadió 2,6-lutidina (1,85 ml, 15,915 mmol, 1,7 eq) y se agitó a la misma temperatura durante aproximadamente 45 minutos. Una solución de 1-(isopropilsulfonyl)piperazina (etapa 2, 1,8 g, 9,361 mmol, 1,0 eq) en DCM (10 ml) seguido de trietilamina (3,9 ml, 28,085 mmol, 3,0 eq) se añadieron a la mezcla de reacción a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar a 0 °C durante aproximadamente 1 hora y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas. TLC indicó que el material inicial se había consumido y el producto deseado se había observado. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM (3x250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,8 g, 69,2 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,71(s, 3H), 3,43-3,31 (m, 5H), 3,23-3,14 (m, 1H), 2,71-2,59 (m, 4H), 1,34 (d, J=6,9 Hz, 6H), 1,30 (d, J=7,2 Hz, 3H); ES-MS: m/z 279,40 (M+H)⁺.

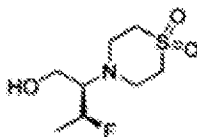
Etapas 4: Síntesis de (S)-2-(4-(isopropilsulfonyl)piperazin-1-il)propan-1-ol:

A una solución agitada de (S)-2-(4-(isopropilsulfonyl)piperazin-1-il)propanoato (etapa 3, 1,8 g, 6,466 mmol, 1,0 eq) en metanol (100 ml) a 0 °C se añadió borohidruro de sodio (6,11 g, 161,65 mmol, 25,0 eq) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. TLC indicó que el material inicial se había consumido y el producto deseado se había observado. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, el pH se ajustó a 6,0 con HCl 1N y se evaporó a presión reducida. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM (3x250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,0 g, 61,8 % de rendimiento) como un líquido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,55-3,39 (m, H), 3,24-3,13 (m, 1H), 3,01-2,90 (m, 1H), 2,87-2,78 (m, 2H), 2,65-2,57 (m, 2H), 1,35 (d, J=6,6 Hz, 6H), 0,99 (d, J=6,9 Hz, 3H); ES-MS: m/z 251,58 (M+H)⁺.

Producto intermedio 13: Preparación de 1,1-dióxido de 4-((2R, 3S)-3-fluoro-1-hidroxibutan-2-il)tiomorfolina:*Etapas 1: Síntesis de (2R,3S)-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)-3-fluorobutanoato de metilo:*

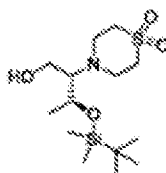
A una solución agitada de (2S, 3R)-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)-3-hidroxibutanoato de metilo (producto intermedio 8-etapa 2, 15 g, 59,76 mmol, 1,0 eq) en DCM (150 ml) a 0 °C se añadió DAST (8,68 ml, 65,73 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante aproximadamente 30 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. TLC indicó que el material inicial se había consumido y el producto deseado se había observado. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM (2x200 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 1 % en diclorometano como un eluyente para obtener el compuesto del título (8 g, 52,94 % de rendimiento) como un líquido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 5,22-5,13 (m, 0,5H), 5,06-4,98 (m, 0,5H), 3,77 (s, 3H), 3,44-3,22 (m, 5H), 3,10-2,96 (m, 4H), 1,45 (d, J=6,3 Hz, 1,5H), 1,37 (d, J=6,3 Hz, 1,5H); ES-MS: m/z 254,46 (M+H)⁺.

Etapla 2: Síntesis de 1,1-dióxido de 4-((2R, 3S)-3-fluoro-1-hidroxibutan-2-il)tiomorfolina:

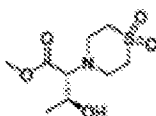


A una suspensión agitada de hidruro de litio y aluminio (3,59 g, 94,86 mmol, 3,0 eq) en THF (160 ml) a 0 °C se añadió (2R, 3S)-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)-3-fluorobutanoato de metilo (etapa 1, 8 g, 31,62 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por aproximadamente 1 hora y después se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. TLC indicó que el material inicial se había consumido y el producto deseado se había observado. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó lentamente con agua (3,59 ml), una solución de NaOH al 10 % (3,59 ml) seguido de agua (10,59 ml) y se agitó durante aproximadamente 2 horas. Los precipitados formados se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 0-2 % en gradiente de diclorometano para obtener el compuesto del título (1 g, 14,06 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,57- 4,51 (m, 0,5H), 4,40-4,33 (m, 0,5H), 3,94-3,83 (m, 2H), 3,30-3,22 (m, 3H), 3,18-3,0 (m, 6H), 1,17 (d, J=6,9 Hz, 3H); ES-MS: m/z 226,48 (M+H)⁺.

Producto intermedio 14: Preparación de 1,1-dióxido de 4-((2S,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-hidroxibutan-2-il)tiomorfolina:

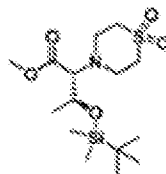


Etapla 1: Síntesis de (2R, 3S)-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)-3-hidroxibutanotioato de metilo:



A una solución agitada de clorhidrato de éster metílico de D-Treonina (13 g, 76,65 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (78 ml) y etanol (78 ml) se añadió divinil sulfona (19,18 ml, 191,62 mmol, 2,5 eq) seguido de trietilamina (53,4 ml, 383,25 mmol, 5,0 eq). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 6 horas. La TLC indicó que el material inicial se completó y el producto deseado se observó. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 0-6 % en gradiente de diclorometano para obtener el compuesto del título (10 g, 51,9 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,0-3,96 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,40-3,33 (m, 2H), 3,18-2,99 (m, 7H), 1,20 (d, J=6,0 Hz, 3H); ES-MS: m/z 252,45 (M+H)⁺.

Etapla 2: Síntesis de (2R,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(1,1-dióxido tiomorfolino)butanoato de metilo:



A una solución agitada de (2R, 3S)-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)-3-hidroxibutanoato de metilo (etapa 1, 5,0 g, 19,89 mmol, 1,0 eq) en DCM (40 ml) y DMF (20 ml) a 0 °C se añadió imidazol (2,7 g, 39,78 mmol, 2,0 eq) y cloruro de terc-butildimetilsililo (3,29 g, 21,88 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 72 horas. La TLC indicó que el material inicial se completó y el producto deseado se observó. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2x200 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 0-5 % en gradiente de diclorometano para obtener el compuesto del título (4,5 g, 61,89 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,41-4,37 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,62-3,52 (m, 2H),

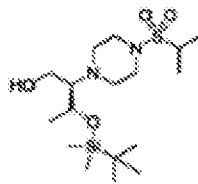
3,29-3,20 (m, 3H), 3,11-2,99 (m, 4H), 1,22 (d, J=6,3 Hz, 3H), 0,82 (s, 9H), 0,04 (s, 3H), 0,01 (s, 3H); ES-MS: m/z 366,50 (M+H)⁺.

Etapas 3: Síntesis de 1,1-dióxido de 4-((2S,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-hidroxibutan-2-il)tiomorfolina:

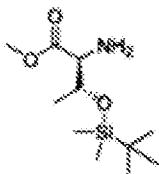


A una solución agitada de metil (2R, 3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)butanoato (etapa 2, 2,8 g, 7,65 mmol, 1,0 eq) en DCM (56 ml) a -78 °C se añadió lentamente DIBAL-H (15,3 ml, 22,97 mmol, 3,0 eq, 1,5 M en tolueno). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante aproximadamente 30 minutos y se dejó agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. La TLC indicó que el material inicial se completó y el producto deseado se observó. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con DCM (3x80 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (80 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 0-3 % en gradiente de diclorometano para obtener el compuesto del título (1,8 g, 69,7 % de rendimiento) como un sólido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,02-3,92 (m, 1H), 3,57-3,48 (m, 2H), 3,44-3,32 (m, 3H), 3,14-3,0 (m, H), 2,43 (s, 1H), 1,19 (d, J=6,0 Hz, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,1 (s, 6H); ES-MS: m/z 338,57 (M+H)⁺.

Producto intermedio 15: Preparación de (2R,3R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(4-(isopropil sulfonil)piperazin-1-il)butan-1-ol:

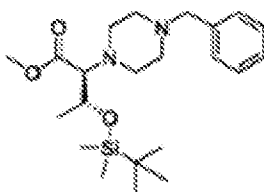


Etapas 1: Síntesis de O-(terc-butildimetilsilil)-L-treoninato de metilo:



A una solución agitada de clorhidrato de L-treoninato de metilo (21,5 g, 126,76 mmol, 1,0 eq) en DCM (400 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (124,7 ml, 887,32 mmol, 7,0 eq), 4-(dimetilamino)piridina (1,54 g, 12,676 mmol, 0,1 eq) y cloruro de terc-butildimetilsililo (38,21 g, 253,53 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. TLC indicó que el material inicial se había consumido y el producto deseado se había observado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con DCM (2x200 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 0-1 % en gradiente de diclorometano para obtener el compuesto del título (20 g, 63,77 % de rendimiento) como un líquido incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,34-4,27 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,29 (d, J=2,7 Hz, 1H), 1,62 (brs, 2H), 1,26 (d, J=6,3 Hz, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,04 (s, 6H); ES-MS: m/z 248,37 (M+H)⁺.

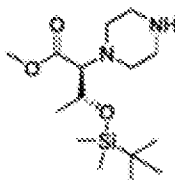
Etapas 2: Síntesis de (2S,3R)-2-(4-bencilpiperazin-1-il)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)butanoato de metilo:



A una solución agitada de O-(terc-butildimetilsilil)-L-treoninato de metilo (etapa 1, 20 g, 80,83 mmol, 1,0 eq) y clorhidrato de N-bencil-2-cloro-N-(2-cloroetil)etan-1-amina (preparado como se describe en E. J. M. C., 2014, 75, pp:11-

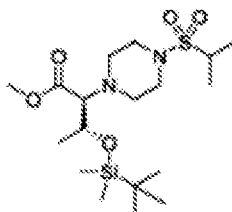
20) (32,56 g, 121,24 mmol, 1,5 eq) en metanol (20 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90-100 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con DCM (2x200 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 2 % en diclorometano eluyente para obtener el compuesto del título (18 g, 54,86 % de rendimiento) como un líquido incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,32-7,30 (m, 5H), 4,23-4,14 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,07 (d, J=6,6 Hz, 1H), 2,83-2,76 (m, 2H), 2,64-2,58 (m, 2H), 2,45 (m, 4H), 1,19 (d, J=6,3 Hz, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,04 (s, 6H); APCI-MS: m/z 407,3 (M+H)⁺.

Etapas 3: Síntesis de (2S, 3R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(piperazin-1-il)butanoato de metilo:



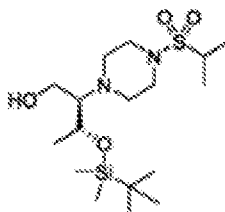
A una suspensión agitada de Pd/C al 10 % (9 g, 50 % húmedo) en metanol (360 ml) se añadió (2S, 3R)-2-(4-bencilpiperazin-1-il)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)butanoato de metilo (etapa 2, 18 g, 44,33 mmol, 1,0 eq) y formiato de amonio (55,90 g, 886,6 mmol, 20 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. TLC indicó que el material inicial se había consumido y el producto deseado se había observado. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con metanol. El filtrado se evaporó a presión reducida, se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título (12 g, 85,7 % de rendimiento), que se usó como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,36-4,30 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,37-3,29 (m, 2H), 3,23-3,11 (m, 5H), 3,05-2,97 (m, 2H), 1,21 (d, J=6,3 Hz, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,04 (s, 6H); APCI-MS: m/z 317,3 (M+H)⁺.

Etapas 4: Síntesis de (2S,3R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(4-(isopropilsulfonil)piperazin-1-il)butanoato de metilo:



A una solución agitada de (2S,3R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(piperazin-1-il)butanoato de metilo (etapa 3, 12,0 g, 37,97 mmol, 1,0 eq) en DCM (180 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (21,18 ml, 151,88 mmol, 4,0 eq) seguido por cloruro de isopropilsulfonilo (8,12 g, 56,96 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se cambió a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La TLC indicó que el material inicial se completó y el producto deseado se observó. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (3x100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 0-3 % en gradiente de diclorometano para obtener el compuesto del título (8,0 g, 50 % de rendimiento) como un líquido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,30-4,26 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,34-3,31 (m, 4H), 3,20-3,12 (m, 2H), 3,03-2,96 (m, 2H), 2,77-2,70 (m, 2H), 1,34 (d, J=6,9 Hz, 6H), 1,22 (d, J=6,3 Hz, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,02 (s, 3H); ES-MS: m/z 423,1 (M+H)⁺.

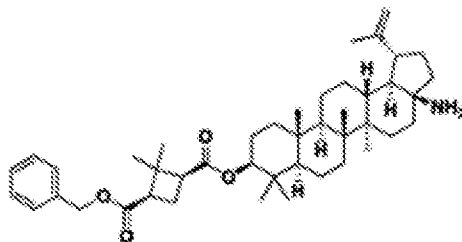
Etapas 5: Síntesis de piperazin-1-il)butan-1-ol de (2R,3R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(4-(isopropilsulfonilo):



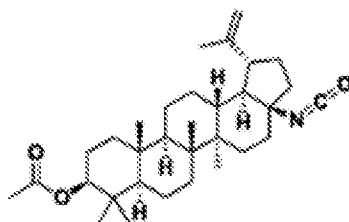
A una solución agitada de (2S,3R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(4-(isopropilsulfonil)piperazin-1-il)butanoato de metilo (etapa 4, 5,0 g, 11,82 mmol, 1,0 eq) en DCM (75 ml) a -78 °C se añadió DIBAL-H (19,7 ml, 29,57 mmol, 2,5 eq, 1,5 M en tolueno). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante aproximadamente 4 horas. La TLC indicó que el material inicial se completó y el producto deseado se observó. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se agitó durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con DCM

(3x100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 0-3 % en gradiente de diclorometano para obtener el compuesto del título (3,7 g, 80 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,99-3,95 (m, 1H), 3,54-3,26 (m, 6H), 3,22-3,13 (m, 1H), 3,04-2,96 (m, 2H), 2,82-2,75 (m, 2H), 2,63-2,56 (m, 1H), 1,34 (d, J=6,9 Hz, 6H), 1,15 (d, J=6,3 Hz, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,086 (s, 3H), 0,081 (s, 3H); ES-MS: m/z 395.46 (M+H)⁺.

Producto intermedio 16: Preparación de (1S, 3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 1-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)3-bencilo:

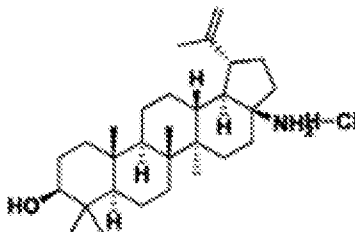


Etapla 1: Síntesis de acetato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-isocianato-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo:



A una solución agitada de ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-acetoxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-3aH-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico (producto intermedio 1-etapa 1, 26 g, 52,13 mmol, 1,0 eq) en tolueno a 0 °C se añadió difenilfosforilazida (28,684 g, 104,26 mmol, 2,0 eq) y trietilamina (15,82 g, 156,39 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C por 1,5 horas. TLC indicó que el material inicial se había consumido y el producto deseado se había observado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con DCM (3x500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (200 ml) y solución de salmuera (200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El compuesto crudo se trató con metanol (78 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (23 g, 89,1 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,74 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,63 (t, J=1,5 Hz, 1H), 4,45 (m, 1H), 2,57-2,50 (m, 1H), 2,15-2,02 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,88-0,77 (m, 23H), 1,68 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,84 (s, 3H).

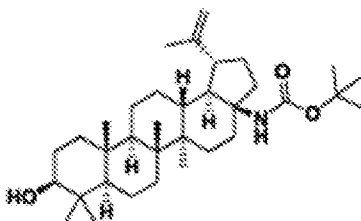
Etapla 2: Síntesis de clorhidrato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ol:



A una solución agitada de acetato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-isocianato-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo (etapa 1, 23 g, 46,394 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (230 ml) a 0 °C se añadió ácido clorhídrico concentrado (69 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante toda la noche. TLC indicó que el material inicial se había consumido y el producto deseado se había observado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El compuesto obtenido se trató con heptano (69 ml), se agitó durante 15 minutos, se filtró el sólido y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (20 g, 93 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,67 (s, 3H), 4,72 (s, 1H), 4,62

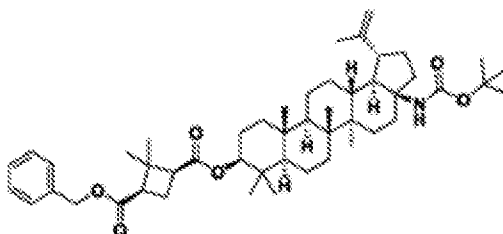
(s, 1H), 3,09-2,94 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,11-1,99 (m, 1H), 1,91-1,79 (m, 2H), 1,76-0,62 (m, 21H), 1,66 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,78 (s, 3H), 0,65 (s, 3H).

Etapas 3: Síntesis de ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-hidroxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-3aH-ciclopenta[a]crisen-3a-il)carbamato de terc-butilo:



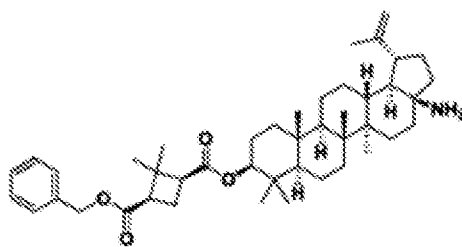
A una solución agitada de clorhidrato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ol (etapa 2, 20 g, 43,087 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (200 ml) a 0 °C se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio (200 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (14,1 g, 64,631 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. TLC indicó que el material inicial se había consumido y el producto deseado se había observado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo con DCM (3x500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (400 ml) y solución de salmuera (200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 0-3 % en gradiente de hexano. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título (16 g, 70,48 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,732 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 4,628 (d, J=1,5 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,22-3,17 (m, 1H), 2,58-2,54 (m, 1H), 2,50-2,35 (m, 2H), 2,06-1,92 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,66-0,69 (m, 21H), 1,46 (s, 9H), 1,03 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,78 (s, 3H); ESI-MS: m/z 550,45 (M+Na)⁺.

Etapas 4: Síntesis de 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((terc-butoxicarbonil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)(1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo:



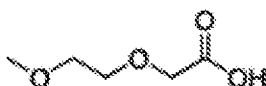
A una solución agitada de ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-hidroxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-3aH-ciclopenta[a]crisen-3a-il)carbamato de terc-butilo (etapa 3, 16 g, 30,312 mmol, 1,0 eq) en DCM (240 ml) a 0 °C se añadió ácido de (1S,3R)-3-((benciloxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (preparado como se describe en WO 2011/007230 A2, 11,92 g, 45,469 mmol, 1,5 eq), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC.HCl) (14,52 g, 75,781 mmol, 2,5 eq) y 4-(dimetilamino)piridina (1,11 g, 9,093 mmol, 0,3 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La TLC indicó que el material inicial se completó y el producto deseado se observó. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con DCM (3x500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (200 ml) y solución de salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 0-3 % en gradiente de hexano. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título (16 g, 68,37 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,36-7,32 (m, 5H), 5,14, 5,09 (ABq, J_{AB}=12.3 Hz, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,43 (dd, J=11.4, 4.5 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 2,84-2,51 (m, 4H), 2,48-2,31 (m, 2H), 2,07-0,76 (m, 23H), 1,68 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,34 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,85 (s, 6H), 0,84 (s, 3H); ESI-MS: m/z 794,55 (M+Na)⁺.

Etapas 5: Síntesis de 1-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 3-bencil (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato:

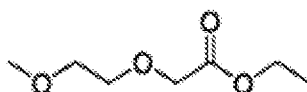


A una solución agitada de 3-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((terc-butoxicarbonil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) de 1-bencil (1R, 3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato (etapa 4, 11,0 g, 14,24 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (55 ml) a 0 °C se añadió HCl 4N en 1,4-dioxano (55 ml). La mezcla de reacción se cambió a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 3 horas. La TLC indicó que el material inicial se completó y el producto deseado se observó. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se diluyó con agua (50 ml), se basificó con solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM (3x100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se trató con hexano (50 ml), se agitó, se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (7,0 g, 73,1 % de rendimiento) como un sólido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,36-7,32 (m, 5H), 5,14, 5,09 (ABq, J_{AB}=12.3 Hz, 2H), 4,72 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,43 (dd, J=11.4, 4.5 Hz, 1H), 2,84-2,48 (m, 4H), 2,07-1,98 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,63-0,76 (m, 23H), 1,34 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,85 (s, 6H), 0,83 (s, 3H); ES-MS: m/z 672.49 (M+H)⁺.

Producto intermedio 17: Preparación de ácido 2-(2-metoxietoxi)acético:

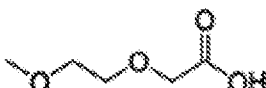


Etapa 1: Síntesis de 2-(2-metoxietoxi)acetato de etilo:

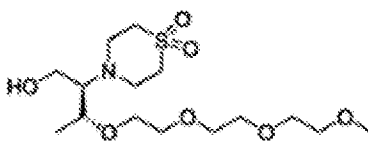


A una solución agitada de hidruro de sodio (6,6 g, 275,98 mmol, 3,0 eq) en THF (140 ml) a 0 °C se añadió 2-metoxietan-1-ol (7,0 g, 91,996 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por aproximadamente 30 minutos. Se añadieron bromoacetato de etilo (19,97 g, 119,59 mmol, 1,3 eq) y yoduro de potasio (3,054 g, 18,399 mmol, 0,2 eq) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. TLC indicó que el material inicial se había consumido y el producto deseado se había observado. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con solución saturada de cloruro de sodio y se extrajo con DCM (3x350 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (150 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (10 g, 67 % de rendimiento) como un aceite, que se usó como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional.

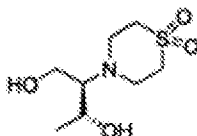
Etapa 2: Síntesis de ácido 2-(2-metoxietoxi)acético:



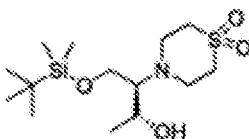
A una solución agitada de 2-(2-metoxietoxi)acetato de etilo (etapa 1, 10 g, 61,656 mmol, 1,0 eq) en metanol (100 ml) y THF (100 ml) a 0 °C se añadió solución acuosa de KOH 2,5N (184,96 ml, 462,42 mmol, 7,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. TLC indicó que el material inicial se había consumido y el producto deseado se había observado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se enfrió hasta 0 °C, el pH se ajustó a 2,0 con HCl 1N y se evaporó a presión reducida. El sólido obtenido se agitó con DCM (4x150 ml), se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título (5,0 g, 60,97 % de rendimiento) como un aceite. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,19 (s, 2H), 3,77-3,74 (m, 2H), 3,64-3,59 (m, 2H), 3,42 (s, 3H); ES-MS: m/z 135.17 (M+H)⁺.

Producto intermedio 18: Preparación de 4-((12R,13R)-14-hidroxi-12-metil-2,5,8,11-tetraoxatetradecan-13-il)tiomorfolina:*Etapas 1: Síntesis de metanosulfonato de 2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etanol:*

A una solución agitada de 2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etanol (3,29 g, 20,03 mmol, 1,0 eq) en DCM (40 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (8,4 ml, 60,09 mmol, 3,0 eq) seguido de cloruro de metanosulfonilo (2,01 ml, 26,04 mmol, 1,3 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. TLC indicó que el material inicial se había consumido y el producto deseado se había observado. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con DCM (2x30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (4,3 g) como un líquido, usado para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,40-4,36 (m, 2H), 3,78-3,75 (m, 2H), 3,70-3,61 (m, 6H), 3,56-3,52 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,07 (s, 3H); ES-MS: m/z 243.37 (M+H)⁺.

Etapas 2: Síntesis de 1,1-dióxido de 4-((2R,3R)-1,3-dihidroxi-2-il)tiomorfolina:

A una solución agitada de (2S,3R)-2-(1,1-dioxido-2-morfolino)-3-hidroxi-2-metoxi-1,3-dihidroxi-2-il)tiomorfolina (producto intermedio 8- etapa 2, 15 g, 59,713 mmol, 1,0 eq) en metanol (300 ml) a 0 °C se añadió borohidruro de sodio (22,5 g, 597,13 mmol, 10,0 eq) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. TLC indicó que el material inicial se había consumido y el producto deseado se había observado. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 4N/1,4-dioxano (120 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se agitó con DCM, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 0-5 % en gradiente de diclorometano para obtener el compuesto del título (6,5 g, 48,8 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 4,38 (t, J= 4,8 Hz, 1H), 4,26 (d, J=3,0 Hz, 1H), 4,09-4,04 (m, 1H), 3,61-3,44 (m, 2H), 3,25-3,16 (m, 2H), 3,08-3,02 (m, 6H), 2,40-2,33 (m, 1H), 1,04 (d, J=6,0 Hz, 3H); ES-MS: m/z 224.16 (M+H)⁺.

Etapas 3: Síntesis de 1,1-dióxido de 4-((2R,3R)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-hidroxi-2-il)tiomorfolina:

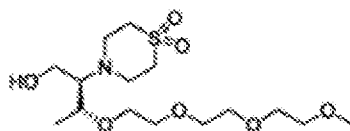
A una solución agitada de 1,1-dióxido de 4-((2R,3R)-1,3-dihidroxi-2-il)tiomorfolina (etapa 2, 4,5 g, 20,153 mmol, 1,0 eq) en DCM (90 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (14 ml, 100,76 mmol, 5,0 eq), DMAP (0,492 g, 4,030 mmol, 0,2 eq) y TBDMSCl (7,59 g, 50,383 mmol, 2,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. TLC indicó que el material inicial se había consumido y el producto deseado se había observado. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 ml), se lavó con agua (200 ml) y solución de salmuera (250 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 0-60 % en gradiente de hexanos para obtener el compuesto del título (4 g, 58,8 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,80 (dd, J= 11,1, 3,0 Hz, 1H), 3,72-3,61 (m, 2H), 3,52-3,39 (m, 3H), 3,12-3,02 (m, 6H), 2,50-2,43 (m, 1H), 1,20 (d, J= 6,0 Hz, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,07 (s, 6H); ES-MS: m/z 338.32 (M+H)⁺.

Etapas 4: Síntesis de 1,1-dióxido de 4-((12R,13R)-12,16,16,17,17-pentametil-2,5,8,11,15-pentaoxa-16-silaoctadecan-13-il)tiomorfolina:



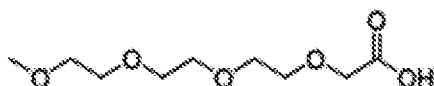
A una suspensión de hidruro de sodio (1,77 g, 74,05 mmol, 5,0 eq) en THF (50 ml) a 0 °C se añadió 1,1-dióxido de 4-((2R,3R)-1-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-hidroxi-2-metil-3-(2-metoxietoxi)etilo)-1,1-dioxido-1,2,3,4-tiomorfolina (paso 3, 5 g, 14,81 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 40-50 °C durante aproximadamente 30 minutos. Se añadieron metanosulfonato de 2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etilo (etapa 1, 4,3 g, 17,77 mmol, 1,2 eq) y yoduro de potasio (0,245 g, 1,48 mmol, 0,1 eq) a la mezcla de reacción y se agitó a 50 °C -60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM (2x50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando 0-40 % de acetato de etilo en gradiente de hexanos para obtener el compuesto del título (2,0 g, 27,93 % de rendimiento) como un líquido incoloro. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,0-3,93 (m, 1H), 3,84-3,70 (m, 2H), 3,68-3,63 (m, 10H), 3,62-3,50 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 3,14-2,95 (m, 6H), 2,66-2,61 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,05 (s, 3H); ES-MS: m/z 484,65 (M+H)⁺.

Etapas 5: Síntesis de 1,1-dióxido de 4-((12R,13R)-14-hidroxi-12-metil-2,5,8,11-tetraoxatetradecan-13-il)tiomorfolina:

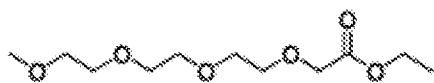


A una solución agitada de 1,1-dióxido de 4-((12R,13R)-12,16,16,17,17-pentametil-2,5,8,11,15-pentaoxa-16-silaoctadecan-13-il)tiomorfolina (etapa 4, 2,0 g, 4,134 mmol, 1,0 eq) en THF (20 ml) se añadió TBAF (8,26 ml, 8,269 mmol, 2,0 eq, 1,0M en THF). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La TLC indicó que se agotó el material de partida y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con agua (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando 0-9 % de metanol en diclorometano en gradiente para obtener el compuesto del título (0,8 g, 52,6 % de rendimiento) como un líquido incoloro. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,67-3,59 (m, 9H), 3,58-3,53 (m, 4H), 3,47-3,41 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,35-3,20 (m, 2H), 3,13-3,0 (m, 6H), 2,63-2,56 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,0 Hz, 3H); ES-MS: m/z 370,20 (M+H)⁺.

Producto intermedio 19: Preparación de ácido 2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-oico:

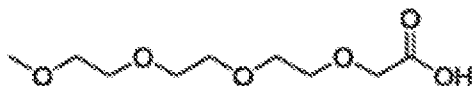


Etapas 1: Síntesis de 2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-oato de etilo:



A una suspensión agitada de hidruro de sodio (3,65 g, 152,25 mmol, 5,0 eq) en THF (125 ml) a 0 °C se añadió 2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etan-1-ol (5,0 g, 30,45 mmol, 1,0 eq) y yoduro de tetrabutilamonio (2,24 g, 6,09 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante aproximadamente 30 minutos, se añadió 2-bromoacetato de etilo (6,611 g, 39,58 mmol, 1,3 eq), se agitó a 0 °C durante aproximadamente 1 hora y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó que el material de partida se consumió y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se inactivó con hielo y se extrajo con DCM (3x250 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (150 ml) y solución de salmuera (150 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (6 g, 78,74 % de rendimiento) como un sólido, que se usó como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 2: Síntesis de ácido 2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-oico:



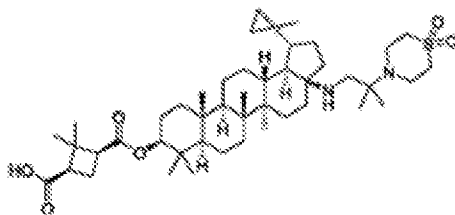
A una solución agitada de 2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-oato de etilo (etapa 1, 6,0 g, 23,97 mmol, 1,0 eq) en metanol (60 ml) y THF (60 ml) a 0 °C se añadió solución acuosa de 2,5N KOH (71,85 ml, 179,79 mmol, 7,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La TLC indicó que el material de partida se consumió y

se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se añadió agua (50 ml), se enfrió hasta 0 °C, se acidificó a pH 2,0 con 1N HCl y se extrajo con DCM (3x250 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo (5,3 g) se usó como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,17 (s, 2H), 3,75-3,57 (m, 12H), 3,39 (s, 3H); ES-MS: m/z 223,63 (M+H)⁺.

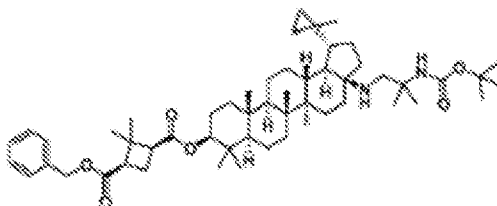
Ejemplos

De los siguientes ejemplos, los ejemplos 7 y 12-21 son ejemplos según la presente invención, mientras que los ejemplos 1-6 y 8-11 tienen fines de comparación únicamente.

Ejemplo 1: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)-2-metilpropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

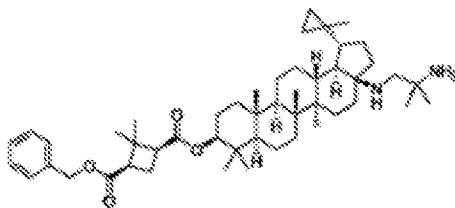


Etapa 1: Síntesis de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) de 1-bencilo:



A una solución agitada de (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-bencilo 1-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) (producto intermedio 1, 4 g, 5,83 mmol, 1,0 eq.) en 1,2-dicloroetano (40 ml) se añadió (2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (producto intermedio 2, 3,27 g, 17,49 mmol, 3,0 eq) y tetraisopropóxido de titanio (3,4 ml, 11,66 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora y después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,7 g, 17,49 mmol, 3,0 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La TLC indicó que el material de partida se consumió y se observó el producto deseado. Se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2x40 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando 1 % de metanol en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título (4 g, 80 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,34 (m, 5H), 5,15, 5,09 (ABq, J_{AB} = 12,3 Hz, 2H), 4,45 (m, 1H), 2,90-2,46 (m, 3H), 2,40-2,30 (m, 2H), 2,10-2,0 (m, 2H), 1,97-1,13 (m, 32H), 1,42 (s, 9H), 1,03-0,76 (m, 22H), 0,40-0,20 (m, 4H); ESI-MS: m/z 857,75 (M+H)⁺.

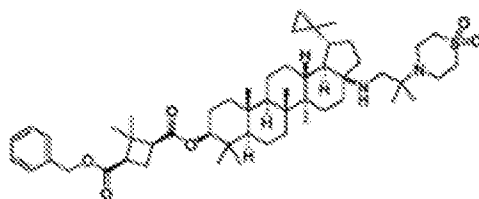
Etapa 2: Síntesis de (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-bencilo de 1-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-amino-2-metilpropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) de 1-bencilo:



A una solución agitada de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) de 1-bencilo:

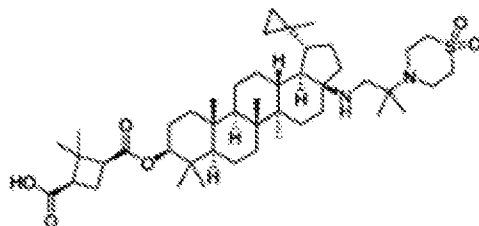
5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) de 1-bencilo (etapa 1, 4 g, 4,66 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (10 ml) a 0 °C se añadió 4N HCl/1,4-dioxano (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La TLC indicó que el material de partida se consumió y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se basificó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (2x40 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (3 g, 85,2 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,34 (m, 5H), 5,14, 5,09 (ABq, J_{AB} = 12,3 Hz, 2H), 4,45 (m, 1H), 2,84-2,61 (m, 3H), 2,27-2,13 (m, 2H), 2,07-1,17 (m, 34H), 1,13-0,78 (m, 22H), 0,36-0,22 (m, 4H); ESI-MS: m/z 757,50 (M+H)⁺.

Etapa 3: Síntesis de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)-2-metilpropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) de 1-bencilo:



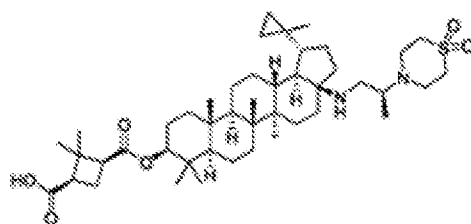
A una solución agitada de (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-bencilo de 1-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-amino-2-metilpropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) (etapa 2, 0,4 g, 0,52 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (4 ml) y etanol (4 ml) se añadió trietilamina (0,21 ml, 1,56 mmol, 3,0 eq) seguido de divinilsulfona (0,12 g, 1,056 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante aproximadamente 3 horas. La TLC indicó que se agotó el material de partida y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando 20-40 % de acetato de etilo en gradiente de hexano para obtener el compuesto del título (0,4 g, 88,8 % de rendimiento) como un sólido. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,35 (m, 5H), 5,14, 5,09 (ABq, J_{AB} = 12,3 Hz, 2H), 4,49-4,40 (m, 1H), 3,05 (m, 8H), 2,86-2,73 (m, 2H), 2,71-2,60 (m, 1H), 2,50-2,28 (m, 2H), 2,10-1,13 (m, 34H), 1,08-0,78 (m, 22H), 0,42-0,22 (m, 4H).

Etapa 4: Síntesis de ácido (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)-2-metilpropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico

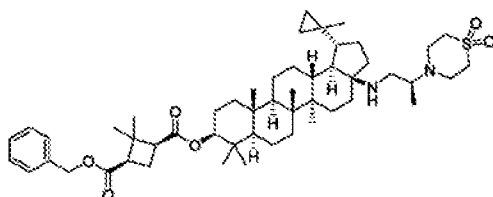


A una solución agitada de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)-2-metilpropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) de 1-bencilo (etapa 3, 0,4 g, 0,456 mmol, 1,0 eq) en THF (4 ml) y metanol (4 ml) se añadió solución acuosa de 2,5N KOH (1,35 ml, 3,427 mmol, 7,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La TLC indicó que se agotó el material de partida y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y se diluyó con agua (5 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, el pH se ajustó a 5 con 1N HCl y se extrajo con diclorometano (3x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y solución de salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando 30 a 45 % de acetato de etilo en hexanos para obtener el compuesto del título (0,15 g, 41,8 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,46 (dd, J = 10,8, 4,8 Hz, 1H), 3,10-2,92 (m, 8H), 2,86-2,74 (m, 2H), 2,65-2,53 (m, 1H), 2,39-2,28 (m, 2H), 2,10-2,0 (m, 2H), 1,98-1,05 (m, 32H), 1,03-0,78 (m, 22H), 0,40-0,20 (m, 4H). ESI-MS: m/z 785,65 (M+H)⁺.

Ejemplo 2: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((S)-2-(1,1-dioxidotiormorfolino)propil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

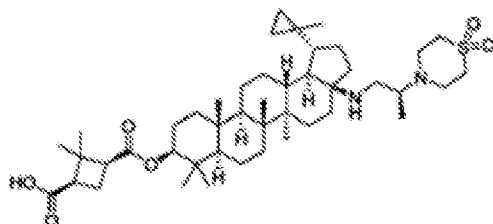


Etapa 1: Síntesis de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-
 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR, 13bR)-3a-(((S)-2-(1,1-dioxidotiormolino)propil)amino)-5a,5b,8,8,11a-
 pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) de 1-bencilo:



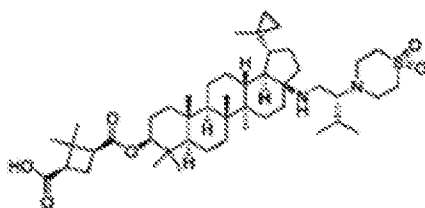
A una solución agitada de (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 1-
 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a, 5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-
 metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) de 3-bencilo (producto intermedio 1, 1 g, 1,457 mmol, 1,0 eq)
 en acetonitrilo (20 ml) se añadió 1,1-dióxido de (S)-4-(1-cloropropan-2-il)tiormolina (producto intermedio 3, 0,925 g,
 4,372 mmol, 3,0 eq), fosfato potásico tribásico (1,36 g, 6,4108 mmol, 4,4 eq) y yoduro de potasio (0,653 g, 3,934 mmol,
 2,7 eq). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante toda la noche. La TLC indicó que el material de partida se
 consumió y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó
 con acetonitrilo (25 ml). El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en
 columna sobre gel de sílice usando 2 % de metanol en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del
 título (0,35 g, 27,88 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,35 (m, 5H),
 5,15, 5,09 (ABq, J_{AB} = 12,3 Hz, 2H), 4,44 (dd, J = 10,5, 4,8 Hz, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,12-3,06 (m, 8H), 2,88-2,72 (m,
 2H), 2,70-2,52 (m, 2H), 2,50-2,48 (m, 1H), 2,18-2,0 (m, 3H), 1,92-1,17 (m, 25H), 1,17-0,78 (m, 25H), 0,68 (m, 1H),
 0,50-0,36 (m, 2H), 0,28 (m, 1H); ES-MS: m/z 861,79 (M+H)⁺.

Etapa 2: Síntesis de ácido (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(1,1-
 dióxidotiormolino)propil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-
 il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

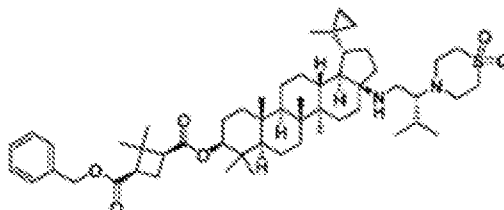


A una solución agitada de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-
 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(1,1-dioxidotiormolino)propil) amino)-5a,5b,8,8,11a-
 pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) de 1-bencilo (etapa 1, 0,35 g, 0,406 mmol, 1,0
 eq) en THF (3,5 ml) y metanol (3,5 ml) a 0 °C se añadió solución acuosa de 2,5N KOH (1,22 ml, 3,047 mmol, 7,5 eq).
 La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La TLC indicó que el material de partida se
 consumió y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se diluyó con agua
 (10 ml), se enfrió hasta 0 °C y el pH se ajustó a 5,0 con 1N HCl. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x
 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión
 reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando 0-5 % de
 metanol en gradiente de DCM. El compuesto obtenido se purificó además mediante recristalización sobre MTBE
 (10 ml) para obtener el compuesto del título (0,1 g, 32 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR
 (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,46 (m, 1H), 3,30-2,90 (m, 9H), 2,88-2,72 (m, 2H), 2,68-2,50 (m, 2H), 2,28-2,0 (m, 3H), 2,0-
 1,17 (m, 26H), 1,14-0,78 (m, 25H), 0,62-0,52 (m, 1H), 0,50-0,36 (m, 2H), 0,32-0,25 (m, 1H); ES-MS: m/z 771,87 (M+H)⁺.

Ejemplo 3: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-(1,1-
 dióxidotiormolino)-3-metilbutil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-
 ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

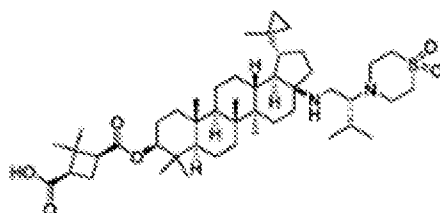


Etapa 1: Síntesis de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-(1,1-dioxidotiormorfolino)-3-metilbutil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) de 1-bencilo:



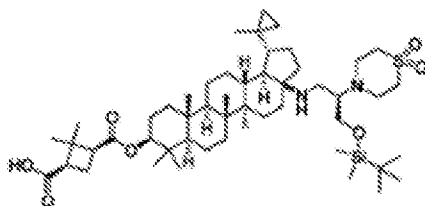
A una solución agitada de 1,1-dióxido de (R)-4-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)tiormorfolina (producto intermedio 4, 0,241 g, 1,093 mmol, 1,25 eq) en diclorometano (12 ml) a 0 °C se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,20 ml, 1,224 mmol, 1,4 eq). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante aproximadamente 10 minutos. Se añadió 2,6-lutidina (0,145 ml, 1,25 mmol, 1,43 eq) y se agitó a 0 °C durante 10 minutos. (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-bencilo de 1-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) (producto intermedio 1, 0,6 g, 0,874 mmol, 1,0) seguido de trietilamina (0,175 ml, 1,25 mmol, 1,43 eq) se añadieron a la mezcla de reacción y se agitaron a 0 °C durante 1 hora. El baño de enfriamiento se retiró y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas. La TLC indicó que el material de partida se consumió y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (2 x 20 ml), la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando 30 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (0,3 g, 38,96 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,35 (m, 5H), 5,15, 5,09 (ABq, J_{AB} = 12,3 Hz, 2H), 4,45 (dd, J = 11,1, 4,5 Hz, 1H), 3,22-3,06 (m, 6H), 3,02-2,94 (m, 2H), 2,88-2,58 (m, 3H), 2,52-2,18 (m, 3H), 2,10-1,90 (m, 2H), 1,88-1,10 (m, 27H), 1,06-0,78 (m, 28H), 0,40-0,20 (m, 4H); ES-MS: m/z 889,81 (M+H)⁺.

Etapa 2: Síntesis de ácido (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-(1,1-dioxidotiormorfolino)-3-metilbutil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

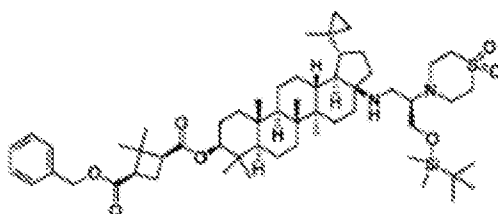


A una solución agitada de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-(1,1-dioxidotiormorfolino)-3-metilbutil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) de 1-bencilo (etapa 1, 0,3 g, 0,337 mmol, 1,0 eq) en metanol (3 ml) y THF (3 ml) se añadió solución acuosa de 2,5N KOH (1,01 ml, 2,527 mmol, 7,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La TLC indicó que el material de partida se consumió y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se enfrió hasta 0 °C, se acidificó con 1N HCl hasta pH 5,0 y se extrajo con diclorometano (2x30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando 5 % de metanol en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título (0,100 g, 37,3 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,45 (m, 1H), 3,25-2,95 (m, 8H), 2,80-2,70 (m, 3H), 2,62-2,42 (m, 2H), 2,38-2,20 (m, 1H), 2,20-1,20 (m, 29H), 1,18-0,78 (m, 28H), 0,42-0,20 (m, 4H); ES-MS: m/z 799,89 (M+H)⁺.

Ejemplo 4: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)propil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

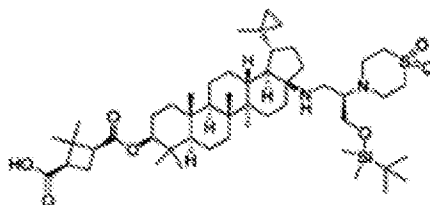


Etapla 1: Síntesis de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)propil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) de 1-bencilo:



A una solución agitada de 1,1-dióxido de (R)-4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-hidroxiopropan-2-il)tiomorfolina (producto intermedio 6, 0,742 g, 2,186 mmol, 1,5 eq.) en DCM (20 ml) a 0 °C se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,39 ml, 2,332 mmol, 1,6 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante aproximadamente 10 minutos, después se añadió 2,6-lutidina (0,21 ml, 2,332 mmol, 1,6 eq), se agitó a 0 °C durante aproximadamente 10 minutos. (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-bencilo de 1-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) (producto intermedio 1, 1 g, 1,457 mmol, 1,0) y trietilamina (0,32 ml, 2,332 mmol, 1,6 eq) se añadieron posteriormente a 0 °C, y se agitaron a la misma temperatura durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La TLC indicó que el material de partida se consumió y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando 0- 15 % de acetato de etilo en gradiente de hexano para obtener el compuesto del título (1 g, 69,4 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,34 (m, 5H), 5,14, 5,09 (ABq, J_{AB} = 12,3 Hz, 2H), 4,44 (dd, J = 11,1, 4,8 Hz, 1H), 3,71-3,65 (m, 2H), 3,40-3,20 (m, 3H), 3,19-2,98 (m, 8H), 2,85-2,57 (m, 3H), 2,46-2,40 (m, 2H), 2,08-2,0 (m, 1H), 1,95-0,70 (m, 26H), 1,34 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,898 (s, 6H), 0,891 (s, 6H), 0,84 (s, 9H), 0,36-0,21 (m, 4H), 0,07 (s, 3H), 0,05 (s, 3H); ESI-MS: m/z 992,16 (M+H)⁺.

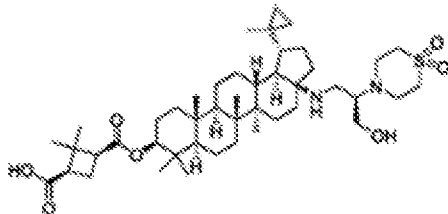
Etapla 2: Síntesis de ácido (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)propil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



A una solución agitada de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)propil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) (etapa 1, 1 g, 1,008 mmol, 1,0 eq) en metanol (10 ml) y THF (10 ml) se añadió solución acuosa 2,5N KOH (3 ml, 7,56 mmol, 7,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La TLC indicó que el material de partida se consumió y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se enfrió hasta 0 °C, el pH se ajustó a 5,0 con 1N HCl y se extrajo con DCM (2x100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 ml) y solución de salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando 0 a 6 % de metanol en diclorometano para obtener el compuesto del título (0,350 g, 38,5 % de

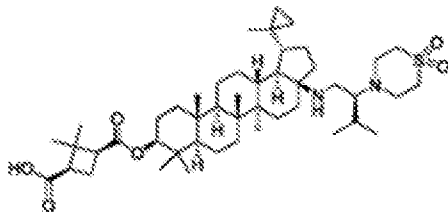
rendimiento) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 4,53-4,45 (m, 1H), 3,76-3,62 (m, 2H), 3,40-3,23 (m, 3H), 3,20-2,93 (m, 8H), 2,80-2,52 (m, 5H), 2,02-0,78 (m, 24H), 1,35 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,0 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,40-0,24 (m, 4H), 0,05 (s, 3H), 0,04 (s, 3H); ESI-MS: m/z 901,91 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 5: Preparación de ácido (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-(1,1-dioxidotiormorfolino)-3-hidroxi)propil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

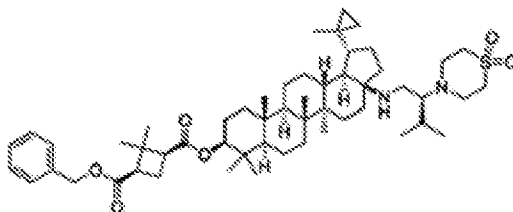


A una solución agitada de ácido (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(1,1-dioxidotiormorfolino)propil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Ejemplo 4, 0,500 g, 0,554 mmol, 1,0 eq) en THF (15 ml) a 0 °C se añadió TBAF (0,66 ml, 0,6659 mmol, 1,2 eq, 1,0 M en THF). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas. La TLC indicó que el material de partida se consumió y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (2x100 ml) y solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando 0-10 % de metanol en diclorometano para obtener el compuesto del título (0,110 g, 25,2 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 4,35 (m, 1H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,44-3,38 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 2H), 3,09-2,92 (m, 6H), 2,82-2,70 (m, 3H), 2,35-2,22 (m, 4H), 1,98-0,78 (m, 25H), 1,33 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,83 (s, 6H), 0,82 (s, 3H), 0,35-0,20 (m, 4H); ESI-MS: m/z 787,55 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 6: Preparación de ácido (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(1,1-dioxidotiormorfolino)-3-metilbutil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



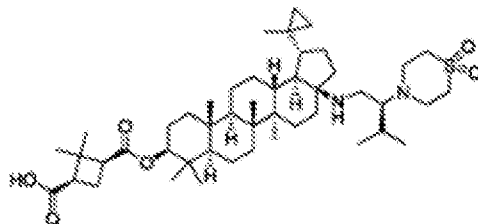
Ejemplo 7: Preparación de ácido (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(1,1-dioxidotiormorfolino)-3-metilbutil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



A una solución agitada de 1,1-dióxido de (S)-4-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)tiormorfolina (producto intermedio 7, 0,290 g, 1,311 mmol, 1,5 eq) en DCM (10 ml) a 0 °C se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,234 ml, 1,399 mmol, 1,6 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante aproximadamente 10 minutos. Se añadió 2,6-lutidina (0,161 ml, 1,399 mmol, 1,6 eq) y se agitó a 0 °C durante 10 minutos. (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-bencilo de 1-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) (producto intermedio 1, 0,6 g, 0,8745 mmol, 1,0 eq) y trietilamina (0,36 ml, 2,623 mmol, 3,0 eq) se añadieron secuencialmente a 0 °C y se dejaron agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas. La TLC indicó que el material de partida se consumió y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo

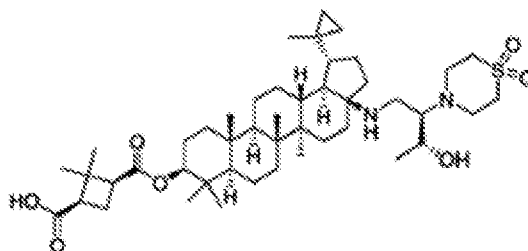
con DCM (2x20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando 2 % de metanol en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (0,4 g, 51,48 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,36-7,31 (m, 5H), 5,15, 5,09 (ABq, J_{AB} = 12,3 Hz, 2H), 4,44 (dd, J = 11,1, 4,8 Hz, 1H), 3,15-3,13 (m, 4H), 3,03-2,98 (m, 4H), 2,84-2,73 (m, 2H), 2,70-2,59 (m, 1H), 2,50-2,37 (m, 2H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,14-0,77 (m, 33H), 1,34 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,96 (s, 6H), 0,91 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,39-0,20 (m, 4H); ESI-MS: m/z 889,65 (M+H)⁺.

Etapa 2: Síntesis de ácido (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)-3-metilbutil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico

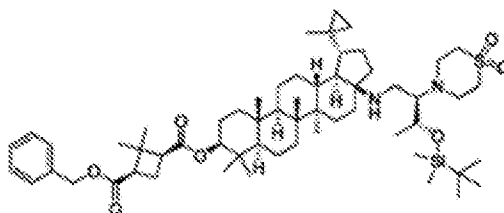


A una solución agitada de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)-3-metilbutil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) de 1-bencilo (etapa 1, 0,4 g, 0,449 mmol, 1,0 eq) en metanol (4 ml) y THF (4 ml) se añadió solución acuosa 2,5N KOH (1,35 ml, 3,373 mmol, 7,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La TLC indicó que el material de partida se consumió y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se enfrió hasta 0 °C, el pH se ajustó a 5,0 con 1N HCl y se extrajo con DCM (2x25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando 5 % de metanol en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (0,120 g, 33,5 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 4,44 (m, 1H), 3,06-2,95 (m, 8H), 2,84-2,71 (m, 3H), 2,45-2,24 (m, 5H), 1,95-0,78 (m, 31H), 1,26 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,86 (s, 6H), 0,83 (s, 3H), 0,38-0,18 (m, 4H); ESI-MS: m/z 799,60 (M+H)⁺.

Ejemplo 7: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)-3-hidroxi)butil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



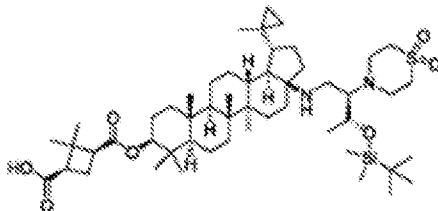
Etapa 1: Síntesis de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)butil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) de 1-bencilo:



A una solución agitada de 1,1-dióxido de 4-((2R,3R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-hidroxi)butan-2-il)tiomorfolina (producto intermedio 8, 0,442 g, 1,311 mmol, 1,5 eq) en DCM (10 ml) a 0 °C se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,234 ml, 1,399 mmol, 1,6 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Se añadió 2,6-lutidina (0,166 ml, 1,399 mmol, 1,6 eq), se agitó a 0 °C durante aproximadamente 10 minutos. (1S,3R)-

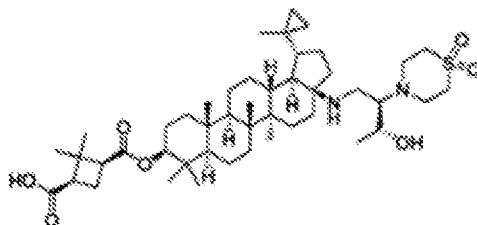
2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 1-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR, 11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) de 3-bencilo (producto intermedio 1, 0,6 g, 0,8745 mmol, 1,0 eq) y trietilamina (0,36 ml, 2,623 mmol, 3,0 eq) se añadieron secuencialmente a 0 °C y se agitaron a la misma temperatura durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se cambió hasta temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 4 horas. La TLC indicó que el material de partida se consumió y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM (2x30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando 20 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (0,4 g, 45,5 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,36-7,33 (m, 5H), 5,15, 5,09 (ABq, J_{AB} = 12,3 Hz, 2H), 4,44 (dd, J = 11,1, 4,5 Hz, 1H), 4,0-3,97 (m, 1H), 3,46-3,35 (m, 2H), 3,28-3,20 (m, 2H), 2,98 (m, 4H), 2,84-2,72 (m, 2H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,60-2,50 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,15-0,78 (m, 28H), 1,34 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,96 (s, 6H), 0,91 (s, 3H), 0,87 (brs, 12H), 0,85 (s, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,38-0,20 (m, 4H), 0,06 (s, 3H), 0,05 (s, 3H); ESI-MS: m/z 1005,85 (M+H)⁺.

Etapla 2: Síntesis de ácido (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)butil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



A una solución de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR, 13bR)-3a-(((2R,3R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)butil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) de 1-bencilo (etapa 1, 0,4 g, 0,3977 mmol, 1,0 eq) en metanol (5 ml) y THF (5 ml) se añadió solución acuosa 2,5N KOH (1,19 ml, 2,983 mmol, 7,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La TLC indicó que el material de partida se consumió y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se enfrió hasta 0 °C, el pH se ajustó a 5,0 con 1N HCl y se extrajo con DCM (2x20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando 3 % de metanol en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (0,3 g, 82,41 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,56-4,50 (m, 1H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,43-3,29 (m, 4H), 3,17-3,03 (m, 2H), 3,0-2,82 (m, 3H), 2,78-2,63 (m, 2H), 2,60-2,47 (m, 3H), 2,02-0,78 (m, 29H), 1,33 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,85 (s, 3H), 0,40-0,22 (m, 4H), 0,06 (s, 3H), 0,04 (s, 3H); ES-MS: m/z 915,60 (M+H)⁺.

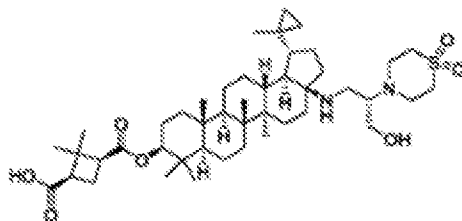
Etapla 3: Síntesis de ácido (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)-3-hidroxi)butil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



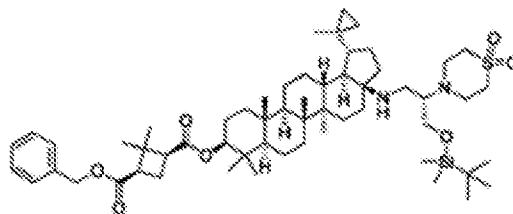
A una solución agitada de ácido (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR, 13bR)-3a-(((2R,3R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)butil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (etapa 2, 0,3 g, 0,327 mmol, 1,0 eq) en THF (6 ml) a 0 °C se añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio (10 ml, 10,0 mmol, 31,0 eq, 1,0 M en THF). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La TLC indicó que el material de partida se consumió y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2x20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando 5 % de metanol en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (65 mg, 24,8 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,48-4,45 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,20-3,05 (m,

6H), 2,82-2,74 (m, 2H), 2,63-2,53 (m, 5H), 2,10-2,0 (m, 2H), 1,97-0,78 (m, 26H), 1,33 (s, 3H), 1,07 (s, 6H), 0,98 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,86 (s, 6H), 0,42-0,20 (m, 4H); ES-MS: m/z 802,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 8: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(1,1-dióxidotiormorfolino)-3-hidroxi)propil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

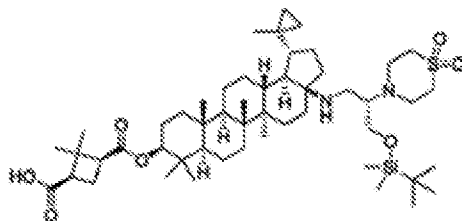


Etapa 1: Síntesis de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(1,1-dióxidotiormorfolino)propil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) de 1-bencilo:



A una solución agitada de 1,1-dióxido de (S)-4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-hidroxi)propan-2-il)tiormorfolina (producto intermedio 9, 0,844 g, 2,623 mmol, 1,5 eq.) en DCM (24 ml) a 0 °C se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,47 ml, 2,798 mmol, 1,6 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante aproximadamente 10 minutos. Se añadió 2,6-lutidina (0,32 ml, 2,798 mmol, 1,6 eq), y se agitó a 0 °C durante aproximadamente 10 minutos. (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-bencilo de 1-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) (producto intermedio 1, 1,2 g, 1,749 mmol, 1,0) y trietilamina (0,39 ml, 2,798 mmol, 1,6 eq) se añadieron posteriormente a 0 °C, se agitaron a la misma temperatura durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se cambió hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La TLC indicó que el material de partida se consumió y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (150 ml), se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando 0- 15 % de acetato de etilo en gradiente de hexano para obtener el compuesto del título (1 g, 57,8 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,36-7,33 (m, 5H), 5,15, 5,09 (ABq, J_{AB} = 12,3 Hz, 2H), 4,44 (dd, J = 11,1, 4,8 Hz, 1H), 3,71-3,67 (m, 2H), 3,30-3,22 (m, 2H), 3,18-3,06 (m, 2H), 3,05-2,90 (m, 5H), 2,83-2,72 (m, 3H), 2,70-2,59 (m, 2H), 2,46-2,32 (m, 2H), 2,10-1,20 (m, 26H), 1,0-0,78 (m, 31H), 0,39-0,23 (m, 4H), 0,05 (s, 6H); ES-MS: m/z 992,09 (M+H)⁺.

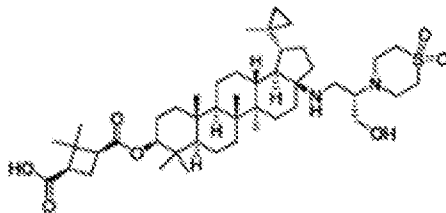
Etapa 2: Síntesis de ácido (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(1,1-dioxidotiormorfolino)propil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



A una solución agitada de (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(1,1-dioxidotiormorfolino)propil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) (etapa 1, 1,0 g, 1,008 mmol, 1,0 eq) en metanol (12 ml) y THF (12 ml) se añadió solución acuosa 2,5N KOH (3,0 ml, 7,564 mmol, 7,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La TLC indicó que el material de partida se consumió y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se enfrió hasta 0 °C, el pH se ajustó a 5,0

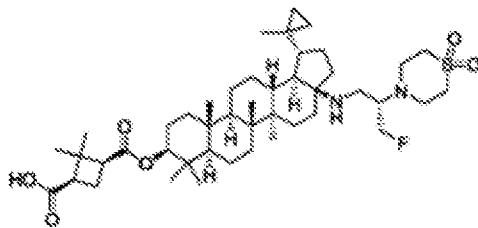
con 1N HCl y se extrajo con DCM (2x100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 ml) y solución de salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando 0-6 % de metanol en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (0,4 g, 44,4 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,45 (m, 1H), 3,69-3,65 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,10-2,96 (m, 7H), 2,80-2,72 (m, 3H), 2,60-2,50 (m, 2H), 2,10-0,78 (m, 38H), 1,36 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,86 (s, 6H), 0,35-0,27 (m, 4H), 0,05 (s, 6H); ES-MS: m/z 902,18 (M+H)⁺.

Etapa 3: Síntesis de ácido (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)-3-hidroxipropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

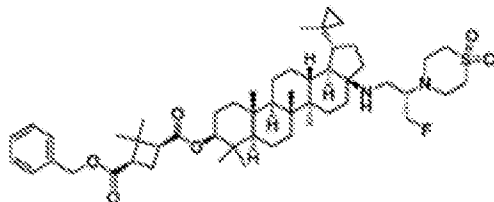


A una solución agitada de ácido (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)propil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (etapa 2, 0,4 g, 0,444 mmol, 1,0 eq) en THF (10 ml) a 0 °C se añadió TBAF (0,532 ml, 0,532 mmol, 1,2 eq, 1,0 M en THF). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas. La TLC indicó que el material de partida se consumió y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando 0-10 % de metanol en DCM para obtener el compuesto del título (90 mg, 25,7 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 4,40-4,32 (m, 1H), 3,62-3,58 (m, 1H), 3,50-3,45 (m, 1H), 3,10-2,92 (m, 8H), 2,82-2,70 (m, 3H), 2,38-2,23 (m, 5H), 1,92-0,78 (m, 24H), 1,26 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,83 (s, 6H), 0,81 (s, 3H), 0,33-0,22 (m, 4H); ESI-MS: m/z 788,27 (M+H)⁺.

Ejemplo 9: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)-3-fluoropropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



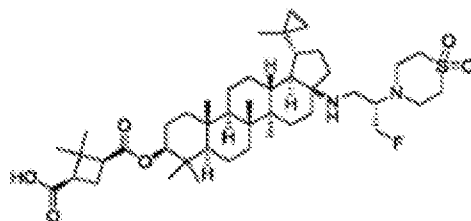
Etapa 1: Síntesis de 1-bencil 3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)-3-fluoropropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato:



A una solución agitada de 1,1-dióxido de (S)-4-(1-fluoro-3-hidroxipropan-2-il)tiomorfolina (producto intermedio 10, 0,922 g, 4,372 mmol, 3,0 eq) en DCM (10 ml) a 0 °C se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,78 ml, 4,664 mmol, 3,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante aproximadamente 10 minutos. Se añadió 2,6-lutidina (0,54 ml, 4,664 mmol, 3,2 eq.) y se agitó a 0 °C durante aproximadamente 10 minutos. 1-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 3-bencil (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato (producto intermedio 1, 1,0 g, 1,457 mmol, 1,0 eq) y trietilamina (0,65 ml, 4,664 mmol, 3,2 eq) se añadieron

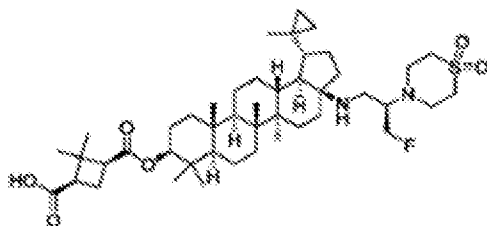
secuencialmente a 0 °C y se agitaron a la misma temperatura durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. TLC indicó que el material inicial se había consumido y el producto deseado se había observado. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y solución de salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando gradiente de acetato de etilo al 0-20 % en hexanos para obtener el compuesto del título (0,300 g, 23,4 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,36-7,33 (m, 5H), 5,15, 5,09 (ABq, J_{AB} = 12,3 Hz, 2H), 4,67 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 11,1, 4,5 Hz, 1H), 3,28-3,14 (m, 4H), 3,11-3,07 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 4H), 2,85-2,73 (m, 3H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,53-2,47 (m, 3H), 2,08-0,78 (m, 24H), 1,34 (s, 3H), 1,0 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,40-0,20 (m, 4H); ES-MS: m/z 880,01 (M+H)⁺.

Etapla 2: Síntesis de ácido (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)-3-fluoropropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

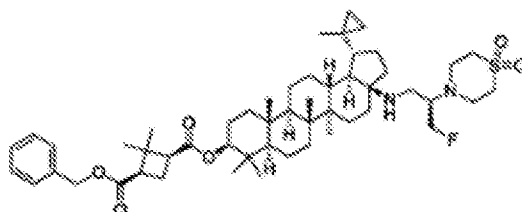


A una solución agitada de 1-bencil 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)-3-fluoropropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato (etapa 1, 0,300 g, 0,341 mmol, 1,0 eq) en metanol (3 ml) y THF (3 ml) se añadió solución acuosa de KOH 2,5N (1 ml, 2,559 mmol, 7,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. TLC indicó que el material inicial se había consumido y el producto deseado se había observado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se enfrió a 0 °C, se ajustó el pH a 4,0 con 1N HCl y se extrajo con DCM (2x100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando gradiente de metanol al 0-5 % en diclorometano. El compuesto obtenido se purificó adicionalmente tratando con DCM: hexano (relación 1:9), el sólido se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (0,090 g, 33,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,67 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 11,1, 4,2 Hz, 1H), 3,23-3,0 (m, 9H), 2,84-2,75 (m, 3H), 2,64-2,56 (m, 4H), 2,09-0,78 (m, 24H), 1,37 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,87 (s, 6H), 0,85 (s, 3H), 0,38-0,29 (m, 4H); ES-MS: m/z 790,02 (M+H)⁺.

Ejemplo 10: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)-3-fluoropropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

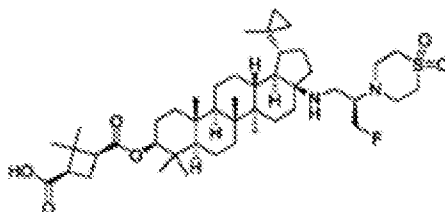


Etapla 1: Síntesis de 1-bencil 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)-3-fluoropropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato:



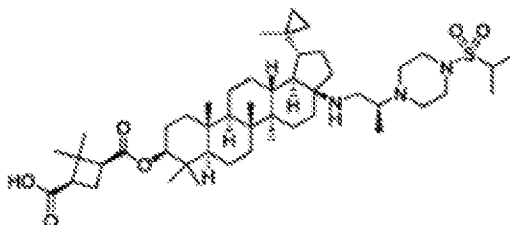
A una solución agitada de 1,1-dióxido de (S)-4-(1-fluoro-3-hidroxiopropan-2-il)tiomorfolina (producto intermedio 11, 0,645 g, 3,061 mmol, 3,0 eq) en DCM (14 ml) a 0 °C se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,548 ml, 3,265 mmol, 3,2 eq). Después de agitar por 10 minutos a 0 °C, se añadió 2,6-lutidina (0,38 ml, 3,265 mmol, 3,2 eq) y se agitó a la misma temperatura durante aproximadamente 10 minutos. 1-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 3-bencil (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato (producto intermedio 1, 0,700 g, 1,020 mmol, 1,0 eq) y trietilamina (0,45 ml, 3,265 mmol, 3,2 eq) se añadieron a la mezcla de reacción y se agitaron a 0 °C durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante toda la noche. La TLC indicó que el material inicial se completó y el producto deseado se observó. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml), agua y solución de salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando gradiente de acetato de etilo al 0-20 % en hexanos para obtener el compuesto del título (0,200 g, 22,2 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,36-7,35 (m, 5H), 5,15, 5,09 (ABq, J_{AB} = 12,3 Hz, 2H), 4,64-4,62 (m, 1H), 4,48-4,36 (m, 2H), 3,27-3,22 (m, 2H), 3,18-3,02 (m, 7H), 2,85-2,72 (m, 3H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,10-0,78 (m, 26H), 1,34 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,97 (s, 6H), 0,91 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,40-0,20 (m, 4H); ES-MS: m/z 880,01 (M+H)⁺.

Etapla 2: Síntesis de ácido (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)-3-fluoropropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

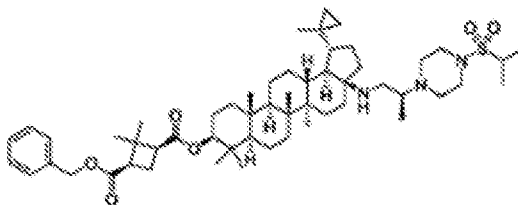


A una solución agitada de 1-bencil 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) -3a-(((R)-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)-3-fluoropropil)amino)-5a, 5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) (1R,3S)-2,2-dimetil ciclobutano-1,3-dicarboxilato (etapa 1, 0,200 g, 0,227 mmol, 1,0 eq) en metanol (2 ml) y THF (2 ml) se añadió solución acuosa de KOH 2,5N (0,68 ml, 1,706 mmol, 7,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. TLC indicó que el material inicial se había consumido y el producto deseado se había observado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se enfrió a 0 °C, se ajustó el pH a 4,0 con 1N HCl y se extrajo con DCM (2x100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando gradiente de metanol al 0-5 % en diclorometano. El compuesto obtenido se purificó adicionalmente tratando con DCM: hexano (relación 1:9), los precipitados formados se filtraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (0,080 g, 44,6 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,64-4,40 (m, 3H), 3,30-2,98 (m, 9H), 2,80-2,50 (m, 5H), 2,20-0,78 (m, 26H), 1,35 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,88 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,40-0,20 (m, 4H); ES-MS: m/z 790,02 (M+H)⁺.

Ejemplo 11: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(4-(isopropilsulfonil)piperazin-1-il)propil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

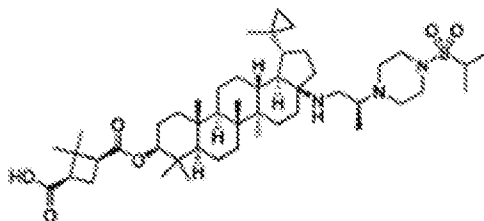


Etapa 1: Síntesis de 1-bencil 3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(4-(isopropilsulfonyl)piperazin-1-il)propil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato:



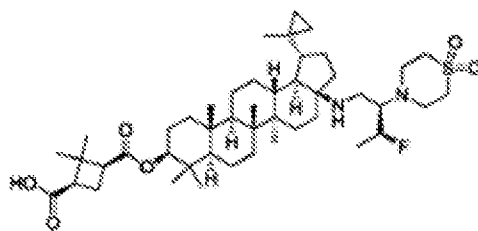
A una solución agitada de (S)-2-(4-(isopropilsulfonyl)piperazin-1-il)propan-1-ol (producto intermedio 12, 0,547 g, 2,186 mmol, 1,5 eq) en DCM (30 ml) a 0 °C se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,41 ml, 2,478 mmol, 1,7 eq). Después de agitar por 10 minutos a 0 °C, se añadió 2,6-lutidina (0,28 ml, 2,478 mmol, 1,7 eq) y se agitó a 0 °C durante aproximadamente 10 minutos. 1-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 3-bencil (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato (producto intermedio 1, 1,0 g, 1,457 mmol, 1,0 eq) disuelto en DCM (10 ml) seguido de trietilamina (0,6 ml, 4,372 mmol, 3,0 eq) se añadieron a la mezcla de reacción y se agitaron a 0 °C durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas. TLC indicó que el material inicial se había consumido y el producto deseado se había observado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con DCM (3x200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 ml) y solución de salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando eluyente de metanol al 2 % en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,350 g, 26,3 % de rendimiento) como un semisólido amarillo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,35 (m, 5H), 5,15, 5,09 (ABq, J_{AB} = 12,3 Hz, 2H), 4,44 (dd, J = 11,1, 4,8 Hz, 1H), 3,48-3,31 (m, 4H), 3,23-3,18 (m, 1H), 2,92-2,43 (m, 10H), 2,10-0,78 (m, 35H), 1,34 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,0 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,40-0,20 (m, 4H); ES-MS: m/z 919,03 (M+H)⁺.

Etapa 2: Síntesis de ácido (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(4-(isopropilsulfonyl)piperazin-1-il)propil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

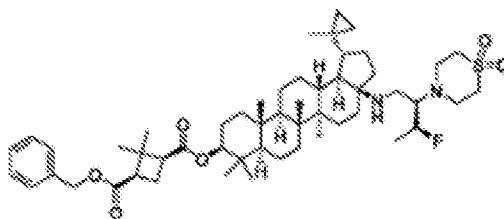


A una solución agitada de 1-bencil 3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) -3a-(((S)-2-(4-(isopropilsulfonyl)piperazin-1-il)propil)amino)-5a, 5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) (1R,3S)-2,2-dimetil ciclobutano-1,3-dicarboxilato (etapa 1, 0,350 g, 0,381 mmol, 1,0 eq) en metanol (3,5 ml) y THF (3,5 ml) a 0 °C se añadió solución acuosa de KOH 2,5N (1,14 ml, 2,858 mmol, 7,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. TLC indicó que el material inicial se había consumido y el producto deseado se había observado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se enfrió a 0 °C, se ajustó el pH a 4,0 con 1N HCl y se extrajo con DCM (3x150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando eluyente de metanol al 6 % en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y concentraron a presión reducida. El compuesto obtenido se disolvió en DCM (2 ml), se trató con hexano (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos. Los precipitados formados se recolectaron por filtración y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (70 mg, 22,2 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,47 (m, 1H), 3,50-3,30 (m, 4H), 3,25-3,15 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,83-2,73 (m, 2H), 2,68-2,50 (m, 7H), 2,10-0,78 (m, 35H), 1,34 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,86 (s, 6H), 0,52-0,22 (m, 4H); ES-MS: m/z 829,01 (M+H)⁺.

Ejemplo 12: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3S)-2-(1,1-dioxidotiormolino)-3-fluorobutil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

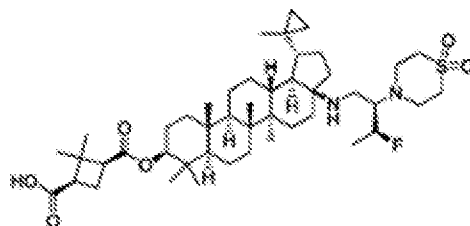


Etapa 1: Síntesis de 1-bencil 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3S)-2-(1,1-dioxidotiormolino)-3-fluorobutil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato:



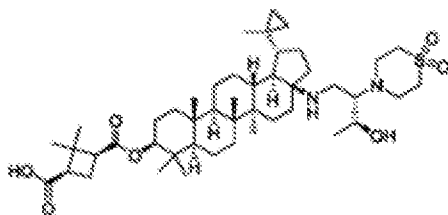
A una solución agitada de 4-((2R,3S)-3-fluoro-1-hidroxibutan-2-il)tiormolina 1,1-dióxido (producto intermedio 13, 0,590 g, 2,623 mmol, 2,0 eq) en DCM (20 ml) a 0 °C se añadió 2,6-lutidina (0,45 ml, 3,933 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante aproximadamente 10 minutos, después se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,567 ml, 3,277 mmol, 2,5 eq) y se agitó a la misma temperatura durante aproximadamente 15 minutos. 1-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR, 9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8, 11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 3-bencil (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato (producto intermedio 1, 0,9 g, 1,311 mmol, 1,0 eq) y trietilamina (0,55 ml, 3,933 mmol, 3,0 eq) se añadieron a la mezcla de reacción y se agitaron a 0 °C durante aproximadamente 4 horas. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción y se extrajo con DCM (2x30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 20 % en hexanos como un eluyente para obtener el compuesto del título (0,3 g, 25,64 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,36-7,34 (m, 5H), 5,15, 5,09 (ABq, J_{AB} = 12,3 Hz, 2H), 4,44 (dd, J = 11,1, 4,5 Hz, 1H), 4,50-4,48 (m, 0,5H), 4,33-4,31 (m, 0,5H), 3,22-3,13 (m, 2H), 3,10-3,0 (m, 7H), 2,85-2,58 (m, 4H), 2,55-2,43 (m, 1H), 2,08-0,78 (m, 29H), 1,34 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,96 (s, 6H), 0,90 (s, 3H), 0,85 (s, 6H), 0,84 (s, 3H), 0,40-0,20 (m, 4H); ES-MS: m/z 893,91 (M+H)⁺.

Etapa 2: Síntesis de ácido (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(1,1-dioxidotiormolino)-3-fluorobutil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

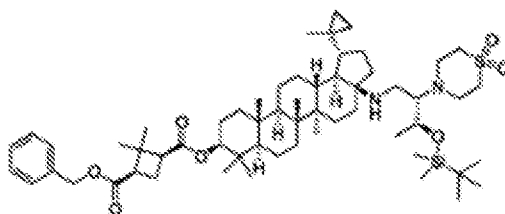


A una solución agitada de 1-bencil 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) -3a-(((2R,3S)-2-(1,1-dioxidotiormolino)-3-fluorobutil)amino)-5a, 5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) (1R,3S)-2,2-dimetil ciclobutano-1,3-dicarboxilato (etapa 1, 0,3 g, 0,335 mmol, 1,0 eq) en metanol (3 ml) y THF (3 ml) se añadió solución acuosa de KOH 2,5N (1,0 ml, 2,518 mmol, 7,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. TLC indicó que el material inicial se había consumido y el producto deseado se había observado. La mezcla de reacción se evaporó, se enfrió a 0 °C, se ajustó el pH a 5,0 con 1N HCl y se extrajo con DCM (2x25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 2 % en diclorometano como un eluyente para obtener el compuesto del título (0,13 g, 48,32 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,49-4,32 (m, 2H), 3,21-3,04 (m, 9H), 2,85-2,70 (m, 3H), 2,64-2,48 (m, 2H), 2,10-0,78 (m, 29H), 1,33 (s, 3H), 1,0 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,85 (s, 3H), 0,40-0,22 (m, 4H); ES-MS: m/z 803,82 (M+H)⁺.

Ejemplo 13: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2S,3S)-2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)-3-hidroxibutil)amino)-5a, 5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



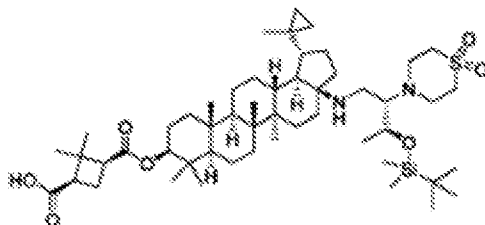
Etapla 1: Síntesis de 1-bencil 3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2S,3S)-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)butil)amino)-5a, 5b, 8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato:



A una solución agitada de 4-((2S,3S)-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)-1-hidroxibutan-2-il)tiomorfolina 1,1-dióxido (producto intermedio 14, 0,787 g, 2,33 mmol, 2,0 eq) en DCM (16 ml) a 0 °C se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,31 ml, 1,86 mmol, 1,6 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante aproximadamente 10 minutos. Después, se añadió 2,6-lutidina (0,21 ml, 1,86 mmol, 1,6 eq) a la mezcla de reacción y se agitó durante aproximadamente 10 minutos.

1-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8, 11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 3-bencil (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato (producto intermedio 1, 0,800 g, 1,166 mmol, 1,0 eq) seguido de trietilamina (0,48 ml, 3,498 mmol, 3,0 eq) se añadieron a la mezcla de reacción y se agitaron a 0 °C durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se cambió a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La TLC indicó que el material inicial se completó y el producto deseado se observó. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM (3x100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando gradiente de acetato de etilo al 20-30 % en hexanos para obtener el compuesto del título (0,400 g, 34 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,36-7,30 (m, 5H), 5,15, 5,09 (ABq, J_{AB} = 12,3 Hz, 2H), 4,45 (dd, J = 11,1, 4,5 Hz, 1H), 3,95-3,92 (m, 1H), 3,44-3,39 (m, 2H), 3,21-3,11 (m, 2H), 3,03-2,93 (m, 5H), 2,84-2,73 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,59-2,53 (m, 2H), 2,47-2,35 (m, 2H), 2,08-0,78 (m, 30H), 1,34 (s, 3H), 1,0 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,85 (s, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,36-0,23 (m, 4H), 0,05 (s, 3H), 0,04 (s, 3H); ES-MS: m/z 1005,97 (M+H)⁺.

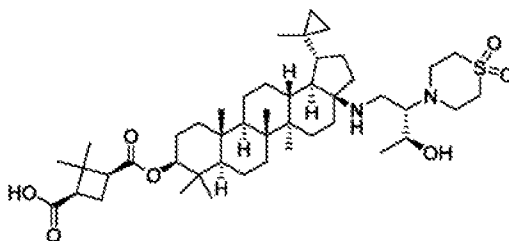
Etapla 2: Síntesis de ácido (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2S,3S)-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)butil)amino)-5a, 5b, 8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



A una solución agitada de 1-bencil 3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) -3a-(((2S,3S)-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)butil)amino)-5a, 5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato (etapa 1, 0,400 g, 0,397 mmol, 1,0 eq) en metanol (4 ml) y THF (4 ml) se añadió solución acuosa de 1,5N KOH (1,9 ml, 2,98 mmol, 7,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 horas. La TLC indicó que el material inicial se completó y el producto deseado se observó. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se enfrió a 0 °C, se acidificó con 1N HCl a pH 4,0 y se extrajo con DCM (3x50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante

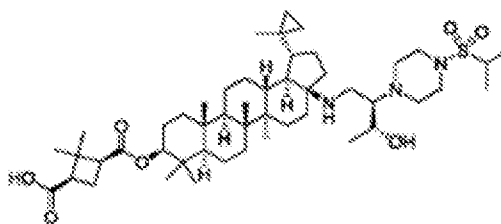
cromatografía en columna de gel de sílice usando gradiente de metanol al 0-6 % en diclorometano para obtener el compuesto del título (0,200 g, 55 % de rendimiento) como un sólido. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,49-4,44 (m, 1H), 4,0-3,92 (m, 1H), 3,40-3,22 (m, 4H), 3,04-2,90 (m, 5H), 2,80-2,70 (m, 3H), 2,60-2,50 (m, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,10-0,78 (m, 36H), 1,33 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,89 (s, 6H), 0,40-0,20 (m, 4H), 0,04 (s, 3H), 0,03 (s, 3H); ES-MS: m/z 915,74 (M+H)⁺.

Etapa 3: Síntesis de ácido (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2S,3S)-2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)-3-hidroxi)butil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

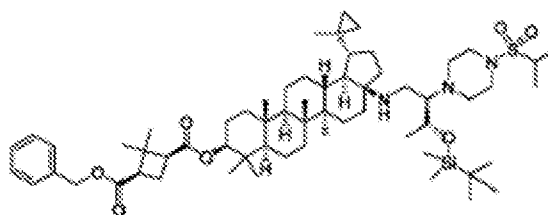


A una solución agitada de ácido (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2S,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)butil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (etapa 2, 0,200 g, 0,218 mmol, 1,0 eq) en THF (2 ml) a 0 °C se añadió TBAF (0,654 ml, 0,654 mmol, 3,0 eq, 1,0M en THF). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. TLC indicó que el material de partida no se completó, se añadió de nuevo TBAF (1,526 ml, 1,526 mmol, 7,0 eq) a 0 °C, se cambió a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La TLC indicó que el material inicial se completó y el producto deseado se observó. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando gradiente de metanol al 0-5 % en diclorometano. El compuesto obtenido se purificó adicionalmente tratando con acetato de etilo (1 ml) y hexano (10 ml), se agitó a temperatura ambiente durante unos 10 minutos, se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (0,080 g, 45,7 % de rendimiento) como un sólido. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,46 (dd, J = 11,7, 4,8 Hz, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,42-3,32 (m, 2H), 3,18-3,0 (m, 7H), 2,80-2,50 (m, 7H), 2,08-0,78 (m, 27H), 1,36 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,85 (s, 6H), 0,35-0,20 (m, 4H); ES-MS: m/z 801,73 (M+H)⁺.

Ejemplo 14: Preparación de ácido (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-3-hidroxi-2-(4-(isopropilsulfonyl)piperazin-1-il)butil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



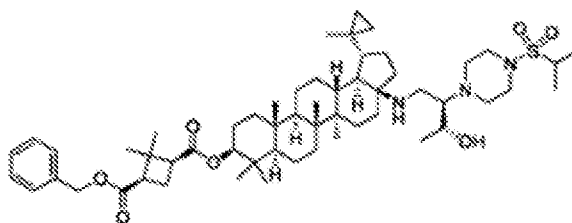
Etapa 1: Síntesis de 1-bencil 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(4-(isopropilsulfonyl)piperazin-1-il)butil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato:



A una solución agitada de (2R,3R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(4-(isopropil sulfonyl)piperazin-1-il)butan-1-ol (producto intermedio 15, 3,21 g, 8,16 mmol, 1,6 eq) en DCM (50 ml) a 0 °C se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1,45 ml, 8,67 mmol, 1,7 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante aproximadamente

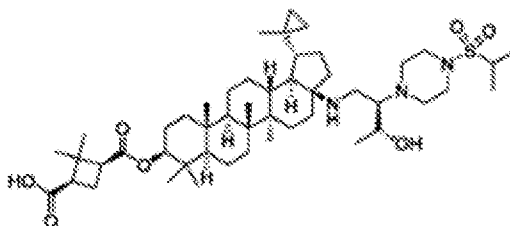
10 minutos. Se añadió 2,6-lutidina (0,65 ml, 8,67 mmol, 1,7 eq) y se agitó a 0 °C durante 15 minutos. 1-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 3-bencil (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato (producto intermedio 1, 3,5 g, 5,10 mmol, 1,0 eq) y trietilamina (2,13 ml, 15,3 mmol, 3,0 eq) se añadieron a la mezcla de reacción y se agitaron a 0 °C durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se cambió a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La TLC indicó que el material inicial se completó y el producto deseado se observó. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml), se basificó con solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM (3x100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando gradiente de metanol al 0-2 % en diclorometano para obtener el compuesto del título (2,0 g, 36,9 % de rendimiento) como un sólido. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,35 (m, 5H), 5,15, 5,09 (ABq, J_{AB} = 12,6 Hz, 2H), 4,44 (dd, J = 11,1, 4,5 Hz, 1H), 4,01-3,98 (m, 1H), 3,30-3,15 (m, 5H), 2,90-2,32 (m, 10H), 2,08-1,48 (m, 13H), 1,47-1,13 (m, 24H), 1,07-0,78 (m, 31H), 0,38-0,18 (m, 4H), 0,04 (s, 3H), 0,03 (s, 3H); ES-MS: m/z 1063,68 (M+H)⁺.

Etapa 2: Síntesis de 1-bencil 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-3-hidroxi-2-(4-(isopropilsulfonil)piperazin-1-il)butil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato:



A una solución agitada de 1-bencil 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-3-hidroxi-2-(4-(isopropilsulfonil)piperazin-1-il)butil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato (etapa 1, 2,0 g, 1,88 mmol, 1,0 eq) en THF (20 ml) a 0 °C se añadió TBAF (7,52 ml, 7,52 mmol, 4,0 eq, 1,0M en THF). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La TLC indicó que el material inicial se completó y el producto deseado se observó. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (3x100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando gradiente de metanol al 0-4 % en diclorometano para obtener el compuesto del título (0,500 g, 28 % de rendimiento) como un sólido. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,36-7,31 (m, 5H), 5,15, 5,09 (ABq, J_{AB} = 12,3 Hz, 2H), 4,44 (dd, J = 10,8, 4,5 Hz, 1H), 3,67-3,56 (m, 1H), 3,42-3,33 (m, 4H), 3,25-3,13 (m, 1H), 2,95-2,57 (m, 9H), 2,43-1,90 (m, 6H), 1,88-1,18 (m, 32H), 1,03-0,78 (m, 22H), 0,25-0,24 (m, 4H); ES-MS: m/z 948,93 (M+H)⁺.

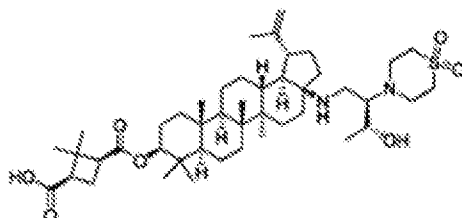
Etapa 3: Síntesis de ácido (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-3-hidroxi-2-(4-(isopropilsulfonil)piperazin-1-il)butil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



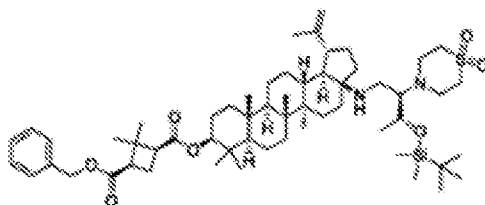
A una solución agitada de 1-bencil 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-3-hidroxi-2-(4-(isopropilsulfonil)piperazin-1-il)butil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato (etapa 2, 0,500 g, 0,527 mmol, 1,0 eq) en THF (5 ml) y metanol (5 ml) a 0 °C se añadió solución acuosa de 1,5N KOH (2,63 ml, 3,954 mmol, 7,5 eq). La mezcla de reacción se cambió a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La TLC indicó que el material inicial se completó y el producto deseado se observó. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (20 ml), se enfrió a 0 °C, se acidificó con 1N HCl a pH 4,0 y se extrajo con DCM (3x50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando gradiente de metanol al 0-10 % en diclorometano. El compuesto obtenido se trató con DCM (5 ml) y hexano (40 ml), se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos y se decantó el solvente. De nuevo, se añadieron DCM (5 ml) y hexano (20 ml), se agitaron a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos, se filtró el precipitado formado y se secó al vacío durante 2 horas para obtener el compuesto del título (0,180 g, 40 % de rendimiento) como un sólido. ¹H NMR

(300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,46 (dd, J = 11,7, 4,8 Hz, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,35 (m, 4H), 3,23-3,14 (m, 1H), 2,92-2,88 (m, 2H), 2,79-2,74 (m, 4H), 2,61-2,51 (m, 4H), 2,10-1,2 (m, 35H), 1,10-0,78 (m, 24H), 0,34-0,25 (m, 4H); ES-MS: m/z 858,82 (M+H)⁺.

- 5 Ejemplo 15: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-dioxidotiormolino)-3-hidroxibutil)amino)-5a, 5b,8,8,11a-penta metil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

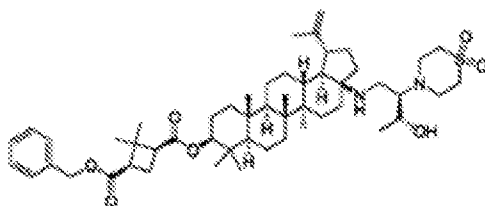


- 10 *Etapla 1: Síntesis de 1-bencil 3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-3-(terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(1,1-dioxidotiormolino)butil)amino)-5a, 5b, 8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato:*



- 15 A una solución agitada de 4-(((2R,3R)-3-(terc-butildimetilsilil)oxi)-1-hidroxibutan-2-il)tiormolina 1,1-dióxido (producto intermedio 8, 4,14 g, 12,27 mmol, 1,5 eq) en DCM (80 ml) a 0 °C se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (2,33 ml, 13,9 mmol, 1,7 eq) y se agitó durante aproximadamente 10 minutos. Se añadió 2,6-lutidina (1,6 ml, 13,9 mmol, 1,7 eq) a la mezcla de reacción y se agitó a 0 °C durante aproximadamente 15 minutos. 1-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il) icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-3-bencil (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato (producto intermedio 16, 5,5 g, 8,18 mmol, 1,0 eq) y trietilamina (3,42 ml, 24,54 mmol, 3,0 eq) se añadieron a la mezcla de reacción, se agitaron a 0 °C durante aproximadamente 1 hora y se dejó agitar a temperatura ambiente durante toda la noche. La TLC indicó que el material inicial se completó y el producto deseado se observó. Se añadió solución acuosa de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción y se extrajo con DCM (3x100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando gradiente de metanol al 0-5 % en diclorometano para obtener el compuesto del título (4,0 g, 49,3 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,36-7,30 (m, 5H), 5,14, 5,09 (ABq, J_{AB} = 12,3 Hz, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,43 (dd, J = 11,7, 4,5 Hz, 1H), 4,03-3,98 (m, 1H), 3,47-3,37 (m, 2H), 3,30-3,18 (m, 2H), 3,10-2,94 (m, 5H), 2,85-2,40 (m, 7H), 2,07-1,98 (m, 2H), 1,93-0,75 (m, 25H), 1,68 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,85 (s, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,83 (s, 3H), 0,07 (s, 6H); ES-MS: m/z 991,93 (M+H)⁺.

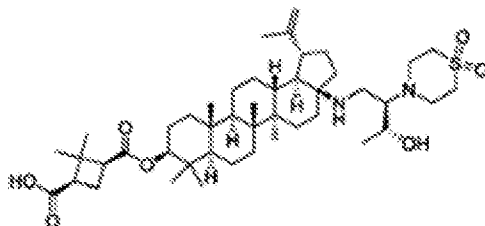
- 35 *Etapla 2: Síntesis de 1-bencil 3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-dioxidotiormolino)-3-hidroxibutil)amino)-5a, 5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato:*



- 40 A una solución agitada de 1-bencil 3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) -3a-(((2R,3R)-3-(terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(1,1-dioxidotiormolino)butil)amino)-5a,5b,8,8, 11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato (etapa 1, 4,0 g, 4,034 mmol, 1,0 eq) en THF (60 ml) a 0 °C se añadió TBAF (20,17 ml, 20,17 mmol, 5,0 eq, 1,0M en THF). La mezcla de reacción se cambió a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La TLC indicó que el material inicial se completó y el producto deseado se observó. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3x50 ml). La capa

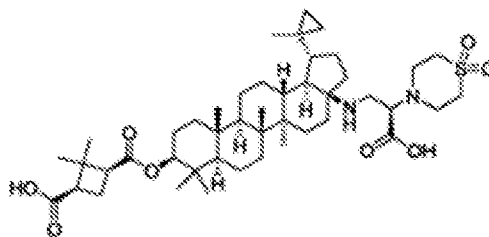
orgánica combinada se lavó con agua (2x50 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando gradiente de metanol al 0-5 % en DCM para obtener el compuesto del título (2,0 g, 56,6 % de rendimiento) como un sólido. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,35 (m, 5H), 5,14, 5,09 (ABq, J_{AB} = 12,3 Hz, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,45-4,40 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,13-3,03 (m, 7H), 2,85-2,73 (m, 2H), 2,70-2,58 (m, 2H), 2,57-2,42 (m, 3H), 2,07-1,98 (m, 2H), 1,90-0,75 (m, 25H), 1,68 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,96 (s, 6H), 0,85 (s, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,83 (s, 3H); ES-MS: m/z 877,84 (M+H)⁺.

Etapa 3: Síntesis de ácido (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)-3-hidroxi)butil)amino)-5a, 5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

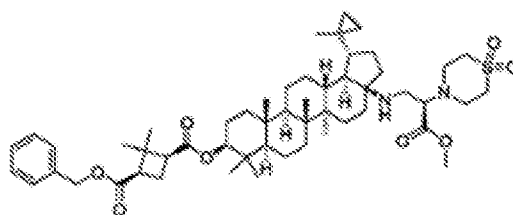


A una solución agitada de 1-bencil 3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) -3a-(((2R,3R)-2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)-3-hidroxi)butil)amino)-5a, 5b,8,8,11a-penta metil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato (etapa 2, 2,0 g, 2,279 mmol, 1,0 eq) en THF (12 ml) y metanol (12 ml) a 0 °C se añadió solución acuosa de 1,5N KOH (12 ml, 17,09 mmol, 7,5 eq). La mezcla de reacción se cambió a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 4 horas. La TLC indicó que el material inicial se completó y el producto deseado se observó. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se diluyó con agua (20 ml), se acidificó con 1N HCl a pH 4,0 y se extrajo con DCM (3x50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando gradiente de DCM al 4-8 % en diclorometano. El compuesto obtenido se purificó adicionalmente tratando con cloroformo (5 ml) y hexano (20 ml), se agitó durante aproximadamente 10 minutos y se decantó. Este procedimiento se repitió dos veces, finalmente se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (0,800 g, 44,6 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,69 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 3,83-3,74 (m, 1H), 3,40-3,07 (m, 9H), 2,80-2,49 (m, 7H), 2,07-0,77 (m, 27H), 1,68 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,85 (s, 6H); ES-MS: m/z 787,60 (M+H)⁺.

Ejemplo 16: Preparación de ácido (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-carboxi-2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



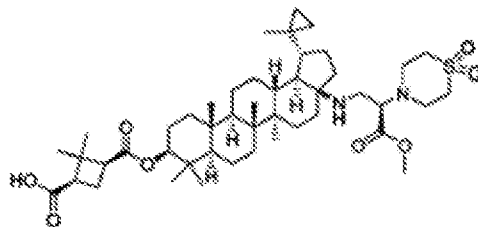
Etapa 1: Síntesis de 1-bencil 3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)-3-metoxi-3-oxopropil)amino)-5a, 5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato:



A una solución agitada de (R)-2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)-3-hidroxi)propanoato de metilo (producto intermedio 5, 0,34 g, 1,457 mmol, 1,25 eq) en diclorometano (16 ml) a 0 °C se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,27 ml,

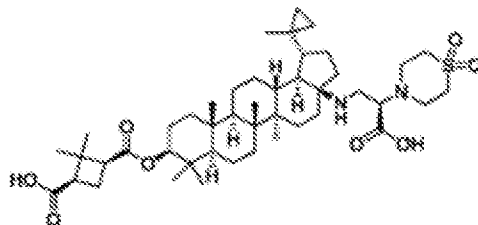
1,632 mmol, 1,4 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos, después se añadió 2,6-lutidina (0,19 ml, 1,667 mmol, 1,43 eq) y se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. 1-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 3-bencil (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato (producto intermedio 1, 0,8 g, 1,166 mmol, 1,0 eq) seguido de trietilamina (0,23 ml, 1,667 mmol, 1,43 eq) se añadieron a la mezcla de reacción y se agitaron a 0 °C durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se cambió a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 4 horas. La TLC indicó que el material inicial se completó y el producto deseado se observó. La mezcla de reacción se basificó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (3x50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 ml), se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando gradiente de metanol al 0-3 % en diclorometano para obtener el compuesto del título (0,680 g, 64,7 % de rendimiento) como un sólido. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,35 (m, 5H), 5,15, 5,09 (ABq, J_{AB} = 12,3 Hz, 2H), 4,44 (dd, J = 11,1, 4,5 Hz 1H), 3,70 (s, 3H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,35-3,25 (m, 1H), 3,15-2,94 (m, 7H), 2,85-2,57 (m, 5H), 2,08-1,0 (m, 28H), 1,0-0,78 (m, 22H), 0,38-0,20 (m, 4H).

Etapla 2: Síntesis de ácido (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-(1,1-dioxidotiormorfolino)-3-metoxi-3-oxopropil)amino)-5a, 5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



A una suspensión de Pd/C al 10 % (500 mg) en acetato de etilo (7 ml) y metanol (7 ml) se añadió 1-bencil 3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-(1,1-dioxidotiormorfolino)-3-metoxi-3-oxopropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato (etapa 1, 0,35 g, 0,386 mmol, 1,0 eq) y formiato de amonio (0,121 g, 1,933 mmol, 5,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. La TLC indicó que el material inicial se completó y el producto deseado se observó. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con metanol al 5 % en DCM (100 ml). El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando gradiente de metanol del 5 al 10 % en DCM con una gota de ácido acético. El sólido obtenido se trató con acetato de etilo (2 ml) y hexano (8 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Los precipitados formados se recolectaron por filtración y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (40 mg, 12,69 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,47-4,45 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,15-3,02 (m, 4H), 2,98 (m, 3H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,65-2,52 (m, 3H), 2,10-1,18 (m, 25H), 1,10-0,78 (m, 25H), 0,40-0,20 (m, 4H); ES-MS: m/z 815,88 (M+H)⁺.

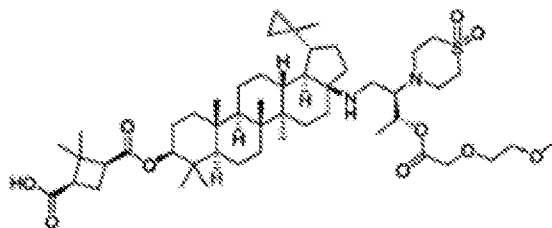
Etapla-3: Síntesis de ácido (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-carboxi-2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8, 11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



A una solución agitada de 1-bencil 3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR) -3a-(((R)-2-(1,1-dioxidotiormorfolino)-3-metoxi-3-oxopropil)amino)-5a, 5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato (0,3 g, 0,33 mmol, 1,0 eq) en metanol (3 ml) y THF (3 ml) se añadió solución acuosa de 2,5N KOH (1,0 ml, 2,48 mmol, 7,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. TLC indicó que el material inicial se había consumido y el producto deseado se había observado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se diluyó con agua (10 ml), se enfrió a 0 °C, se acidificó con 1N HCl a pH 2,0 y se extrajo con DCM (3x25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 ml), se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando una gota de ácido acético en metanol al 10 % en DCM como un eluyente. El compuesto obtenido se purificó adicionalmente tratando con acetato de etilo (20 ml), calentado a reflujo

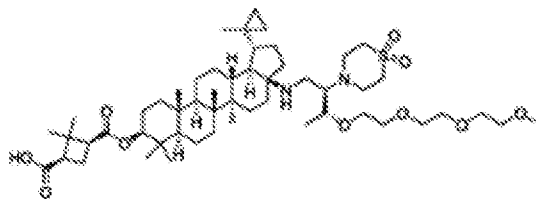
durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el sólido se filtró, se lavó con acetato de etilo (5 ml) y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (50 mg, 18,8 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 4,38-4,32 (m, 1H), 3,08-2,93 (m, 8H), 2,82-2,68 (m, 4H), 2,37-2,23 (m, 2H), 2,0-0,78 (m, 26H), 1,27 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,91 (s, 6H), 0,85 (s, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,83 (s, 3H), 0,4-0,18 (m, 4H); ESI-MS: m/z 823,55 ($M+\text{Na}$) $^+$.

Ejemplo 17: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)-3-(2-(2-metoxietoxi)acetoxi)butil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico;

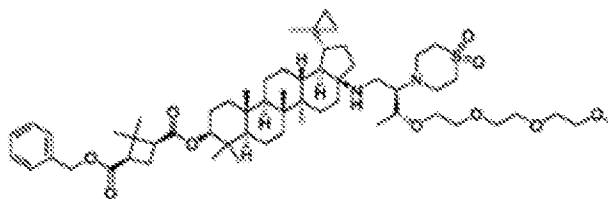


A una solución agitada de ácido (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)-3-hidroxi)butil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Ejemplo 8, 0,400 g, 0,499 mmol, 1,0 eq) in DCM (10 ml) se añadió DMAP (0,030 g, 0,24 mmol, 0,5 eq), EDC.HCl (0,430 g, 2,24 mmol, 4,5 eq) y 2-(2-metoxietoxi)acético (producto intermedio 17, 0,167 g, 1,24 mmol, 2,5 eq, etapa 2). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La TLC indicó que el material inicial se completó y el producto deseado se observó. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3x20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 0-4 % en gradiente de diclorometano. El compuesto crudo se purificó además tratando con cloroformo (2 ml) y hexano (8 ml), se agitó a temperatura ambiente por durante 30 minutos, se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (0,100 g, 21,8 % de rendimiento) como un sólido. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 5,15-5,09 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,73-3,71 (m, 2H), 3,62-3,58 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,27-3,19 (m, 4H), 3,0-2,95 (m, 5H), 2,85-2,73 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,50-2,35 (m, 2H), 2,08-2,0 (m, 2H), 1,90-0,78 (m, 27H), 1,36 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,38-0,25 (m, 4H); ES-MS: m/z 917,95 ($M+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 18: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((12R,13R)-13-(1,1-dioxidiotiomorfolino)-12-metil-2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-il)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico;



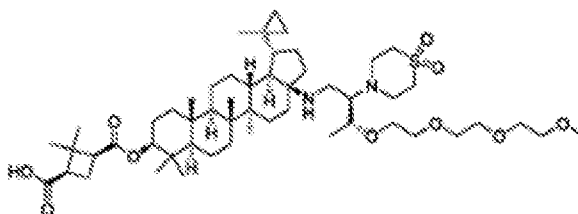
Etapas 1: Síntesis de 3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((12R,13R)-13-(1,1-dioxidiotiomorfolino)-12-metil-2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-il)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)(1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo:



A una solución agitada de 1,1-dióxido de 4-((12R,13R)-14-hidroxi-12-metil-2,5,8,11-tetraoxatetradecan-13-il)tiomorfolina (producto intermedio 18, 0,775 g, 2,099 mmol, 1,6 eq) en DCM (20 ml) a 0 °C se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,39 ml, 2,361 mmol, 1,8 eq). Después de agitar durante 10 minutos a 0 °C, se añadió 2,6-Lutidina (0,3 ml, 2,623 mmol, 2,0 eq) y se agitó a la misma temperatura durante aproximadamente 10 minutos. 3-bencilo de 1-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) (1S,3R)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato (producto

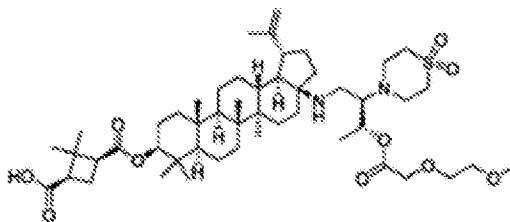
intermedio 1, 0,900 g, 1,311 mmol, 1,0 eq) y trietilamina (0,5 ml, 3,935 mmol, 3,0 eq) se añadieron a la mezcla de reacción y se agitó a 0 °C durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante toda la noche. La TLC indicó que el material inicial se completó y el producto deseado se observó. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml), agua y solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 0-5 % en gradiente de diclorometano para obtener el compuesto del título (1,0 g, 73,5 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,35 (m, 5H), 5,15, 5,09 (ABq, J_{AB}=12,6 Hz, 2H), 4,44 (dd, J = 10,5, 4,2 Hz, 1H), 3,67-3,65 (m, 4H), 3,64-3,61 (m, 6H), 3,60-3,58 (m, 1H), 3,57-3,52 (m, 3H), 3,45-3,40 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,36-3,27 (m, 1H), 3,23-3,10 (m, 1H), 3,09-3,06 (m, 1H), 3,05-2,92 (m, 6H), 2,83-2,64 (m, 3H), 2,60-2,54 (m, 3H), 2,10-0,78 (m, 27H), 1,34 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,40-0,19 (m, 4H); ES-MS: m/z 1038,95 (M+H)⁺.

Etapla 2: Síntesis de ácido (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((12R,13R)-13-(1,1-dioxidiotiomorfolino)-12-metil-2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-il)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico;



A una solución agitada de 3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((12R,13R)-13-(1,1-dioxidiotiomorfolino)-12-metil-2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-il)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) (1R, 3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 1-bencil (etapa 1, 1,0 g, 0,963 mmol, 1,0 eq) en THF (10 ml) y metanol (10 ml) a 0 °C se añadió solución acuosa de KOH 2,5N (2,89 ml, 7,229 mmol, 7,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. TLC indicó que el material inicial se había consumido y el producto deseado se había observado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se enfrió a 0 °C, se acidificó con HCl 1N hasta 4,0 de pH y se extrajo con DCM (2x100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 0-7 % en gradiente de DCM para obtener el compuesto del título (0,050 g, 5,47 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,46 (dd, J=11,4, 4,8 Hz, 1H), 3,65-3,50 (m, 14H), 3,42-3,32 (m, 5H), 3,18-3,10 (m, 2H), 3,05-2,95 (m, 6H), 2,82-2,72 (m, 3H), 2,70-2,50 (m, 3H), 2,08-0,76 (m, 27H), 1,36 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,40-0,20 (m, 4H); ES-MS: m/z 947,99 (M+H)⁺.

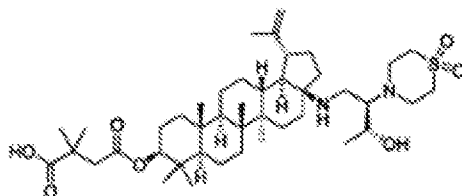
Ejemplo 19: Preparación de ácido (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2R,3R)-2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)-3-(2-(2-metoxietoxi)acetoxi)butil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico;



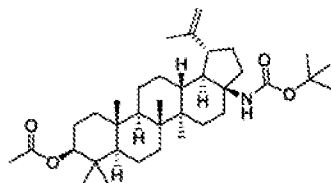
A una solución agitada de ácido (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2R,3R)-2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)-3-hidroxi)butil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Ejemplo 15, 0,650 g, 0,825 mmol, 1,0 eq) en DCM (13 ml) se añadió ácido 2-(2-metoxietoxi)acético (producto intermedio 17, 0,276 g, 2,06 mmol, 2,5 eq), DMAP (0,050 g, 0,41 mmol, 0,5 eq) y EDC.HCl (0,711 g, 3,71 mmol, 4,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La TLC indicó que el material inicial se completó y el producto deseado se observó. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3x50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 0-6 % en gradiente de diclorometano. El compuesto obtenido se purificó adicionalmente tratando con acetato de etilo (5 ml) y hexano (50 ml), se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (0,480 g, 64 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 5,14-5,09 (m, 1H),

4,68 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,53-4,48 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,75-3,68 (m, 2H), 3,62-3,57 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,33-2,85 (m, 9H), 2,81-2,40 (m, 5H), 2,05-0,77 (m, 26H), 1,68 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,24 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,85 (s, 3H); ES-MS: m/z 904,04 (M+H)⁺.

- 5 Ejemplo 20: Preparación de ácido 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)-3-hidroxi)butil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico:

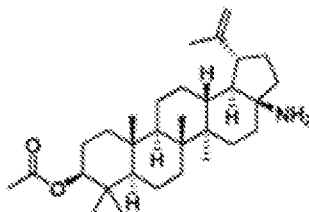


- 10 *Etapla 1: Síntesis de acetato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((terc-butoxicarbonil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo*



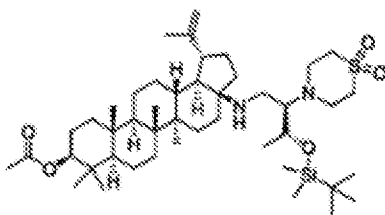
- 15 A una solución agitada de ((1R, 3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-hidroxi-5a,5b, 8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-3aH-ciclopenta[a]crisen-3a-il)carbamato de terc-butilo (preparado como se describe en el documento WO 2017/149518 A2, 12 g, 22,734 mmol, 1,0 eq) en THF (120 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (9,5 ml, 68,203 mmol, 3,0 eq), DMAP (0,333 g, 2,728 mmol, 0,12 eq) y anhídrido acético (3 ml, 31,828 mmol, 1,4 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. TLC indicó que el material inicial se había consumido y el producto deseado se había observado. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (2x200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se trató con n-hexano (100 ml), se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora, se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (12 g, 93 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,71 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,47 (dd, J = 9,9, 4,5 Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 2,58-2,30 (m, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,02-0,77 (m, 22H), 1,68 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,01 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,83 (s, 3H); ES-MS: m/z 570,39 (M+H)⁺.

- 20 *Etapla 2: Síntesis de acetato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo:*



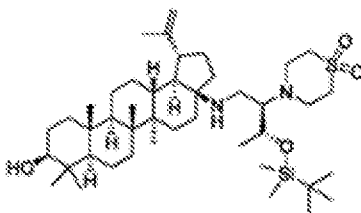
- 35 A una solución agitada de acetato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((terc-butoxicarbonil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il (etapa 1, 12 g, 21,057 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (24 ml) se añadió HCl 4N en 1,4-dioxano (24 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. TLC indicó que el material inicial se había consumido y el producto deseado se había observado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se basificó con solución saturada de bicarbonato de sodio. El sólido obtenido se filtró y se lavó con agua. El sólido se disolvió en DCM, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido se purificó adicionalmente por trituración con n-Hexano (100 ml), se filtró, se lavó con hexano y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (7 g, 70,7 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,71 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,47 (dd, J = 9,0, 5,4 Hz, 1H), 2,57-2,48 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,66-0,77 (m, 24H), 1,04 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,83 (s, 3H); ES-MS: m/z 470,44 (M+H)⁺.

- 40 *Etapla 3: Síntesis de acetato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)butil)amino)-5a,5b,8, 8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo:*



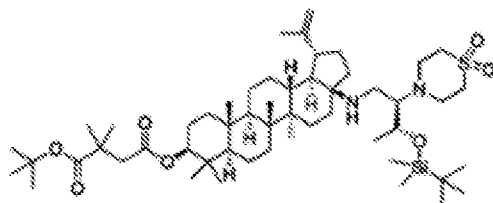
A una solución agitada de 1,1-dióxido de 4-((2R,3R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-hidroxibutan-2-il)tiomorfolina (producto intermedio-8, 8,5 g, 25,326 mmol, 1,7 eq) en DCM (70 ml) a 0 °C se añadió 2,6-Lutidina (3,8 ml, 32,775 mmol, 2,2 eq). Después de 10 minutos de agitación a 0 °C, se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (5 ml, 29,795 mmol, 2,0 eq) y se agitó a 0 °C durante aproximadamente 20 minutos. Acetato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il) icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il (etapa 2, 7 g, 14,897 mmol, 1,0 eq) y trietilamina (7,27 ml, 52,142 mmol, 3,5 eq) se añadieron a la mezcla de reacción y se agitó a 0 °C durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. TLC indicó que el material inicial se había consumido y el producto deseado se había observado. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 ml), se lavó con solución saturada de carbonato de sodio (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 0-10 % en gradiente de hexano. El compuesto obtenido se purificó adicionalmente tratando con n-hexano, se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (7,0 g, 59 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,68 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,49-4,44 (m, 1H), 4,08-4,0 (m, 1H), 3,44-3,39 (m, 2H), 3,28-3,22 (m, 2H), 3,06-3,01 (m, 4H), 2,60-2,40 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 1,93-0,76 (m, 27H), 1,68 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,85 (s, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,83 (s, 3H), 0,07 (s, 6H); ES-MS: m/z 789,67 (M+H)⁺.

Etapa 4: Síntesis de 1,1-dióxido de 4-((2R,3R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-hidroxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-3aH-ciclopenta[a]crisen-3a-il)amino)butan-2-il)tiomorfolino:



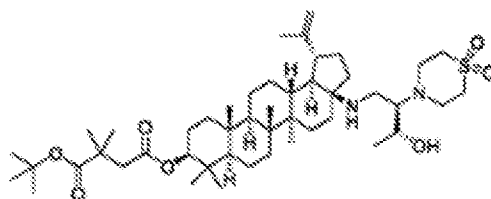
A una solución agitada de acetato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)butil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il) icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il (etapa 3, 7,0 g, 8,868 mmol, 1,0 eq) en metanol (70 ml) y THF (70 ml) se añadió solución acuosa de KOH 1N (53,2 ml, 53,212 mmol, 6,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. TLC indicó que el material inicial se había consumido y el producto deseado se había observado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió DCM (400 ml) y se lavó con agua (200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 0-30 % en gradiente de hexanos para obtener el compuesto del título (6,0 g, 91 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,69 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,04-3,99 (m, 1H), 3,44-3,39 (m, 2H), 3,28-3,16 (m, 3H), 3,07-2,96 (m, 4H), 2,61-2,40 (m, 4H), 1,97-0,66 (m, 27H), 1,68 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,82 (s, 3H), 0,75 (s, 3H), 0,07 (s, 6H); ES-MS: m/z 747,74 (M+H)⁺.

Etapa 5: Síntesis de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)butil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 2,2-dimetilsuccinato de 1-(terc-butilo):



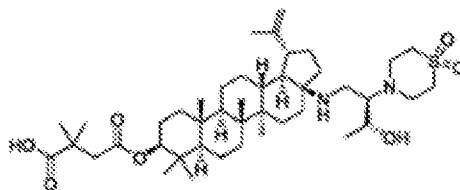
A una solución agitada de 1,1-dióxido de 4-((2R,3R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-hidroxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-3aH-ciclopenta[a]crisen-3a-il)amino)butan-2-il)tiomorfolino (etapa 4, 1 g, 1,338 mmol, 1,0 eq) in DCM (20 ml) se añadió EDC.HCl (0,897 g, 4,683 mmol, 3,5 eq), DMAP (0,081 g, 0,669 mmol, 0,5 eq) y ácido 4-(terc-butoxi)-3,3-dimetil-4-oxobutanoico (preparado como se describe en WO 2013/020245, 0,676 g, 3,345 mmol, 2,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. TLC indicó que el material inicial se había consumido y el producto deseado se había observado. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con agua (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 0-30 % en gradiente de hexanos para obtener el compuesto del título (1 g, 80,2 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,68 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,48 (dd, J=10,5, 6,0 Hz, 1H), 4,02-3,99 (m, 1H), 3,47-3,39 (m, 2H), 3,27-3,22 (m, 2H), 3,0 (m, 4H), 2,62-2,40 (m, 4H), 2,53 (s, 2H), 1,97-0,75 (m, 33H), 1,68 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,04 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,84 (s, 6H), 0,82 (s, 3H), 0,07 (s, 6H); ES-MS: m/z 932,06 (M+H)⁺.

Etapla 6: Síntesis de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)-3-hidroxi)butil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 2,2-dimetilsuccinato de 1-(terc-butilo):



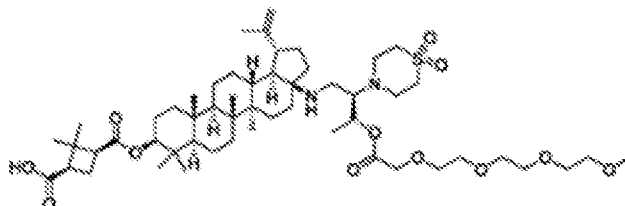
A una solución agitada de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)butil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 2,2-dimetilsuccinato de 1-(terc-butilo) (etapa 1, 1 g, 1,073 mmol, 1,0 eq) in THF (10 ml) se añadió TBAF (4,29 ml, 4,294 mmol, 4,0 eq, 1,0 M en THF). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. TLC indicó que el material inicial se había consumido y el producto deseado se había observado. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 0-4 % en gradiente de diclorometano para obtener el compuesto del título (0,800 g, 91,2 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,68 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,48 (dd, J=10,2, 6,0 Hz, 1H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,42-3,37 (m, 2H), 3,18-3,05 (m, 6H), 2,65-2,45 (m, 6H), 1,96-0,76 (m, 24H), 1,68 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,26 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,84 (s, 6H), 0,82 (s, 3H); ES-MS: m/z 818,12 (M+H)⁺.

Etapla 7: Síntesis de ácido 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)-3-hidroxi)butil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico;



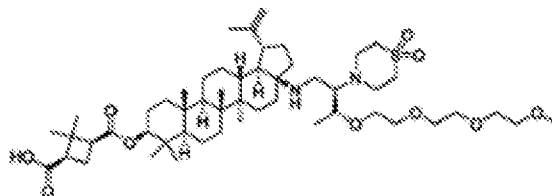
A una solución agitada de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)-3-hidroxi)butil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)2,2-dimetilsuccinato de 1-(terc-butilo) (etapa 2, 0,800 g, 0,978 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió HCl 4N en 1,4-dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. TLC indicó que el material inicial se había consumido y el producto deseado se había observado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se disolvió en DCM (100 ml) y se lavó con agua (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando gradiente de metanol al 0-5 % en diclorometano. El compuesto obtenido se purificó adicionalmente mediante recristalización con DCM: hexano (1:5, 10 ml). La mezcla se enfrió, se filtró, se lavó con hexano y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (0,500 g, 67 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,69 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,49-4,44 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,42-3,37 (m, 2H), 3,20-3,05 (m, 6H), 2,70-2,48 (m, 6H), 1,95-0,75 (m, 33H), 1,67 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,83 (s, 3H), 0,80 (s, 3H); ES-MS: m/z 762,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 21: Preparación de ácido (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((15R,16R)-16-(1,1-dioxidotiormolino)-15-metil-13-oxo-2,5,8,11,14-pentaoxaheptadecan-17-il)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:

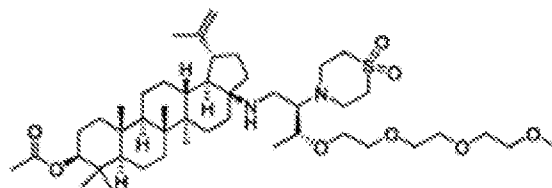


A una solución agitada de ácido (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-dioxidotiormolino)-3-hidroxi-butil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (Ejemplo 15, 0,350 g, 0,444 mmol, 1,0 eq) en DCM (5 ml) se añadió EDC.HCl (0,383 g, 2,000 mmol, 4,5 eq), DMAP (0,027 g, 0,222 mmol, 0,5 eq) y ácido 2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-oico (0,247 g, 1,111 mmol, 2,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. TLC indicó que el material inicial se había consumido y el producto deseado se había observado. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con HCl 1N (50 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando gradiente de metanol al 0-5 % en diclorometano. El compuesto obtenido se purificó adicionalmente tratando con 1:8 (MTBE: Hexano; 18 ml), se filtró, se lavó con n-Hexano y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (60 mg, 13,6 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 5,13-5,08 (m, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,53-4,48 (m, 1H), 4,23-4,17 (m, 2H), 3,78-3,63 (m, 10H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,30-2,86 (m, 8H), 2,82-2,73 (m, 2H), 2,63-2,32 (m, 6H), 2,10-0,78 (m, 27H), 1,68 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,85 (s, 3H).

Ejemplo 22: Preparación de ácido (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((12R,13R)-13-(1,1-dioxidotiormolino)-12-metil-2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-il)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico:



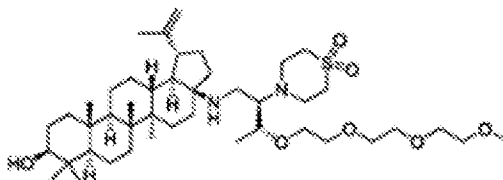
Etapas 1: Síntesis de acetato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((12R,13R)-13-(1,1-dioxidotiormolino)-12-metil-2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-il)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo:



A una solución agitada de 1,1-dióxido de 4-((12R,13R)-14-hidroxi-12-metil-2,5,8,11-tetraoxatetradecan-13-il)tiormolino (producto intermedio 18, 0,849 g, 2,298 mmol, 1,8 eq) en DCM (20 ml) a 0 °C se añadió 2,6-Lutidina (0,32 ml, 2,79 mmol, 2,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante aproximadamente 10 minutos, se añadió anhídrido trifílico (0,43 ml, 2,54 mmol, 2,0 eq) y se agitó a 0 °C durante aproximadamente 15 minutos. Se añadieron acetato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il (Ejemplo 20-Etapa 2, 0,600 g, 1,277 mmol, 1,0 eq) y trietilamina (0,56 ml, 4,06 mmol, 3,5 eq) a la mezcla de reacción, se agitó a 0 °C por 1 hora y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. TLC indicó que el material inicial se había consumido y el producto deseado se había observado. La mezcla de reacción se basificó con solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM (3x50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se combinó otro lote de 500 mg con el mismo procedimiento experimental y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 40-50 % en gradiente de hexanos para obtener el compuesto del título (1,0 g, 95,33 % de rendimiento) como un sólido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm

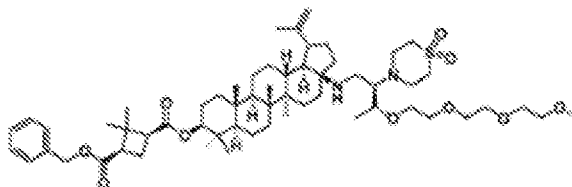
4,69 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,49-4,44 (m, 1H), 3,66-3,53 (m, 13H), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,07-2,97 (m, 6H), 2,04 (s, 3H), 1,90-0,77 (m, 31H), 1,68 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,83 (s, 3H).

Etapla 2: Síntesis de 1,1-dióxido de 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-hidroxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-3aH-ciclopenta[a]crisen-3a-il)amino)-12-metil-2,5,8,11-tetraoxatetradecan-13-il)tiomorfolino:



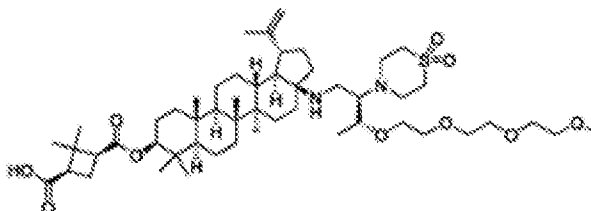
A una solución agitada de acetato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((12R,13R)-13-(1,1-dioxidotiomorfolino)-12-metil-2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-il)amino)-5a, 5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il (etapa 1, 1,0 g, 1,217 mmol, 1,0 eq) en metanol (10 ml) y THF (10 ml) se añadió solución acuosa de KOH 2,5N (3,57 ml, 9,13 mmol, 7,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La TLC indicó que el material inicial se completó y el producto deseado se observó. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se diluyó con agua (40 ml) y se neutralizó con solución de HCl 1N y se extrajo con DCM (3x50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 0-3 % en gradiente de diclorometano para obtener el compuesto del título (0,500 g, 52,74 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,69 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,66-3,53 (m, 14H), 3,38 (s, 3H), 3,30-3,0 (m, 8H), 2,58-2,56 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,0-0,75 (m, 44H), 1,67 (s, 3H).

Etapla 3: Síntesis de 3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((12R,13R)-13-(1,1-dioxidotiomorfolino)-12-metil-2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-il)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)(1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato:



A una solución agitada de 1,1-dióxido de 4-(((12R,13R)-14-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-hidroxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-3aH-ciclopenta[a]crisen-3a-il)amino)-12-metil-2, 5,8,11-tetraoxatetradecan-13-il)tiomorfolino (etapa 2, 0,500 g, 0,641 mmol, 1,0 eq) en DCM (20 ml) se añadió ácido (1S,3R)-3-((benciloxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (preparado según el procedimiento descrito en WO2011/007230A2, 0,505 g, 1,925 mmol, 3,0 eq) seguido de EDC.HCl (0,733 g, 3,846 mmol, 6,0 eq) y DMAP (0,070 g, 0,577 mmol, 0,9 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La TLC indicó que el material inicial se completó y el producto deseado se observó. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (3x30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 0-3 % en gradiente de diclorometano para obtener el compuesto del título (0,060 g, 22,8 % de rendimiento) como un sólido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,34 (m, 5H), 5,14, 5,09 (ABq, J_{AB}=12.3 Hz, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,46-4,40 (m, 1H), 4,06-4,0 (m, 1H), 3,78-3,52 (m, 13H), 3,37 (s, 5H), 3,07-2,97 (m, 6H), 2,84-2,52 (m, 5H), 2,42-2,38 (m, 1H), 2,08-0,77 (m, 31H), 1,68 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,83 (s, 3H).

Etapla 4: Síntesis de ácido (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((12R,13R)-13-(1,1-dioxidotiomorfolino)-12-metil-2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-il)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico;



A una solución agitada de 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((12R,13R)-13-(1,1-dioxidiotiomorfolino)-12-metil-2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-il)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) (1R,3S)-2,2-dimetilciclobutano-1,3-dicarboxilato de 1-bencil (etapa 3, 0,200 g, 0,195 mmol, 1,0 eq) en THF (2 ml) y metanol (2 ml) se añadió solución acuosa de KOH 1,5N (0,97 ml, 1,46 mmol, 7,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La TLC indicó que el material inicial se completó y el producto deseado se observó. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se diluyó con agua (10 ml), se acidificó con HCl 1N hasta pH 4 a 5 y se extrajo con DCM (3x50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando gradiente de metanol al 0-5 % en diclorometano. El compuesto obtenido se trató con acetato de etilo (2 ml) y hexano (8 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se decantó el disolvente y este procedimiento se repitió dos veces, finalmente se filtró, se lavó con hexano (2 ml) y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (0,060 g, 32,96 % de rendimiento) como un sólido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,68 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,80-3,52 (m, 12H), 3,37 (s, 3H), 3,27-2,32 (m, 16H), 2,03-0,77 (m, 25H), 1,68 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,87 (s, 6H), 0,83 (s, 3H); ES-MS: m/z 933,94 (M+H)⁺.

ACTIVIDAD Biológica

Los compuestos descritos en la presente descripción se prueban para determinar su actividad antiviral siguiendo procedimientos conocidos por un experto en la técnica. Por ejemplo, pueden emplearse los siguientes protocolos para probar los compuestos. Estos protocolos son ilustrativos y no limitan el alcance de la invención.

Ejemplo 23: Evaluación de la actividad antiviral de los compuestos contra la cepa del VIH-1 92HT599 en células MT2;

Las células MT2 se infectaron con la cepa de VIH-1 92HT599 (10-TCID₅₀/30000 células). Las células infectadas se sembraron a la concentración de ~30.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos. Se añadió compuesto de prueba a la microplaca en formato definido con la concentración final de DMSO (vehículo) no mayor que 1 %. La incubación se llevó a cabo en incubadora CO₂ para ~96 horas para infección viral. Al final del período de incubación, se tomó una alícuota de cada pocillo para el cálculo de p24. La cuantificación de p24 es un índice para la actividad antiviral del compuesto. El porcentaje de inhibición se calculó con referencia a los valores de control (controles de vehículo). La estimación de p24 se llevó a cabo usando el kit de biociencias Advance según el procedimiento detallado por el proveedor.

Para el ensayo de unión a suero, en donde “A” se refiere a un valor IC₅₀ menor que 10 nM, “B” se refiere al valor IC₅₀ en el rango de 10,01-20 nM, y “C” se refiere a valores IC₅₀ mayores que 20 nM. Los valores IC₅₀ (nM) se establecen en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1:

Ej. núm.	IC ₅₀ (nM)	Ej. núm.	IC ₅₀ (nM)
1	C	11	A
2	A	12	c
3	c	13	A
4	B	14	A
5	A	15	A
6	A	16	B
7	A	17	A
8	A	18	A
9	A	19	A
10	A	20	A

Ejemplo 24: Evaluación de la actividad antiviral de los compuestos contra las cepas pNL4-3/WT y V7A en células MT4:

Se transfectaron células MT4 con plásmido de VIH-1 (pNL4-3-WT y V7A) (las células se incubaron con el número requerido de TCID₅₀ del VIH-1 durante 1,5 h a 37 °C). Después de la infección, las células infectadas se sembraron a la concentración de células 3x10⁴ por pocillo en una placa de 96 pocillos. El compuesto de prueba se añadió a la placa de prueba en formato definido con la concentración final de DMSO no mayor que 1 %. La incubación se llevó a cabo en la incubadora CO₂ durante 4 días para infección por virus. Al final del período de incubación, se tomó una alícuota de cada pocillo para el cálculo de p24. El cálculo de p24 se llevó a cabo usando el kit de biociencias Advance según el procedimiento detallado por el proveedor.

Para el ensayo pNL4-3 WT, los compuestos seleccionados muestran IC_{50} en donde “A” se refiere a un valor IC_{50} menor que 10 nM, “B” se refiere a un valor IC_{50} en el rango de 10,01-50 nM y “C” se refiere a valores IC_{50} mayores que 50 nM;

- 5 Para el ensayo pNL4-3 V7A, los compuestos seleccionados muestran IC_{50} en donde “A” se refiere a un valor IC_{50} menor que 1-50 nM, “B” se refiere a un valor IC_{50} en el rango de 50,01-100 nM y “C” se refiere a valores IC_{50} mayores que 100 nM. Los valores IC_{50} (nM) se establecen en la Tabla-2.

Tabla 2

10

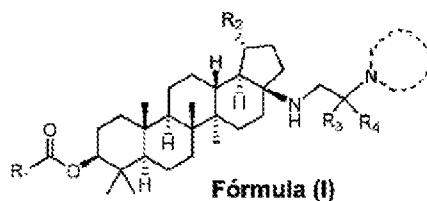
Ejemplo n.º	IC_{50} de pNL4-3 WT	IC_{50} de pNL4-3 V7A
1	c	c
2	A	A
3	c	c
4	c	c
5	A	A
6	B	A
7	A	A
8	A	A
9	B	B
10	A	A
11	A	A
12	B	c
13	A	A
14	A	A
15	A	A
16	c	c
17	A	A
18	A	A
19	A	A
20	A	A

Referencias:

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

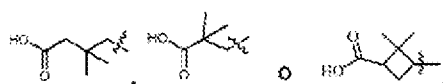
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):

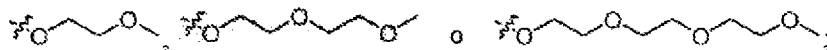


en donde,

R₁ se selecciona de



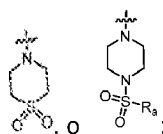
R₂ se selecciona de alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido; en donde el sustituyente opcional es alquilo C₁-C₆; R₃ es hidrógeno; R₄ se selecciona de alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o -C(O)OR_a; en donde el alquilo C₁-C₆ es etilo y el sustituyente opcional se selecciona de halo, hidroxilo, alcoxi o alcoxiOC(O)CH₂; en donde "alcoxi" se refiere a una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada con oxígeno radical que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene saturación o insaturación, que tiene de uno a ocho átomos de carbono, y que se une a través de un átomo de oxígeno al resto de la molécula mediante un único enlace; y uno de los átomos de hidrógeno en el grupo alcoxi puede sustituirse adicionalmente por uno o más grupos alcoxi para aumentar adicionalmente la longitud de la cadena alcoxi con un grupo seleccionado de metiloxi, etiloxi, isopropoxi, n-propiloxi, t-butiloxi, 1-metiletiloxi (isopropiloxi), n-butiloxi, n-pentiloxi, 1,1-dimetiletiloxi (t-butiloxi),



el anillo

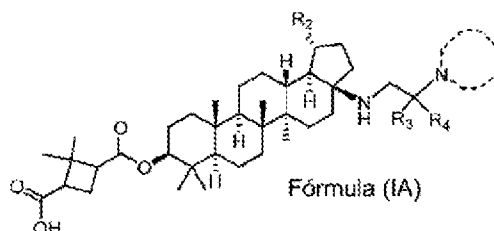


es



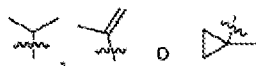
y R_a es hidrógeno, o alquilo C₁-C₆, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

2. El compuesto según la reivindicación 1, que es un compuesto de la fórmula (IA):



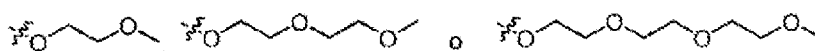
en donde,

R₂ es

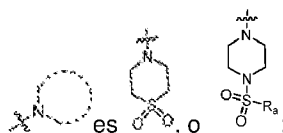


R₃ es hidrógeno;

R₄ se selecciona de alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o -C(O)OR_a; en donde el alquilo C₁-C₆ es etilo y el sustituyente opcional se selecciona de halo, hidroxí, alcoxi o alcoxiOC(O)CH₂; en donde "alcoxi" se refiere a una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada con oxígeno radical que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene saturación o insaturación, que tiene de uno a ocho átomos de carbono, y que se une a través de un átomo de oxígeno al resto de la molécula mediante un único enlace; y uno de los átomos de hidrógeno en el grupo alcoxi puede sustituirse adicionalmente por uno o más grupos alcoxi para aumentar adicionalmente la longitud de la cadena alcoxi con un grupo seleccionado de metiloxi, etiloxi, isopropoxi, n-propiloxi, t-butiloxi, 1-metiletiloxi (isopropiloxi), n-butiloxi, n-pentiloxi, 1,1-dimetiletiloxi (t-butiloxi),

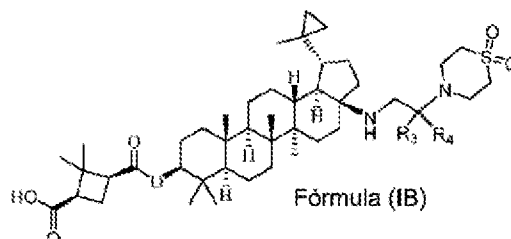


el anillo



y R_a es hidrógeno, o alquilo C₁-C₆ o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

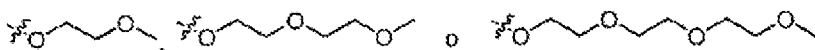
3. El compuesto según la reivindicación 1, que es un compuesto de la fórmula (IB):



en donde,

R₃ es hidrógeno;

R₄ se selecciona de alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o -C(O)OR_a; en donde el alquilo C₁-C₆ es etilo y el sustituyente opcional se selecciona de halo, hidroxí, alcoxi o alcoxiOC(O)CH₂; en donde "alcoxi" se refiere a una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada con oxígeno radical que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene saturación o insaturación, que tiene de uno a ocho átomos de carbono, y que se une a través de un átomo de oxígeno al resto de la molécula mediante un único enlace; y uno de los átomos de hidrógeno en el grupo alcoxi puede sustituirse adicionalmente por uno o más grupos alcoxi para aumentar adicionalmente la longitud de la cadena alcoxi con un grupo seleccionado de metiloxi, etiloxi, isopropoxi, n-propiloxi, t-butiloxi, 1-metiletiloxi (isopropiloxi), n-butiloxi, n-pentiloxi, 1,1-dimetiletiloxi (t-butiloxi),



y R_a es hidrógeno, o alquilo C₁-C₆, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

4. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

ácido (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)-3-hidroxi-butil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,

- ácido (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3S)-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)-3-fluorobutil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-di metilcyclobutano-1-carboxílico,
- 5 ácido (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2S,3S)-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)-3-hidroxibutil)amino)-5a,5b,8,8,11a-penta metil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 10 ácido (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-3-hidroxi-2-(4-(isopropilsulfonyl)piperazin-1-il)butil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi) carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 15 ácido (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)-3-hidroxibutil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 20 ácido (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-carboxi-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 25 ácido (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)-3-(2-(2-metoxietoxi)acetoxi)butil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 30 ácido (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((12R,13R)-13-(1,1-dioxidotiomorfolino)-12-metil-2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-il)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(1-metilciclopropil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 35 ácido (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)-3-(2-(2-metoxietoxi)acetoxi)butil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- 40 ácido 4-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)-3-hidroxibutil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico,
- ácido (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((15R,16R)-16-(1,1-dioxidotiomorfolino)-15-metil-13-oxo-2,5,8,11,14-pentaoxaheptadecan-17-il)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico,
- y ácido (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((12R,13R)-13-(1,1-dioxidotiomorfolino)-12-metil-2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-il)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)carbonil)-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.
5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 45 6. La composición farmacéutica según la reivindicación 5, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable es un portador o diluyente.
7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 5-6, para usar en un método para prevenir, mejorar o tratar una enfermedad, trastorno, o
- 50 síndrome mediado por virus.
8. Un compuesto o composición para usar según la reivindicación 7, en donde la enfermedad, trastorno o síndrome mediado por virus es infección por VIH, infección por VHB, infección por VHC, una infección retroviral relacionada genéticamente con el SIDA, trastornos respiratorios (incluidos el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), enfermedad inflamatoria, o una combinación de estos.
- 55 9. Un compuesto o composición para usar según la reivindicación 7, en donde dicho método es un método para tratar la infección por VIH.