Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-117726- -00000-0000
Fecha: 2014-05-30 16:51:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 45

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"DERIVADOS DE BETULINA"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07C 69/753**

71. SOLICITANTE **GLAXOSMITHKLINE LLC**

DOMICILIO PHILADELPHIA, ESTADO DE PENNSYLVANIA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 30 MAY 2014

(FORMA P 10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-117726- -00000-0000
Fecha: 2014-05-30 16:51:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 45

ción

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☐ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☒ Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	PCT/US2012/069637	Fecha	14/12/12
Publicación Internacional No.	WO 2013/090664 A1	Fecha	20/06/13

3 (54) TÍTULO DE LA INVENCIÓN:

"DERIVADOS DE BETULINA"

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP

C07C 69/753

5 (71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
4.	GLAXOSMITHKLINE LLC			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN	5 Crescent Drive, Philadelphia, PA 19112, Estados Unidos de América.	No. TELÉFONO	3264270
CIUDAD	Philadelphia	E-MAIL	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
DEPARTAMENTO/ESTADO	Pennsylvania	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	Estado de Delaware, Estados Unidos de América.
PAÍS DE RESIDENCIA	Estados Unidos de América		

7 (72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1.	HATCHER	Mark Andrew	Estados Unidos de América
2.	JOHNS	Brian Alvin	Estados Unidos de América
3.	MARTIN	Michael Tolar	Estados Unidos de América
4.	TABET	Elie Amine	Estados Unidos de América
5.	TANG	Jun	China

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

8 DATOS INVENTOR (ES)

PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
Estados Unidos de América	North Carolina	Research Triangle Park	c/o GlaxoSmithKline Global Patents, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709, Estados Unidos de América.

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 (74) ☒ **REPRESENTANTE** ☒ **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLOREDA RICAURTE	ALICIA	C.C 39.690.713 T.P .53.215

DIRECCIÓN	Calle 72 No 5-83 Piso 5to	No. TELÉFONO	3264270
CIUDAD	Bogotá	E-MAIL	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
PAÍS	Colombia	No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA	

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
	1. Estados Unidos de América	US	61/576,448	11/12/16

11 DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12 DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13 REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas	Universidades públicas o privadas	Entidades sin ánimo de lucro
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar

14 AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

14 COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO **N°** 14-0012368 **Fecha** 03-02-2014

15 FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante

C.C. 39.690.713 T.P.53.215 Apoderado

16 ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD

Documentación Técnica

Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción — N° de folios: 455
2. ☒ Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 130
3. ☒ Dibujos y/o figuras — N° folios: 5
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☒ Arte final 12 x 12.
8. ☒ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☒ Poderes, si fuera el caso.
10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.
14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

VER ANEXO CD

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia: 2020	Fecha: 14 (AAAA) 5 (MM) 30 (DD)	Recorrido: 4
Tipo de Radicación:	Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐	
Radicador:		Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-117726	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	**Otro**
Item	***Soporte Documental***
7 X	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:
El cd anexo contiene 14 archivos en formato PDF/TIFF, en el Folio 3, los cuales fueron procesados correctamente.

A. [signature]

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0012368

Bogotá D.C., Febrero 03 de 2014 - 16:44:35

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	999999999	12365	03/02/2014		344.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133687	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133688	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133689	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133690	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133691	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133692	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133693	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133694	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133695	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133696	24/12/2013		505.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	515.000.00	515.000.00
				$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-117726- -00000-0000

Fecha: 2014-05-30 16:51:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 45

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-117726- -00000-0000

Fecha: 2014-05-30 16:51:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: #5

5

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

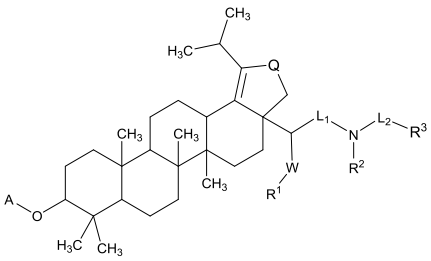
- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

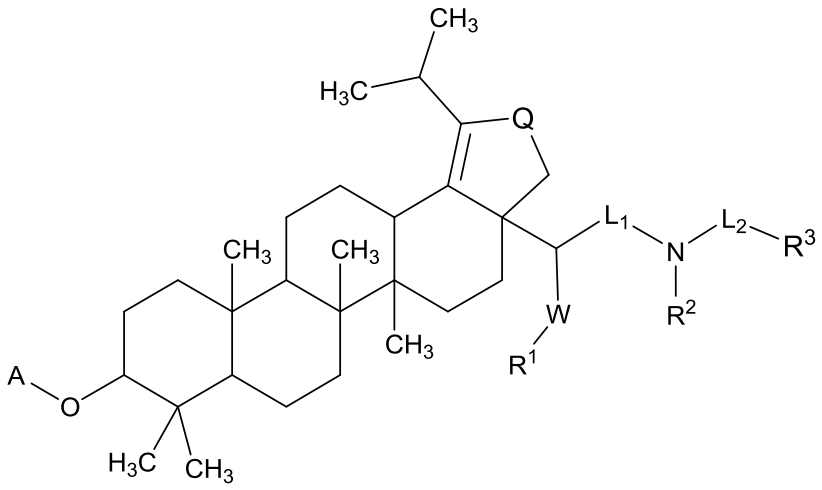
ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

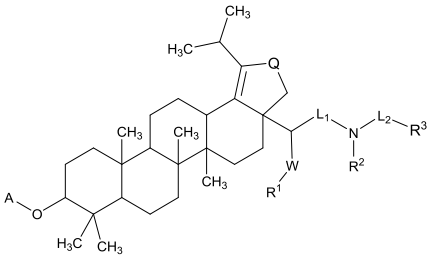
Completa ☐ Incompleta ☐



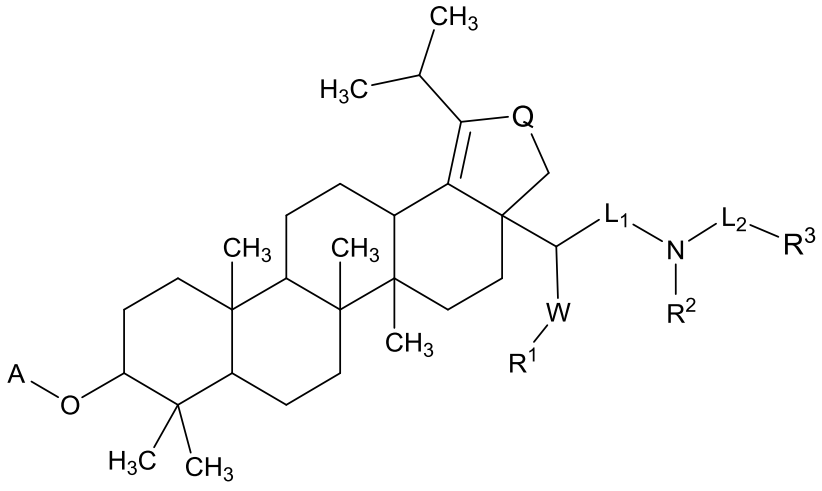
(I)



(I)



(I)



(I)

MODIFICACIONES AL CAPITULO DESCRIPTIVO PRESENTADO EN FASE INTERNACIONAL

(INDICADAS EN EL REPORTE PRELIMINAR SOBRE PATENTABILIDAD)

Atentamente me permito informar a ese Despacho que el Capítulo Descriptivo tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional fue modificado en dicha instancia bajo el Reporte Preliminar Internacional sobre Patentabilidad.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

DERIVADOS DE BETULINA

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos, a composiciones farmacéuticas, y a métodos de uso de los mismos, para (i) inhibir la replicación de VIH en un sujeto infectado con VIH, o (ii) tratar a un sujeto infectado con VIH, mediante la administración de estos compuestos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) conduce a contraer la enfermedad de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El número de casos de VIH continúa elevándose, y actualmente más de veinticinco millones de personas en todo el mundo padecen del virus. En la actualidad, la supresión a largo plazo de la réplica viral con fármacos anti-retrovirales es la única opción para el tratamiento de la infección por VIH-1. En realidad, la U.S. Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos) ha aprobado veinticinco fármacos de seis clases diferentes de inhibidores, los cuales se ha demostrado que aumentan mucho la sobrevivencia y la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, todavía se requieren terapias adicionales, debido a las interacciones indeseables de fármaco-fármaco; a las interacciones de fármaco-alimento; a la no adherencia a la terapia; y a la resistencia al fármaco debido a la mutación del objetivo enzimático.

Actualmente, casi todos los pacientes positivos para VIH se tratan con regímenes terapéuticos de combinaciones de fármacos anti-retrovirales denominadas como terapia anti-retroviral altamente activa (“HAART”). Sin embargo, las terapias anti-retrovirales altamente activas (HAART) con frecuencia son complejas debido a que se debe administrar a menudo una combinación de diferentes fármacos diariamente al paciente para evitar el rápido surgimiento de variantes de VIH-1 resistentes a fármacos. A pesar del impacto positivo de la terapia anti-retroviral altamente activa (HAART) en la sobrevivencia del paciente, todavía se puede presentar la resistencia a los fármacos. El

surgimiento de aislados de VIH-1 resistente a múltiples fármacos tiene serias consecuencias clínicas y se debe suprimir con un nuevo régimen de fármacos, conocido como tratamiento de rescate.

Los lineamientos actuales recomiendan que el tratamiento de rescate incluya cuando menos dos, y de preferencia tres, fármacos completamente activos. Típicamente, las terapias de primera línea combinan de tres a cuatro fármacos que se dirigen a las enzimas virales de transcriptasa inversa y proteasa. Una opción para el tratamiento de rescate es administrar diferentes combinaciones de fármacos a partir de la misma clase mecánica, que sigan siendo activos contra los aislados resistentes. Sin embargo, Las opciones para este planteamiento con frecuencia son limitadas, debido a que las mutaciones resistentes con frecuencia confieren una amplia resistencia cruzada a diferentes fármacos de la misma clase. Recientemente han llegado a estar disponibles estrategias terapéuticas alternativas con el desarrollo de los inhibidores de fusión, de entrada, y de integrasa. Sin embargo, ya se ha reportado la resistencia a todas estas tres nuevas clases de fármacos tanto en el laboratorio como en los pacientes. Por consiguiente, el tratamiento de éxito sostenido de los pacientes infectados por VIH-1, con los fármacos anti-retrovirales, requerirá del desarrollo continuo de nuevos y mejores fármacos con nuevos objetivos y mecanismos de acción.

En la actualidad, la supresión a largo plazo de la replicación viral con fármacos anti-retrovirales es la única opción para el tratamiento de la infección por VIH-1. Hasta la fecha, se ha demostrado que un número de fármacos aprobados aumentan mucho la sobrevivencia de los pacientes. Sin embargo, los regímenes terapéuticos conocidos como una terapia anti-retroviral altamente activa (HAART) con frecuencia son complejos debido a que se debe administrar una combinación de diferentes fármacos al paciente para evitar el surgimiento rápido de variantes de VIH-1 resistentes al fármaco. A pesar del impacto positivo de la terapia anti-retroviral altamente activa (HAART) sobre la supervivencia de los pacientes, todavía se puede presentar la resistencia a los fármacos.

El precursor de poliproteína Gag de VIH (Pr55Gag), el cual está compuesto de

cuatro dominios de proteína – matriz (MA), capsida (CA), nucleocapsida (NC), y p6 – y dos péptidos espaciadores, SP1 y SP2, representa un nuevo objetivo terapéutico. Aunque la disociación de la poliproteína Gag tiene una función central en el progreso de la producción de partículas virales infecciosas, hasta la fecha, no se ha aprobado ningún fármaco anti-retroviral para este mecanismo.

En la mayoría de los tipos de células, el ensamble se presenta en la membrana de plasma, y el dominio MA de Gag media el enlace a la membrana. El ensamble se completa mediante la brotación de la partícula inmadura a partir de la célula. De una manera concomitante con la liberación de la partícula, la PR viralmente codificada disocia el Gag en los cuatro dominios de la proteína madura, MA, CA, NC y p6, y los dos péptidos espaciadores, SP1 y SP2. Gag-Pol también es disociado por PR, liberando las enzimas virales PR, RT e IN. El procesamiento proteolítico de Gag induce una reconfiguración morfológica dentro de la partícula, conocida como maduración. La maduración convierte a la partícula inmadura en forma de dona hasta el virión maduro, el cual contiene un núcleo cónico condensado compuesto de una cubierta de CA que rodea al genoma de ARN viral en un complejo con NC y las enzimas virales RT e IN. La maduración prepara al virus para la infección de una nueva célula y es absolutamente esencial para la infectividad de la partícula.

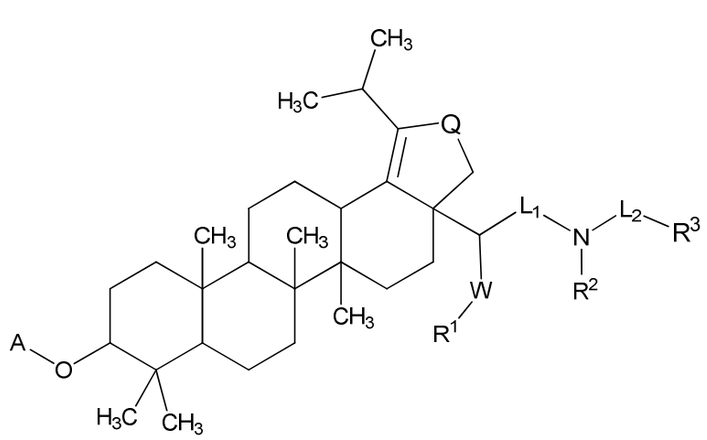
Bevirimat (PA-457) es un inhibidor de maduración que inhibe el paso final en el procesamiento de Gag, la conversión de capsida-SP1 (p25) hasta capsida, la cual es requerida para la formación de las partículas virales infecciosas. El Bevirimat tiene actividad contra el VIH resistente a ART y de tipo silvestre, y ha demostrado sinergismo con los anti-retrovirales de todas clases. El Bevirimat redujo la carga viral de VIH por una media de 1.3 $\log_{10}$/mililitro en los pacientes que alcanzaron niveles de artesa de >= 20 microgramos/mililitro y que no tenían ninguno de los polimorfismos de Gag clave de la línea base en Q369, V370 ó T371. Sin embargo, los usuarios de Bevirimat con polimorfismos de Gag en Q369, V370 ó T371 demostraron reducciones de carga significativamente más bajas que los pacientes sin polimorfismos de Gag en estos sitios.

Otros ejemplos de inhibidores de maduración se pueden encontrar en la Solicitud de Patente del TCP Número WO2011/100308, "*Derivatives of Betulin*"; la Solicitud de Patente del TCP Número PCT/US2012/024288, "*Novel Anti-HIV Compounds and Methods of Use Thereof*"; la Solicitud de Patente del TCP China Número PCT/CN2011/001302, "Carbonyl Derivatives of *Betulin*"; la Solicitud de Patente del TCP China Número PCT/CN2011/001303, "*Methylene Derivatives of Betulin*"; las Solicitudes de Patente del TCP Chinas Números PCT/CN2011/002105 y PCT/CN2011/002159, "*Propenoate Derivatives of Betulin*". Los inhibidores de maduración de la técnica anterior dejan huecos abiertos en las áreas de cobertura de polimorfismo, en donde es extremadamente importante la potencia contra una amplia gama de secuencias de gag clínicamente relevantes, junto con la potencia global, incluyendo la actividad antiviral ajustada a la proteína clínicamente relevante que será requerida para una robusta eficacia de los ensayos de durabilidad a largo plazo. Hasta la fecha, ningún inhibidor de maduración ha alcanzado un equilibrio óptimo de estas propiedades.

Por consiguiente, sería un avance en la materia descubrir compuestos alternativos que tengan un equilibrio efectivo de las propiedades anteriormente mencionadas para la prevención y/o el tratamiento de las infecciones por VIH.

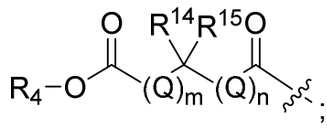
BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula I:



(I)

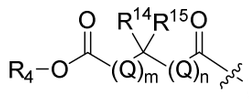
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A es  ;

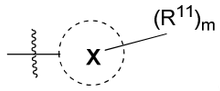
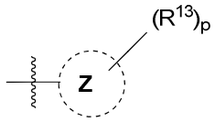
L_1 y L_2 se seleccionan independientemente a partir de un enlace o $[C(R^6R^{6'})]_q$;

cada Q se selecciona independientemente a partir de $–CH_2–$ o –C(=O) –;

W se selecciona a partir de un enlace u O;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 12 átomos de carbono), $-C(O)R^5$, $-CH_2$-O-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), 2-tetrahidro-2H-pirano, y  ;

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 12 átomos de carbono), -alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-OR^4, -alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-O-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-C(O)R^5$, $-(CH_2)_rNR^7R^8$, y $–(CH_2)_rN^+(R^4)_3$, en donde, cuando W es O, R^1 y R^2 se pueden tomar opcionalmente junto con los O y N con los que están respectivamente unidos, para formar un anillo de heterociclilo de 4 a 8 miembros, en donde el anillo de heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11};

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 12 átomos de carbono), $-NR^1R^2$, $-OR^5$,  ,  , y  , en donde:

X es un arilo (de 5 a 14 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico,

Y se selecciona a partir de un heterociclo (de 2 a 9 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico o un heteroarilo (de 2 a 9 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico, cada uno teniendo de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de S, N u

O, y

Z es un cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico;

R^2 y R^3 se pueden tomar opcionalmente junto con el nitrógeno y L_2 con los que están respectivamente unidos, para formar un anillo de heterociclilo de 4 a 8 miembros, en donde el anillo de heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11};

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^3$, $-(CH_2)_rNR^7R^8$, y $-(CH_2)_rOR^7$.

R^6 y $R^{6'}$ se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), halo-alquilo, -Y, $-(CH_2)_rNR^7R^8$, -C(O)OH, y $-C(O)NH_2$, en donde los grupos R^6 y $R^{6'}$ se pueden tomar opcionalmente junto con el átomo de carbono con el que están unidos, para formar un anillo de cicloalquilo de 3 a 8 miembros, y en donde el anillo de cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11};

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), -Q-aril-$(R^4)_n$, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(O)CH_3$, en donde R^7 y R^8 se pueden tomar opcionalmente junto con el nitrógeno con el que están unidos, para formar un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 4 a 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de $–NR^5$-, -O-, -S-, -S(O)-, o $-SO_2$-, en donde el anillo de heterociclilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11};

R^9 es halógeno;

R^{10} es $–N(R^{16})_2$;

R^{11}, R^{12}, y R^{13} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en oxo, hidroxilo, halógeno, alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^6(R^9)_q$, $-OR^6(R^9)_q$,

nitro, $–SO_2R^6$, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-C(O)R^{10}$, $-R^4YR^6$, $-CO(O)R^4$, y $-CO(O)R^5$, en donde cualesquiera dos grupos R^{11}, R^{12} ó R^{13} se pueden unir opcionalmente para formar un anillo de cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros, en donde el anillo de heterociclilo o heteroarilo puede contener de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de $–NR^5-$, -O-, -S-, -S(O)-, o $-SO_2-$, y en donde el anillo de cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{16};

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-[C(R^6)_2]_r-$, $-O[C(R^6)_2]_r-$, oxo, hidroxilo, halógeno, $-C(O)R^7$, $-R^{10}$, y $-CO(O)R^2$, en donde R^{14} y R^{15} se pueden tomar opcionalmente junto con el átomo de carbono con el que están unidos, para formar un anillo de cicloalquilo de 3 a 8 miembros o un anillo de heterociclilo de 4 a 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de $–NR^5-$, -O-, -S-, -S(O)-, o $-SO_2-$, en donde el anillo de cicloalquilo o el anillo de heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{16};

R^{16} se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, oxo, hidroxilo, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), $-R^6(R^9)_q$, $-OR^6(R^9)_q$, $-N(R^4)_2$, $-(CH_2)_r$-heterociclo, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-R^5(R^9)_q$, $-OR^5(R^9)_q$, nitro, $–SO_2R^6$, $-C(O)R^{10}$, y $-CO(O)R^4$;

m y n son independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4;

p es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4; y

r y q son independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, la cual comprende: a) el compuesto de la fórmula I o de la fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un tercer aspecto, la presente invención es un método para el tratamiento de una infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el cual comprende administrar a un sujeto que padezca de la misma, un compuesto de la fórmula I o de la fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de sujetos con una infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), o para el tratamiento de sujetos en riesgo de estar adquiriendo una infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra una gráfica de barras que representa una comparación entre el Bevirimat y el compuesto 51, de su capacidad relativa para inhibir la actividad de transcriptasa inversa del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) a través de un amplio panel de aislados de VIH-1.

La Figura 2 muestra una gráfica de barras que representa una comparación entre el compuesto 51 y el compuesto C, de su capacidad relativa para inhibir la actividad de transcriptasa inversa del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) a través de un amplio panel de aislados de VIH-1.

La Figura 3 muestra una gráfica de líneas que representa una extrapolación de los valores IC_{50} normalizados al Bevirimat hasta suero humano al 100 por ciento.

La Figura 4 muestra una gráfica de líneas que representa una extrapolación de los valores IC_{50} normalizados al compuesto B hasta suero humano al 100 por ciento.

La Figura 5 muestra una gráfica de líneas que representa una extrapolación de los valores IC_{50} normalizados al compuesto 51 hasta huero humano al 100 por ciento.

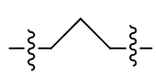
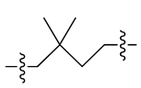
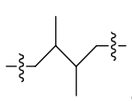
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES REPRESENTATIVAS

A través de toda esta solicitud, se hacen referencias a diferentes modalidades en relación con los compuestos, las composiciones, y los métodos. Las diferentes modalidades descritas pretenden proporcionar una variedad de ejemplos ilustrativos y no deben interpretarse como descripciones de especies alternativas. Más bien, se debe

observar que las descripciones de las diferentes modalidades proporcionadas en la presente, pueden tener un alcance traslapado. Las modalidades discutidas en la presente son meramente ilustrativas y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

Se debe entender que la terminología utilizada en la presente es para el propósito de describir las modalidades particulares solamente y no pretende limitar el alcance de la presente invención. En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, se hará referencia a un número de términos que serán definidos para tener los siguientes significados.

Como se utiliza en la presente, a menos que se especifique de otra manera, "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbilo alifático saturado monovalente que tiene de 1 a 14 átomos de carbono y, en algunas modalidades, de 1 a 6 átomos de carbono. “Alquilo(C_x-C_y)” se refiere a los grupos alquilo que tienen de x a y átomos de carbono. El término “alquilo” incluye, a manera de ejemplo, los grupos hidrocarbilo lineales y ramificados, tales como metilo (CH_3-), etilo (CH_3CH_2-), propilo normal ($CH_3CH_2CH_2$-), isopropilo ((CH_3)$_2$ CH-), butilo normal ($CH_3CH_2CH_2CH_2$-), isobutilo ((CH_3)$_2$$CHCH_2$-), butilo secundario (($CH_3$)-($CH_3CH_2$)CH-), butilo terciario ((CH_3)$_3$C-), pentilo normal ($CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2$-), y neopentilo ((CH_3)$_3$$CCH_2$-).

“Alquileno” se refiere a los grupos hidrocarbilo alifáticos saturados divalentes que tienen de 1 a 10 átomos de carbono y, en algunas modalidades, de 1 a 6 átomos de carbono. “Alquileno(C_u-C_v)” se refiere a los grupos alquileno que tienen de u a v átomos de carbono. Los grupos alquileno incluyen los grupos hidrocarbilo de cadena ramificada y recta. Por ejemplo, “alquileno (C_1-C_6)” pretende incluir metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, dimetil-etileno, pentileno, etcétera. Como tal, el término “propileno” se podría ejemplificar mediante la siguiente estructura:  . De la misma manera, el término “dimetil-butileno” se podría ejemplificar mediante cualquiera de las siguientes tres estructuras o más:  , p, o  . Adicionalmente, el término “alquileno (de 1 a 6 átomos de carbono)” pretende incluir los grupos hidrocarbilo de cadena ramificada,

tales como ciclopropil-metileno, que se podría ejemplificar mediante la siguiente estructura:  .

“Alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarbilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, y en algunas modalidades de 2 a 6 átomos de carbono, o de 2 a 4 átomos de carbono, y que tiene cuando menos 1 sitio de insaturación de vinilo (>C=C<). Por ejemplo, alquenilo(C_x-C_y) se refiere a los grupos alquenilo que tienen de x a y átomos de carbono, y pretende incluir, por ejemplo, etenilo, propenilo, isopropileno, 1,3-butadienilo, y similares.

“Alquinilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente lineal o un radical de hidrocarburo monovalente ramificado que contiene cuando menos un triple enlace. El término “alquinilo" también pretende incluir los grupos hidrocarbilo que tienen un triple enlace y un doble enlace. Por ejemplo, alquinilo (de 2 a 6 átomos de carbono) pretende incluir etinilo, propinilo, y similares.

"Alcoxilo" se refiere al grupo -O-alquilo, en donde alquilo se define en la presente. Alcoxilo incluye, a manera de ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo normal, isopropoxilo, butoxilo normal, butoxilo terciario, butoxilo secundario, y pentoxilo normal.

“Acilo” se refiere a los grupos H-C(O)-, alquil-C(O)-, alquenil-C(O)-, alquinil-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, aril-C(O)-, heteroaril-C(O)-, y heterocíclico-C(O)-. Acilo incluye el grupo “acetilo" $CH_3C(O)$-.

“Acil-amino” se refiere a los grupos -NR^{20}C(O)alquilo, -NR^{20}C(O)-cicloalquilo, -NR^{20}C(O)alquenilo, -NR^{20}C(O)alquinilo, -NR^{20}C(O)arilo, -NR^{20}C(O)heteroarilo, y -NR^{20}C(O)heterocíclico, en donde R^{20} es hidrógeno o alquilo.

“Aciloxilo" se refiere a los grupos alquil-C(O)O-, alquenil-C(O)O-, alquinil-C(O)O-, aril-C(O)O-, cicloalquil-C(O)O-, heteroaril-C(O)O-, y heterocíclico-C(O)O-.

“Amino” se refiere al grupo -$NR^{21}R^{22}$, en donde R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocíclico, -SO_2-alquilo, -SO_2-alquenilo, -SO_2-cicloalquilo, -SO_2-arilo, -SO_2-

heteroarilo, y -SO_2-heterocíclico, y en donde R^{21} y R^{22} se unen opcionalmente junto con el nitrógeno enlazado a los mismos, para formar un grupo heterocíclico. Cuando R^{21} es hidrógeno y R^{22} es alquilo, el grupo amino es algunas veces referido en la presente como alquil-amino. Cuando R^{21} y R^{22} son alquilo, el grupo amino es algunas veces referido en la presente como dialquil-amino. Cuando se hace referencia a un mono-amino sustituido, esto significa que cualquiera de R^{21} o R^{22} es hidrógeno, pero no ambos. Cuando se hace referencia a un diamino sustituido, esto significa que ninguno de R^{21} ni R^{22} son hidrógeno.

“Hidroxi-amino” se refiere al grupo -NHOH.

“Alcoxi-amino” se refiere al grupo -NHO-alquilo, en donde alquilo se define en la presente.

“Amino-carbonilo" se refiere al grupo -C(O)$NR^{26}R^{27}$, en donde R^{26} y R^{27} se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, alcoxilo, amino, y acil-amino, y en donde R^{26} y R^{27} se unen opcionalmente junto con el nitrógeno enlazado a los mismos, para formar un grupo heterocíclico.

“Arilo" se refiere a un grupo aromático de 6 a 14 átomos de carbono, y ningún heteroátomo del anillo, y que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (fusionados) (por ejemplo, naftilo o antrilo). Para los sistemas de múltiples anillos, incluyendo los sistemas de anillos fusionados, puenteados, y espiro, que tienen anillos aromáticos y no aromáticos, que no tienen heteroátomos del anillo, el término “Arilo" o "Ar” se aplica cuando el punto de unión está en un átomo de carbono aromático (por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilo es un grupo arilo, debido a que su punto de unión está en la posición 2 del anillo de fenilo aromático).

“AUC” se refiere al área debajo de la gráfica de la concentración del fármaco en plasma (no el logaritmo de la concentración) contra el tiempo después de la administración del fármaco.

“EC_{50}” se refiere a la concentración de un fármaco que da la respuesta media-máxima.

"IC_{50}" se refiere a la concentración inhibidora media-máxima de un fármaco. Algunas veces, también se convierte hasta la escala de pIC_{50} (-log IC_{50}), en donde los valores más altos indican una potencia exponencialmente mayor.

"Clado" se refiere a una construcción hipotética basada en los datos experimentales. Los clados se encuentran utilizando múltiples (algunas veces cientos de) rasgos a partir de un número de especies (o muestras), y analizándolos estadísticamente para encontrar el árbol filogenético más probable para el grupo.

"Ciano" o "nitrilo" se refiere al grupo -CN.

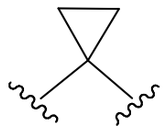
"Cicloalquilo" se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 14 átomos de carbono, y ningún heteroátomo del anillo, y que tiene un solo anillo o múltiples anillos, incluyendo los sistemas de anillos fusionados, puenteados, y espiro. Para los sistemas de múltiples anillos que tienen anillos aromáticos y no aromáticos, que no tienen heteroátomos del anillo, el término "cicloalquilo" se aplica cuando el punto de unión está en un átomo de carbono no aromático (por ejemplo, 5,6,7,8,-tetrahidro-naftalen-5-ilo). El término "Cicloalquilo" incluye los grupos cicloalquenilo, tales como ciclohexenilo. Los ejemplos de los grupos cicloalquilo incluyen, por ejemplo, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclo-octilo, ciclopentenilo, y ciclohexenilo. Los ejemplos de los grupos cicloalquilo que incluyen sistemas de múltiples anillos de bicicloalquilo son biciclohexilo, biciclopentilo, biciclo-octilo, y similares. A continuación se ejemplifican y se nombran dos de estas estructuras de múltiples anillos de bicicloalquilo:

 biciclohexilo, y  biciclohexilo.

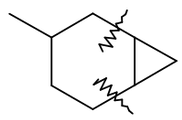
"Cicloalquilo(C_u-C_v)" se refiere a los grupos cicloalquilo que tienen de u a v átomos de carbono.

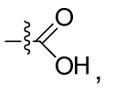
"Espiro-cicloalquilo" se refiere a un sustituyente cíclico de 3 a 10 miembros formado mediante el reemplazo de dos átomos de hidrógeno en un átomo de carbono común en una estructura de anillo cíclico o en un grupo alquileno que tiene de 2 a 9 átomos de carbono, como se ejemplifica mediante la siguiente estructura: en donde el grupo

mostrado aquí unido a los enlaces marcados con líneas onduladas, está sustituido con un grupo espiro-cicloalquilo:



“Cicloalquilo fusionado” se refiere a un sustituyente cíclico de 3 a 10 miembros formado mediante el reemplazo de dos átomos de hidrógeno en diferentes átomos de carbono en una estructura de anillo de cicloalquilo, como se ejemplifica mediante la siguiente estructura, en donde el grupo cicloalquilo mostrado aquí contiene los enlaces marcados con líneas onduladas, que están enlazados a los átomos de carbono que están sustituidos con un grupo cicloalquilo fusionado:



“Carboxi" o "carboxilo” se refiere de una manera intercambiable a los grupos  ,  , -C(O)O, o $–CO_2$.

“Halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo.

“Halo-alquilo” se refiere a la sustitución de un grupo alquilo con 1 a 3 grupos halógeno (por ejemplo, bifluoro-metilo, o trifluoro-metilo).

“Halo-alcoxilo" se refiere a la sustitución de los grupos alcoxilo con 1 a 5 (por ejemplo, cuando el grupo alcoxilo tiene cuando menos 2 átomos de carbono), o en algunas modalidades, de 1 a 3 grupos halógeno (por ejemplo, trifluoro-metoxilo).

“Ensayo de Cambio de Proteína de Suero Humano” se refiere a un ensayo de VIH utilizando un Reportero de Luciferasa para determinar el porcentaje de inhibición - pIC_{50}. El ensayo de VIH hace uso de un sistema de co-cultivo de dos células. En este ensayo, se co-cultivan una línea celular infectada J4HxB2 y una línea celular indicadora HOS (delta LTR + luciferasa) en la presencia y en ausencia del compuesto. El ensayo se diseña para encontrar los inhibidores que prevengan la infección de las células HOS por

la línea celular J4HxB2. El ensayo puede detectar los inhibidores de cualquier etapa del ciclo de infección por VIH.

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

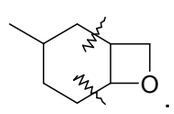
"Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático de 1 a 14 átomos de carbono, y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados a partir de oxígeno, nitrógeno, y azufre, e incluye los sistemas de un solo anillo (por ejemplo, imidazolilo), y de múltiples anillos (por ejemplo, bencimidazol-2-ilo y bencimidazol-6-ilo). Para los sistemas de múltiples anillos, incluyendo los sistemas de anillos fusionados, puenteados, y espiro que tienen anillos aromáticos y no aromáticos, el término "heteroarilo" se aplica si hay cuando menos un heteroátomo del anillo y el punto de unión está en un átomo de un anillo aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-ilo y 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilo). En algunas modalidades, los átomos de nitrógeno y/o de azufre del anillo del grupo heteroarilo son opcionalmente oxidados para proporcionar las fracciones de N-óxido (N→O), sulfinilo, o sulfonilo. Más específicamente, el término heteroarilo incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, imidazolilo, imidazolinilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, purinilo, ftalazilo, naftil-piridilo, benzo-furanilo, tetrahidro-benzo-furanilo, isobenzo-furanilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, dihidro-indolilo, indazolilo, indolinilo, benzoxazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinolizilo, quinazolilo, quinoxalilo, tetrahidro-quinolinilo, isoquinolilo, quinazolinonilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzotienilo, benzopiridazinilo, pteridinilo, carbazolilo, carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, y ftalimidilo.

"Heterocíclico" o "heterociclo" o "hetero-cicloalquilo" o "heterociclilo" se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente saturado que tiene de 1 a 14 átomos de carbono, y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, azufre, fósforo u oxígeno, e incluye los sistemas de un solo anillo y de múltiples anillos, incluyendo los sistemas de anillos fusionados, puenteados, y espiro. Para los sistemas de múltiples anillos que tienen anillos aromáticos y/o no aromáticos, los términos "heterocíclico", "heterociclo", "hetero-

cicloalquilo", o "heterociclilo" se aplican cuando hay cuando menos un heteroátomo del anillo y el punto de unión está en un átomo de un anillo no aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-6-ilo, y decahidro-quinolin-6-ilo). En una modalidad, los átomos de nitrógeno, fósforo y/o azufre del grupo heterocíclico son opcionalmente oxidados para proporcionar las fracciones de N-óxido, óxido de fosfinano, sulfinilo, sulfonilo. Más específicamente, el heterociclilo incluye, pero no se limita a, tetrahidro-piranilo, piperidinilo, piperazinilo, 3-pirrolidinilo, 2-pirrolidon-1-ilo, morfolinilo, y pirrolidinilo. Un prefijo que indica el número de átomos de carbono (por ejemplo, C_3-C_{10}) se refiere al número total de átomos de carbono en la porción del grupo heterociclilo, excluyendo el número de heteroátomos.

Los ejemplos de los grupos heterociclo y heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, azetidina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, piridona, indolizina, isoindol, indol, dihidro-indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftil-piridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo-[b]-tiofeno, tiazol, tiazolidina, tiofeno, benzo-[b]-tiofeno, morfolina, tiomorfolina (también referida como tiamorfolina), piperidina, pirrolidina, y tetrahidro-furanilo.

"Heterocíclico fusionado" o "heterociclo fusionado" se refiere a un sustituyente cíclico de 3 a 10 miembros formado mediante el reemplazo de dos átomos de hidrógeno en diferentes átomos de carbono en una estructura de anillo de cicloalquilo, como se ejemplifica mediante la siguiente estructura, en donde el grupo cicloalquilo mostrado aquí contiene los enlaces marcados con líneas onduladas, que están enlazados a los átomos de carbono que están sustituidos con un grupo heterocíclico fusionado:

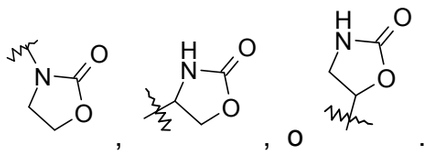


"Compuesto", "compuestos", "entidad química", y "entidades químicas", como se

utilizan en la presente, se refieren a un compuesto abarcado por las fórmulas genéricas que se dan a conocer en la presente, cualquier subgénero de esas fórmulas genéricas, y cualesquiera formas de los compuestos dentro de las fórmulas genéricas y subgenéricas, incluyendo los racematos, estereoisómeros, y tautómeros del compuesto o de los compuestos.

El término “heteroátomo” significa nitrógeno, oxígeno, o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno, tal como N(O) {N^+—O^-}, y de azufre, tal como S(O), y $S(O)_2$, y la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico.

“Oxazolidinona” se refiere a un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno como los heteroátomos, y también contiene dos átomos de carbono, y está sustituido en uno de los dos átomos de carbono por un grupo carbonilo, como se ejemplifica mediante cualquiera de las siguientes estructuras, en donde los grupos oxazolidinona mostrados aquí, están enlazados a una molécula progenitora, la cual está indicada por una línea ondulada en el enlace con la molécula progenitora:



“Oxo” se refiere a un grupo (=O).

“Polimorfismo” se refiere a cuando existen dos o más fenotipos claramente diferentes en la misma población de una especie, en donde se presenta más de una forma o morfo. Con el objeto de clasificarse como tales, los morfos ocupan el mismo hábitat al mismo tiempo, y pertenecen a una población panmíctica (una con un emparejamiento aleatorio).

“Enlace de proteína” se refiere al enlace de un fármaco a las proteínas del plasma sanguíneo, de las membranas del tejido, de los glóbulos rojos sanguíneos, y de otros componentes de la sangre.

“Cambio de proteína” se refiere a la determinación de un cambio de enlace

comparando los valores EC_{50} determinados en ausencia y en la presencia de suero humano.

“QVT” se refiere a los aminoácidos en las posiciones 369, 370, y 371, respectivamente, en el fragmento Sp1 de Gag de VIH-1.

“Racematos” se refiere a una mezcla de enantiómeros. En una modalidad de la invención, los compuestos de la fórmula I, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se enriquecen enantioméricamente con un enantiómero, en donde todos los átomos de carbono quirales referidos están en una configuración. En general, la referencia a un compuesto o sal enantioméricamente enriquecida, pretende indicar que el enantiómero especificado comprenderá más del 50 por ciento en peso del peso total de todos los enantiómeros del compuesto o de la sal.

"Solvato" o "solvatos” de un compuesto, se refiere a estos compuestos, como se definen anteriormente, que están enlazados a una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un solvente. Los solvatos de un compuesto incluyen los solvatos de todas las formas del compuesto. En ciertas modalidades, los solventes son volátiles, no tóxicos, y/o aceptables para su administración a seres humanos en cantidades de traza. Los solvatos adecuados incluyen agua.

“Estereoisómero" o "estereoisómeros” se refieren a los compuestos que difieren en la quiralidad de uno o más estereocentros. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diaestereómeros.

“Tautómero” se refiere a las formas alternas de un compuesto que difieren en la posición de un protón, tales como los tautómeros de enol-ceto y de imina-enamina, o las formas tautoméricas de los grupos heteroarilo que contienen un átomo del anillo unido tanto a una fracción -NH- del anillo, como a una fracción =N- del anillo, tales como pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles, y tetrazoles.

El término ‘atropisómero’ se refiere a un estereoisómero resultante de un eje de asimetría. Esto puede resultar a partir de la rotación restringida alrededor de un solo

enlace, en donde la barrera de rotación es suficientemente alta para permitir la diferenciación de las especies isoméricas, hasta e incluyendo el aislamiento completo de las especies de diaestereómeros o enantioméricas estables que no se interconviertan. Un experto en este campo reconocerá que, después de instalar un R^x no simétrico en el núcleo, es posible la formación de los atropisómeros. En adición, una vez qu8e se instala un segundo centro quiral en una molécula dada que contenga un atropisómero, los dos elementos quirales, tomados juntos, pueden crear las especies estereoquímicas diaestereoméricas y enantioméricas. Dependiendo de la sustitución alrededor del eje Cx, la interconversión entre los atropisómeros puede o no ser posible, y puede depender de la temperatura. En algunas instancias, los atropisómeros pueden interconvertirse rápidamente a temperatura ambiente, y pueden no resolverse bajo condiciones ambientales. Otras situaciones pueden permitir la resolución y el aislamiento, pero la interconversión puede presentarse durante un período de segundos hasta horas o incluso días o meses, de tal manera que la pureza óptica se degrada de una manera mensurable a través del tiempo. Todavía otras especies se pueden restringir completamente a partir de la interconversión bajo temperaturas ambientales y/o elevadas, de tal manera que sea posible la resolución y el aislamiento, y que proporcionen especies estables. Cuando se conocieron, los atropisómeros resueltos se nombraron utilizando la nomenclatura helicoidal. Para esta designación, solamente se consideran los dos ligandos de más alta prioridad enfrente y detrás del eje. Cuando el turno de prioridad desde el ligando frontal 1 hasta el ligando posterior 1 es en la dirección dextrógira, la configuración es *P*, si la dirección es levógira, entonces es *M*.

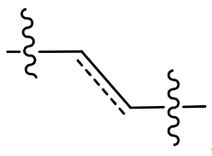
"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales farmacéuticamente aceptables derivadas a partir de una variedad de contra-iones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la materia, e incluyen, a manera de ejemplo solamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, y tetra-alquil-amonio, y cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, las sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, y oxalato. Las sales adecuadas incluyen

aquéllas descritas en P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Editores), Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use; 2002.

“Paciente" o "sujeto” se refiere a los mamíferos, e incluye a los mamíferos humanos y no humanos.

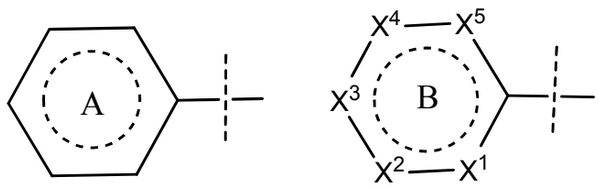
“Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad en un paciente se refiere a: 1) impedir que se presente la enfermedad en un paciente que esté predispuesto o que todavía no exhiba los síntomas de la enfermedad; 2) inhibir la enfermedad o detener su desarrollo; ó 3) mitigar o provocar la regresión de la enfermedad.

Siempre que se presenten líneas punteadas adyacentes a los enlaces individuales denotados por líneas sólidas, entonces la línea punteada representa un doble enlace opcional en esa posición. De la misma manera, siempre que aparezcan círculos punteados dentro de las estructuras de anillo denotadas por líneas sólidas o por círculos sólidos, entonces los círculos punteados representan de uno a tres dobles enlaces opcionales configurados de acuerdo con su valencia apropiada, tomando en cuenta si el anillo tiene sustituciones opcionales alrededor del anillo, como será conocido por un experto en la materia. Por ejemplo, La línea punteada en la siguiente estructura podría indicar ya sea un doble enlace en esa posición, o bien un enlace individual en esa posición:

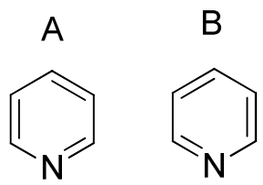


De una manera similar, el siguiente anillo A podría ser un anillo de ciclohexilo sin dobles enlaces, o también podría ser un anillo de fenilo que tenga tres dobles enlaces configurados en cualquier posición que todavía ilustren la valencia apropiada para un anillo de fenilo. De la misma manera, en el siguiente anillo B, cualquiera de X^1-X^5 se podría seleccionar a partir de: C, CH, o CH_2, N, o NH, y el círculo punteado significa que el anillo B podría ser un anillo de ciclohexilo o fenilo, o un heterociclo que contiene N sin dobles enlaces, o un heteroarilo que contiene N con uno a tres dobles enlaces

configurados en cualquier posición que todavía ilustren la valencia apropiada:



Cuando se dibujan compuestos específicos o fórmulas genéricas que tienen anillos aromáticos, tales como anillos de arilo o heteroarilo, entonces será entendido por un experto en este campo que la localización aromática particular de cualesquiera dobles enlaces, es una mezcla de posiciones equivalentes, incluso cuando se dibujen en diferentes localizaciones de compuesto a compuesto o de fórmula a fórmula. Por ejemplo, en los dos siguientes anillos de piridina (A y B), los dobles enlaces se dibujan en diferentes localizaciones; sin embargo, se sabe que son la misma estructura y compuesto:



La presente invención incluye compuestos, así como sus sales farmacéuticamente aceptables. De conformidad con lo anterior, se entiende que la palabra “o” en el contexto de “un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo” se refiere a cualquiera de: 1) un compuesto solo, o un compuesto y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (alternativos), o 2) un compuesto y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (en combinación).

A menos que se indique de otra manera, se llega a la nomenclatura de los sustituyentes que no se definan explícitamente en la presente, nombrando la porción terminal de la funcionalidad, seguida por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, el sustituyente de “aril-alquiloxi-carbonilo" se refiere al grupo (aril)-(alquil)-O-C(O)-. En un término tal como “-$C(R^x)_2$”, se debe entender que los dos grupos R^x pueden ser iguales, o pueden ser diferentes si R^x se define por tener más de una posible identidad. En adición, ciertos sustituyentes se dibujan como –R^xR^y, en donde el “-“

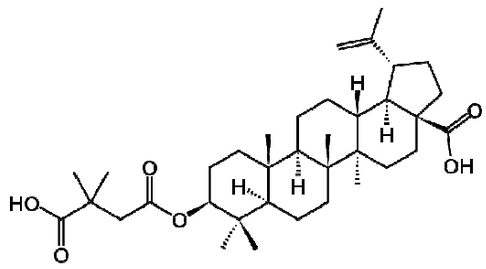
indica un enlace adyacente a la molécula progenitora, y R^y es la porción terminal de la funcionalidad. De una manera similar, se entiende que las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución impermisibles (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos flúor). Estos patrones de sustitución impermisibles son bien conocidos por el experto.

Como se menciona anteriormente, el Bevirimat es un fármaco contra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) todavía no aprobado, derivado a partir de un compuesto de tipo ácido betulínico, aislado primeramente a partir de *Syzygium claviflorum,* una hierba china. Se cree que inhibe el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) mediante un mecanismo novedoso, la denominada como inhibición de maduración. Como los inhibidores de proteasa, el Bevirimat y otros inhibidores de maduración interfieren con el procesamiento de la proteasa del precursor de poliproteína del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) recién traducido, denominado como gag. Gag es una proteína estructural esencial del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Gag experimenta una cadena de interacciones, tanto consigo mismo como con otros factores celulares y virales, para llevar a cabo el ensamble de las partículas virales infecciosas.

Sin embargo, los polimorfismos que se presentan naturalmente en el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) están presentes en algunos individuos infectados, disminuyendo, por consiguiente, la eficacia contra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) de algunas terapias actualmente consideradas. En realidad, los estudios han demostrado que la presencia de un número de polimorfismos de nucleótidos individuales en el sitio de disociación de la proteína espaciadora de Capsida/SP1 (CA/SP1) ha dado como resultado una resistencia clínica al Bevirimat en los pacientes con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). De la misma manera, también se sabe que las mutaciones en el motivo de glutamina-valina-treonina (QVT) del péptido SP1 provocan resistencia al Bevirimat en los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Las mutaciones en el motivo QVT del péptido SP1 son los predictores primordiales del fracaso para responder al Bevirimat, y se ha demostrado repetidamente

el efecto de estas mutaciones. Estos problemas eventualmente condujeron a cesar el desarrollo clínico del Bevirimat. Véase Knapp, D. y colaboradores, *J. Clin. Microbiol.* 49(1): 201-208 (2011).

Bevirimat:



Problemas Clínicos del Bevirimat:

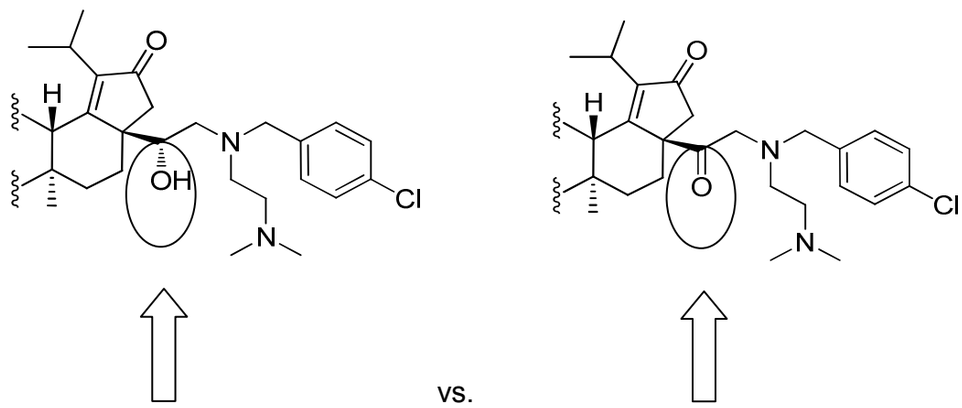
- Problemas de polimorfismo y potencia débil.
- EC_{50} de la cepa NL4-3 del ensayo antiviral de MT4 = 223 nM.
- EC_{50} de la cepa NL4-3 del ensayo antiviral de MT4 con polimorfismo mutante dirigido al sitio V370A = 6062 nM.
- Cambio de veces en el ensayo con 157 veces en suero humano. Véase la Tabla 6.
- C_{min} objetivo >20 microgramos/mililitro*.
- >40 por ciento de los pacientes del clado B tienen polimorfismos de QVT*.

* Véase McCallister y colaboradores, XVII International Drug Resistance Workshop, 10-14 de junio de 2008, Sitges, España. Póster de la Conferencia "*HIV-1 Gag Polymorphisms Determine Treatment Response to Bevirimat (PA-457)".*

Después de que se reportaron los problemas clínicos del VIH anteriores con el Bevirimat, se descubrieron varios nuevos compuestos inhibidores de maduración activos con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Por ejemplo, ciertos compuestos inhibidores de maduración (posteriormente en la presente, los compuestos "A", "B" y "C", como se muestran más adelante) se han descrito en la Solicitud Internacional del TCP Publicada Número WO2011/100308 y en la Solicitud Internacional del TCP con Número de Serie PCT/CN2011/001302. En adición, la presente solicitud también describe los

compuestos 51 y 56, entre otros, como se detalla a través de la misma. La presente solicitud describe compuestos que son novedosos sobre los compuestos descritos en la Solicitud Internacional del TCP Publicada Número WO2011/100308 y en la Solicitud Internacional del TCP con Número de Serie PCT/CN2011/ 001302. En adición, ciertos compuestos descritos en la presente muestran inesperadamente propiedades superiores sobre los compuestos (“A”, “B”, y “C”) descritos en la Solicitud Internacional del TCP Publicada Número WO2011/100308 y en la Solicitud Internacional del TCP con Número de Serie PCT/CN2011/ 001302.

Una diferencia entre los compuestos descritos en esas dos referencias y los compuestos de la presente solicitud, es que ambas de esas referencias tienen compuestos que requieren de un grupo carbonilo en una posición en donde, en su lugar, la presente solicitud describe compuestos que no pueden tener un carbonilo en la misma posición. A manera de ejemplo solamente, esta diferencia de con carbonilo contra sin carbonilo está enfatizada mediante las flechas indicadas directamente a continuación. Las estructuras genéricas de las fórmulas (I) y (II) apoyan esto dentro de la presente solicitud debido a que, cuando W es oxígeno, solamente puede haber un enlace individual entre el carbono adyacente y W. En suma, no puede haber un doble enlace entre W y su átomo de carbono adyacente como para formar un carbonilo en la fórmulas de la presente solicitud.

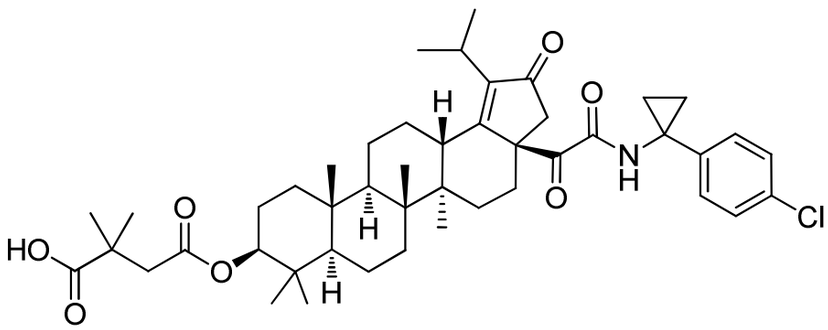


En realidad, ahora se ha descubierto que esta diferencia estructural

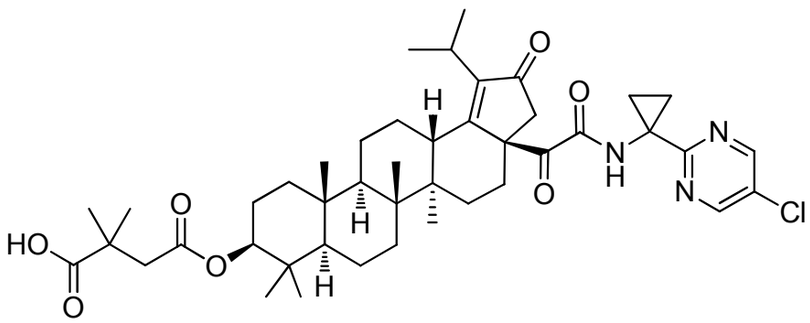
inesperadamente mejora muchas de las propiedades que están involucradas con la creación de un fármaco eficaz para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades virales, tales como VIH. Una o más de estas propiedades de ciertos compuestos descritos dentro de la presente solicitud incluyen, pero no se limitan a, mejorar la cobertura de polimorfismo del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), mejorar la potencia *in vitro* (EC_{50}), reducir la AUC objetivo humana clínica proyectada, potencialmente reducir cualquier ventana de toxicidad mediante la disminución de la dosificación requerida para ser eficaces, y reducir el impacto del enlace de la proteína y/o del cambio en suero después de la AUC objetivo clínica proyectada.

Estas mejoras a la farmacocinética y al uso clínico proyectado de ciertos compuestos descritos en la presente, se describen con mayor detalle en los Ejemplos 84 a 89 más adelante.

Compuesto A:

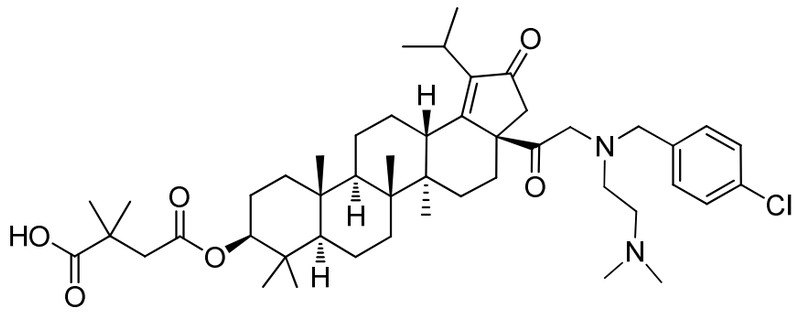


Compuesto B:

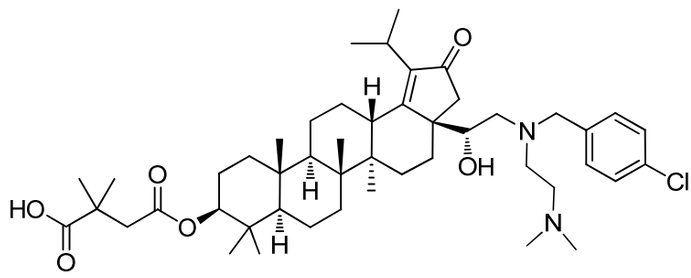


Compuesto C: (Ejemplos 17 a 19 de la Solicitud Internacional del TCP Publicada

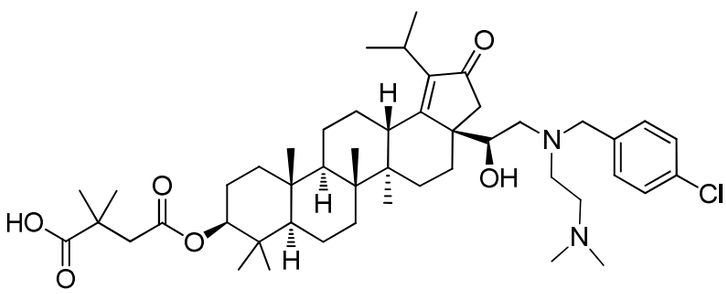
Número WO/2011/10038).



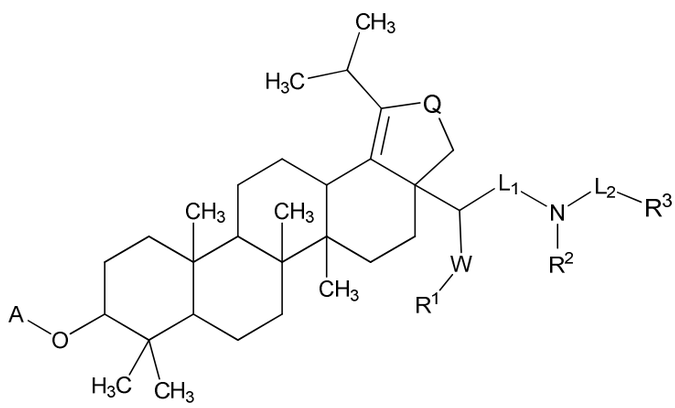
Compuesto 51: (Ejemplo 18 en la presente).



Compuesto 56: (Ejemplo 19 en la presente).

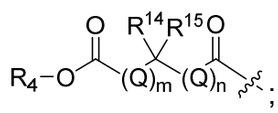


De acuerdo con una modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

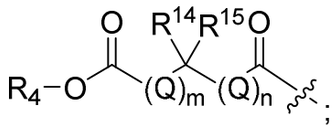
A es  ;

L_1 y L_2 se seleccionan independientemente a partir de un enlace o $[C(R^6R^{6'})]_q$;

cada Q se selecciona independientemente a partir de $–CH_2–$ o –C(=O) –;

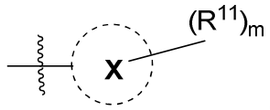
W se selecciona a partir de un enlace u O;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 12 átomos de carbono), $-C(O)R^5$, $-CH_2$-O-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), 2-tetrahidro-2H-pirano, y

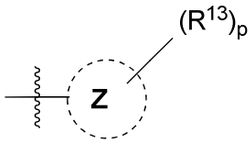
 ;

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 12 átomos de carbono), -alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-OR^4, -alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-O-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-C(O)R^5$, $-(CH_2)_rNR^7R^8$, y $–(CH_2)_rN^+(R^4)_3$, en donde, cuando W es O, R^1 y R^2 se pueden tomar opcionalmente junto con los O y N con los que están respectivamente unidos, para formar un anillo de heterociclilo de 4 a 8 miembros, en donde el anillo de heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11};

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 12

átomos de carbono), $-NR^1R^2$, $-OR^5$, 

, 

, y 

, en donde:

X es un arilo (de 5 a 14 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico,

Y se selecciona a partir de un heterociclo (de 2 a 9 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico o un heteroarilo (de 2 a 9 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico, cada uno teniendo de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de S, N u O, y

Z es un cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico;

R^2 y R^3 se pueden tomar opcionalmente junto con el nitrógeno y L_2 con los que están respectivamente unidos, para formar un anillo de heterociclilo de 4 a 8 miembros, en donde el anillo de heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11};

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^3$, $-(CH_2)_rNR^7R^8$, y $-(CH_2)_rOR^7$.

R^6 y $R^{6'}$ se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), halo-alquilo, -Y, $-(CH_2)_rNR^7R^8$, -C(O)OH, y $-C(O)NH_2$, en donde los grupos R^6 y $R^{6'}$ se pueden tomar opcionalmente junto con el átomo de carbono con el que están unidos, para formar un anillo de cicloalquilo de 3 a 8 miembros, y en donde el anillo de cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11};

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H,

alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), -Q-aril-$(R^4)_n$, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(O)CH_3$, en donde R^7 y R^8 se pueden tomar opcionalmente junto con el nitrógeno con el que están unidos, para formar un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 4 a 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de $–NR^5$-, -O-, -S-, -S(O)-, o $-SO_2$-, en donde el anillo de heterociclilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11};

R^9 es halógeno;

R^{10} es $–N(R^{16})_2$;

R^{11}, R^{12}, y R^{13} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en oxo, hidroxilo, halógeno, alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^6(R^9)_q$, $-OR^6(R^9)_q$, nitro, $–SO_2R^6$, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-C(O)R^{10}$, $-R^4YR^6$, $-CO(O)R^4$, y $-CO(O)R^5$, en donde cualesquiera dos grupos R^{11}, R^{12} ó R^{13} se pueden unir opcionalmente para formar un anillo de cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros, en donde el anillo de heterociclilo o heteroarilo puede contener de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de $–NR^5$-, -O-, -S-, -S(O)-, o $-SO_2$-, y en donde el anillo de cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{16};

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-[C(R^6)_2]_r$-, $-O[C(R^6)_2]_r$-, oxo, hidroxilo, halógeno, $-C(O)R^7$, $-R^{10}$, y $-CO(O)R^2$, en donde R^{14} y R^{15} se pueden tomar opcionalmente junto con el átomo de carbono con el que están unidos, para formar un anillo de cicloalquilo de 3 a 8 miembros o un anillo de heterociclilo de 4 a 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de $–NR^5$-, -O-, -S-, -S(O)-, o $-SO_2$-, en donde el anillo de cicloalquilo o el anillo de heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{16};

R^{16} se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en -H, halógeno, oxo, hidroxilo, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos

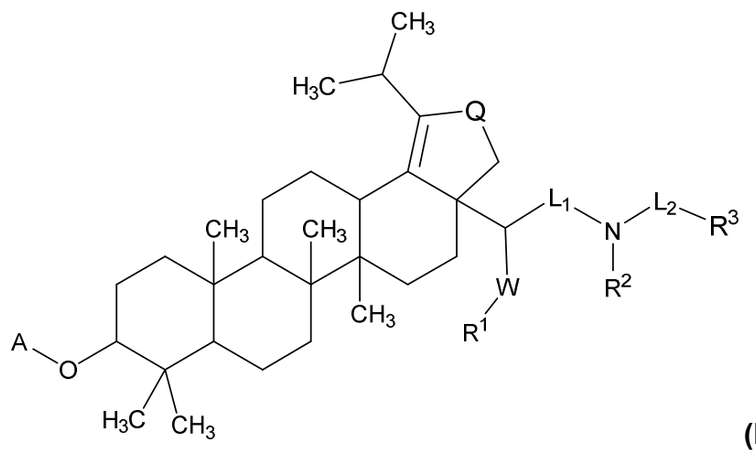
de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), $-R^6(R^9)_q$, $-OR^6(R^9)_q$, $-N(R^4)_2$, $-(CH_2)_r$-heterociclo, -C(O)OH, $-C(O)NH_2$, $-R^5(R^9)_q$, $-OR^5(R^9)_q$, nitro, $–SO_2R^6$, $-C(O)R^{10}$, y $-CO(O)R^4$;

m y n son independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4;

p es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4; y

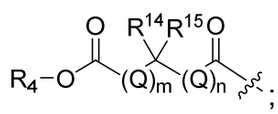
r y q son independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I:



(I)

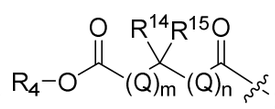
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A es  ;

L_1 y L_2 son $[C(R^6R^{6'})]_q$;

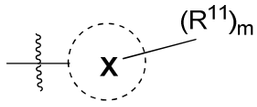
cada Q se selecciona independientemente a partir de $–CH_2–$ o –C(=O) –;

W se selecciona a partir de un enlace u O;

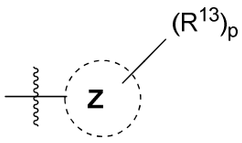
R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -C(O)$R^{4,}$ y  ;

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de

carbono), -alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-OR^4, -alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-O-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -$C(O)R^5$, -$(CH_2)_rNR^7R^8$, y –$(CH_2)_rN^+(R^4)_3$;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 12 átomos de carbono), -NR^1R^2, -OR^5, 

, 

, y 

, en donde:

X es un arilo (de 5 a 14 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico,

Y se selecciona a partir de un heterociclo (de 2 a 9 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico o un heteroarilo (de 2 a 9 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico, cada uno teniendo de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de S, N u O, y

Z es un cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico;

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H y alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -$(CH_2)_rNR^7R^8$, y -$(CH_2)_rOR^7$;

R^6 y $R^{6'}$ se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), halo-alquilo, -$(CH_2)_rNR^7R^8$, -C(O)OH, y -$C(O)NH_2$, en donde los grupos R^6 y $R^{6'}$ se pueden tomar opcionalmente junto con el átomo de carbono con el que están unidos, para formar un anillo de cicloalquilo de 3 a 8 miembros, y en donde el anillo de cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11};

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de

carbono), $-NR^{14}R^{15}$, y $-C(O)CH_3$;

R^9 es halógeno;

R^{10} es $–N(R^{16})_2$;

R^{11}, R^{12}, y R^{13} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en oxo, hidroxilo, halógeno, alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^6(R^9)_q$, $-OR^6(R^9)_q$, nitro, $–SO_2R^6$, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-C(O)R^{10}$, $-R^4YR^6$, $-CO(O)R^4$, y $-CO(O)R^5$;

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-[C(R^6)_2]_r-$, $-O[C(R^6)_2]_r-$, oxo, hidroxilo, halógeno, $-C(O)R^7$, $-R^{10}$, y $-CO(O)R^2$;

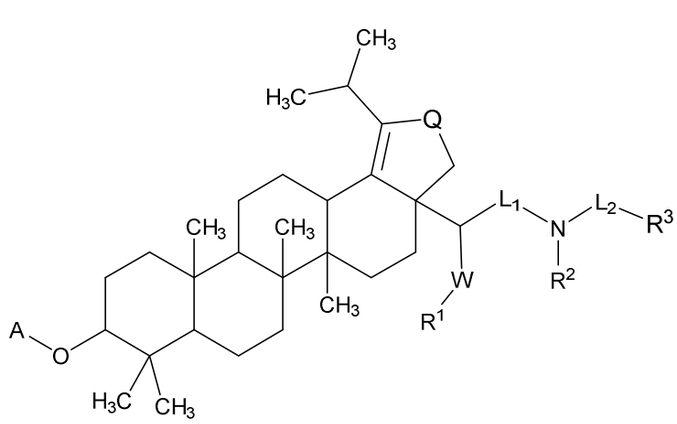
R^{16} se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en -H, oxo, halógeno, hidroxilo, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), $-R^6(R^9)_q$, $-OR^6(R^9)_q$, $-N(R^4)_2$, $-(CH_2)_r-$heterociclo, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-R^5(R^9)_q$, $-OR^5(R^9)_q$, nitro, $–SO_2R^6$, $-C(O)R^{10}$, y $-CO(O)R^4$;

m y n son independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4;

p es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4; y

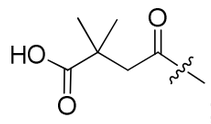
r y q son independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A es  ;

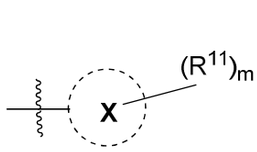
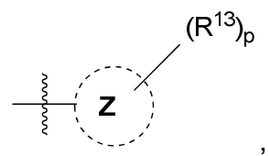
L_1 y L_2 son ambos (-CH_2-);

Q es -C(=O)-;

W es O;

R^1 es -H;

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-OR^4, -alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-O-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -$C(O)R^5$, y -$(CH_2)_rNR^7R^8$;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 12 átomos de carbono), -NR^1R^2, -OR^5,  ,  , y  ,

en donde:

X es un arilo (de 5 a 14 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico,

Y se selecciona a partir de un heterociclo (de 2 a 9 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico o un heteroarilo (de 2 a 9 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico, cada uno teniendo de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de S, N u O, y

Z es un cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico;

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H y alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -$(CH_2)_rNR^7R^8$, y -$(CH_2)_rOR^7$;

R^6 y $R^{6'}$ se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), halo-alquilo, -$(CH_2)_rNR^7R^8$, -C(O)OH, y -$C(O)NH_2$;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H,

alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), $-NR^{14}R^{15}$, y $-C(O)CH_3$;

R^9 es halógeno;

R^{10} es $–N(R^{16})_2$;

R^{11}, R^{12}, y R^{13} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en oxo, hidroxilo, halógeno, alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^6(R^9)_q$, $-OR^6(R^9)_q$, nitro, $–SO_2R^6$, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-C(O)R^{10}$, $-R^4YR^6$, $-CO(O)R^4$, y $-CO(O)R^5$;

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-[C(R^6)_2]_r-$, $-O[C(R^6)_2]_r-$, oxo, hidroxilo, halógeno, $-C(O)R^7$, $-R^{10}$, y $-CO(O)R^2$;

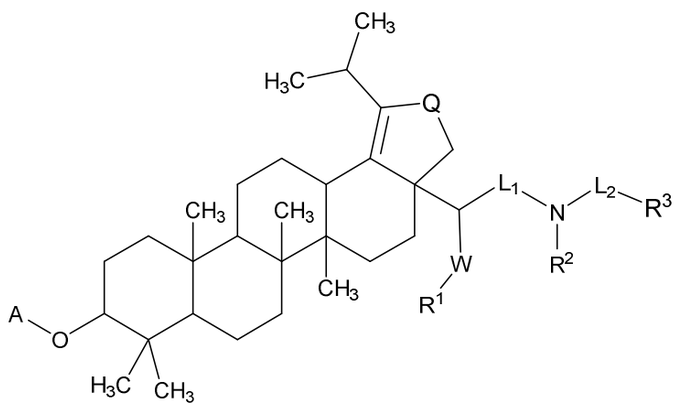
R^{16} se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en -H, oxo, halógeno, hidroxilo, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), $-R^6(R^9)_q$, $-OR^6(R^9)_q$, $-N(R^4)_2$, $-(CH_2)_r-$heterociclo, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-R^5(R^9)_q$, $-OR^5(R^9)_q$, nitro, $–SO_2R^6$, $-C(O)R^{10}$, y $-CO(O)R^4$;

m y n son independientemente 0, 1, ó 2;

p es independientemente 0, 1, ó 2; y

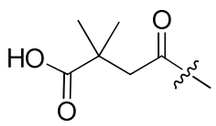
r y q son independientemente 0, 1, 2, ó 3.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A es  ;

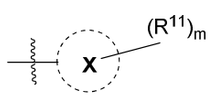
L_1 y L_2 son ambos (-CH_2-);

Q es -C(=O)-;

W es O;

R^1 es -H;

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -C(O)R^5, y -$(CH_2)_r NR^7R^8$;

R^3 es  , en donde X es un arilo (de 5 a 14 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico;

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en –H y alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -$(CH_2)_r NR^7R^8$, y -$(CH_2)_r OR^7$;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de

carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), halo-alquilo, $-(CH_2)_rNR^7R^8$, -C(O)OH, y $-C(O)NH_2$;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), $-NR^{14}R^{15}$, y $-C(O)CH_3$;

R^9 es halógeno;

R^{10} es $–N(R^{16})_2$;

R^{11}, R^{12}, y R^{13} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en oxo, hidroxilo, halógeno, alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^6(R^9)_q$, $-OR^6(R^9)_q$, nitro, $–SO_2R^6$, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-C(O)R^{10}$, $-CO(O)R^4$, y $-CO(O)R^5$;

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-[C(R^6)_2]_r-$, $-O[C(R^6)_2]_r-$, oxo, hidroxilo, halógeno, $-C(O)R^7$, $-R^{10}$, y $-CO(O)R^2$;

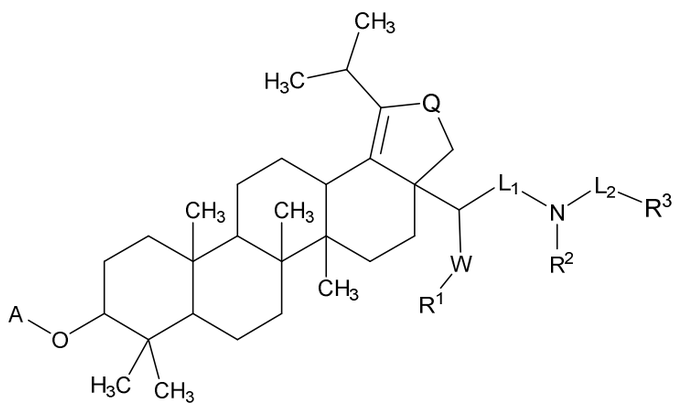
R^{16} se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en -H, oxo, halógeno, hidroxilo, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), $-R^6(R^9)_q$, $-OR^6(R^9)_q$, $-N(R^4)_2$, $-(CH_2)_r$-heterociclo, -C(O)OH, $-C(O)NH_2$, $-R^5(R^9)_q$, $-OR^5(R^9)_q$, nitro, $–SO_2R^6$, $-C(O)R^{10}$, y $-CO(O)R^4$;

m y n son independientemente 0, 1, ó 2;

p es independientemente 0, 1, ó 2; y

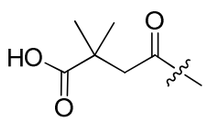
r y q son independientemente 0, 1, 2, ó 3.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A es  ;

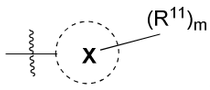
L_1 y L_2 son ambos (-CH_2-);

Q es -C(=O)-;

W es O;

R^1 es -H;

R^2 es -$(CH_2)_rNR^7R^8$;

R^3 es  , en donde X es fenilo;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H y metilo;

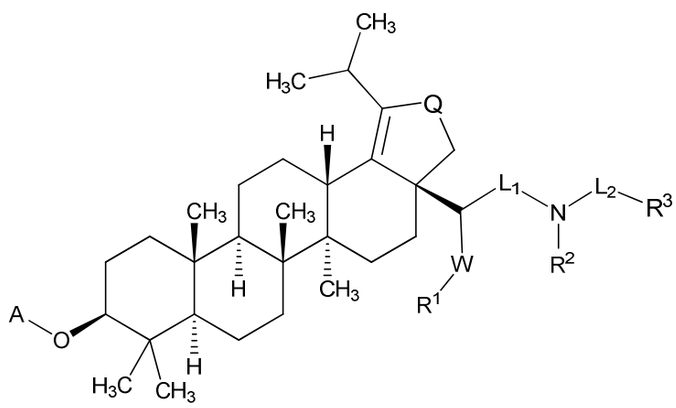
R^9 se selecciona a partir del grupo que consiste en cloro, bromo, y flúor;

R^{11} se selecciona a partir del grupo que consiste en cloro, bromo, y flúor;

m es 0, 1, ó 2; y

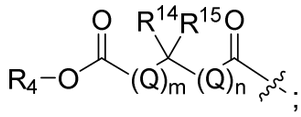
r es 1, 2, ó 3.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula II:



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

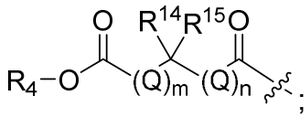
A es  ;

L_1 y L_2 se seleccionan independientemente a partir de un enlace o $[C(R^6R^{6'})]_q$;

cada Q se selecciona independientemente a partir de $–CH_2–$ o –C(=O) –;

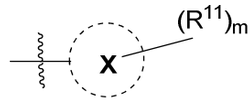
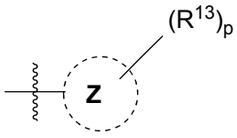
W se selecciona a partir de un enlace u O;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 12 átomos de carbono), $-C(O)R^5$, $-CH_2$-O-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), 2-tetrahidro-2H-pirano,

y  ;

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 12 átomos de carbono), -alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-OR^4, -alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-O-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-C(O)R^5$, $-(CH_2)_rNR^7R^8$, y $–(CH_2)_rN^+(R^4)_3$, en donde, cuando W es O, R^1 y R^2 se pueden tomar opcionalmente junto con los O y N con los que están respectivamente unidos, para formar un anillo de heterociclilo de 4 a 8 miembros, en donde el anillo de heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11};

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 12

átomos de carbono), $-NR^1R^2$, $-OR^5$,  ,  , y  , en donde:

X es un arilo (de 5 a 14 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico,

Y se selecciona a partir de un heterociclo (de 2 a 9 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico o un heteroarilo (de 2 a 9 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico, cada uno teniendo de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de S, N u O, y

Z es un cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico;

R^2 y R^3 se pueden tomar opcionalmente junto con el nitrógeno y L_2 con los que están respectivamente unidos, para formar un anillo de heterociclilo de 4 a 8 miembros, en donde el anillo de heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11};

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H y alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^3$, $-(CH_2)_rNR^7R^8$, y $-(CH_2)_rOR^7$.

R^6 y $R^{6'}$ se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), halo-alquilo, -Y, $-(CH_2)_rNR^7R^8$, -C(O)OH, y $-C(O)NH_2$, en donde los grupos R^6 y $R^{6'}$ se pueden tomar opcionalmente junto con el átomo de carbono con el que están unidos, para formar un anillo de cicloalquilo de 3 a 8 miembros, y en donde el anillo de cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11};

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), -Q-aril-

$(R^4)_n$, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(O)CH_3$, en donde R^7 y R^8 se pueden tomar opcionalmente junto con el nitrógeno con el que están unidos, para formar un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 4 a 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de $–NR^5$-, -O-, -S-, -S(O)-, o $-SO_2$-, en donde el anillo de heterociclilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11};

R^9 es halógeno;

R^{10} es $–N(R^{16})_2$;

R^{11}, R^{12}, y R^{13} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en oxo, hidroxilo, halógeno, alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^6(R^9)_q$, $-OR^6(R^9)_q$, nitro, $–SO_2R^6$, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-C(O)R^{10}$, $-R^4YR^6$, $-CO(O)R^4$, y $-CO(O)R^5$, en donde cualesquiera dos grupos R^{11}, R^{12} ó R^{13} se pueden unir opcionalmente para formar un anillo de cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros, en donde el anillo de heterociclilo o heteroarilo puede contener de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de $–NR^5$-, -O-, -S-, -S(O)-, o $-SO_2$-, y en donde el anillo de cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{16};

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-[C(R^6)_2]_r$-, $-O[C(R^6)_2]_r$-, oxo, hidroxilo, halógeno, $-C(O)R^7$, $-R^{10}$, y $-CO(O)R^2$, en donde R^{14} y R^{15} se pueden tomar opcionalmente junto con el átomo de carbono con el que están unidos, para formar un anillo de cicloalquilo de 3 a 8 miembros o un anillo de heterociclilo de 4 a 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de $–NR^5$-, -O-, -S-, -S(O)-, o $-SO_2$-, en donde el anillo de cicloalquilo o el anillo de heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{16};

R^{16} se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en -H, halógeno, oxo, hidroxilo, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), $-R^6(R^9)_q$, $-OR^6(R^9)_q$, $-N(R^4)_2$, -

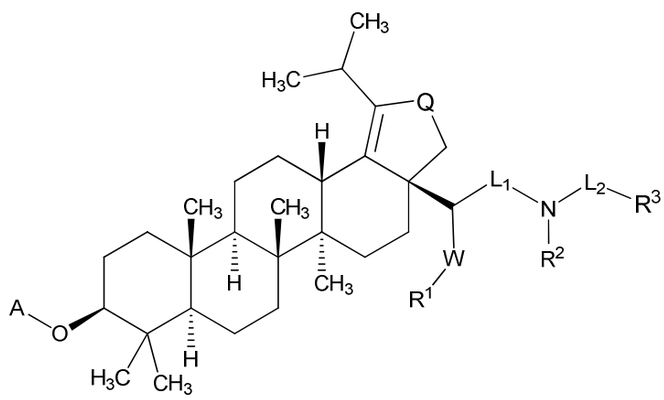
$(CH_2)_r$-heterociclo, -C(O)OH, $-C(O)NH_2$, $-R^5(R^9)_q$, $-OR^5(R^9)_q$, nitro, $–SO_2R^6$, $-C(O)R^{10}$, y $-CO(O)R^4$;

m y n son independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4;

p es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4; y

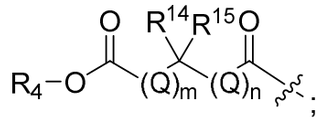
r y q son independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula II:



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

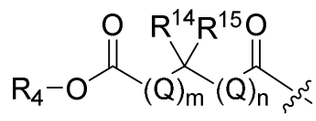
A es 

;

L_1 y L_2 son $[C(R^6R^{6'})]_q$;

cada Q se selecciona independientemente a partir de $–CH_2–$ o –C(=O) –;

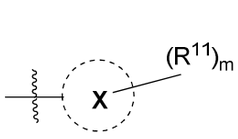
W se selecciona a partir de un enlace u O;

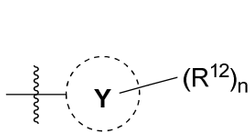
R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-C(O)R^4$, y 

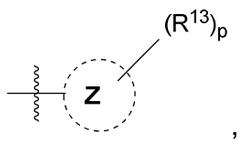
;

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-OR^4, -alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-O-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-C(O)R^5$, $-(CH_2)_rNR^7R^8$, y –

$(CH_2)_rN^+(R^4)_3$;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 12 átomos de carbono), $–NR^1R^2$, $-OR^5$, 

, 

, y 

, en donde:

X es un arilo (de 5 a 14 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico,

Y se selecciona a partir de un heterociclo (de 2 a 9 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico o un heteroarilo (de 2 a 9 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico, cada uno teniendo de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de S, N u O, y

Z es un cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico;

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H y alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-(CH_2)_rNR^7R^8$, y $-(CH_2)_rOR^7$;

R^6 y $R^{6'}$ se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), halo-alquilo, $-(CH_2)_rNR^7R^8$, -C(O)OH, y $-C(O)NH_2$, en donde los grupos R^6 y $R^{6'}$ se pueden tomar opcionalmente junto con el átomo de carbono con el que están unidos, para formar un anillo de cicloalquilo de 3 a 8 miembros, y en donde el anillo de cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11};

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), $-NR^{14}R^{15}$, y $-C(O)CH_3$;

R^9 es halógeno;

R^{10} es $–N(R^{16})_2$;

R^{11}, R^{12}, y R^{13} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste

en oxo, hidroxilo, halógeno, alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^6(R^9)_q$, $-OR^6(R^9)_q$, nitro, $–SO_2R^6$, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-C(O)R^{10}$, $-R^4YR^6$, $-CO(O)R^4$, y $-CO(O)R^5$;

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-[C(R^6)_2]_r-$, $-O[C(R^6)_2]_r-$, oxo, hidroxilo, halógeno, $-C(O)R^7$, $-R^{10}$, y $-CO(O)R^2$;

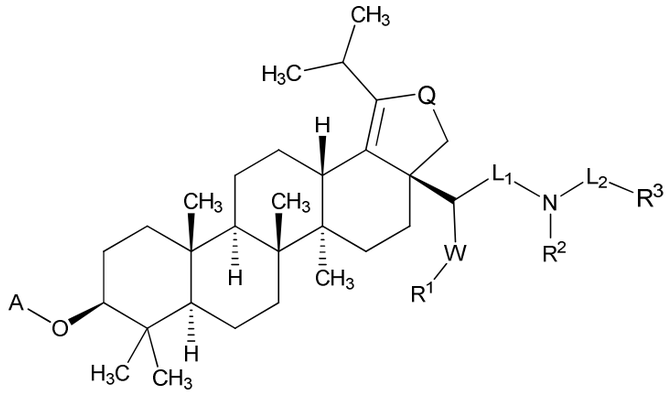
R^{16} se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en -H, oxo, halógeno, hidroxilo, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), $-R^6(R^9)_q$, $-OR^6(R^9)_q$, $-N(R^4)_2$, $-(CH_2)_r-$heterociclo, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-R^5(R^9)_q$, $-OR^5(R^9)_q$, nitro, $–SO_2R^6$, $-C(O)R^{10}$, y $-CO(O)R^4$;

m y n son independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4;

p es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4; y

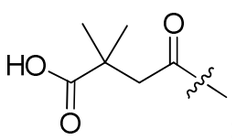
r y q son independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula II:



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A es 

;

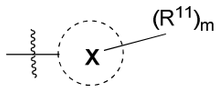
L_1 y L_2 son ambos $(-CH_2-)$;

Q es -C(=O)-;

W es O;

R^1 es -H;

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-C(O)R^5$, y $-(CH_2)_rNR^7R^8$;

R^3 es 

, en donde X es un arilo (de 5 a 14 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico;

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H y alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-(CH_2)_rNR^7R^8$, y $-(CH_2)_rOR^7$;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), halo-alquilo, $-(CH_2)_rNR^7R^8$, -C(O)OH, y $-C(O)NH_2$;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), $-NR^{14}R^{15}$, y $-C(O)CH_3$;

R^9 es halógeno;

R^{10} es $–N(R^{16})_2$;

R^{11}, R^{12}, y R^{13} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en oxo, hidroxilo, halógeno, alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^6(R^9)_q$, $-OR^6(R^9)_q$, nitro, $–SO_2R^6$, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-C(O)R^{10}$, $-CO(O)R^4$, y $-CO(O)R^5$;

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-[C(R^6)_2]_r-$, $-O[C(R^6)_2]_r-$, oxo, hidroxilo, halógeno, $-C(O)R^7$, $-R^{10}$, y $-CO(O)R^2$;

R^{16} se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en -H, oxo,

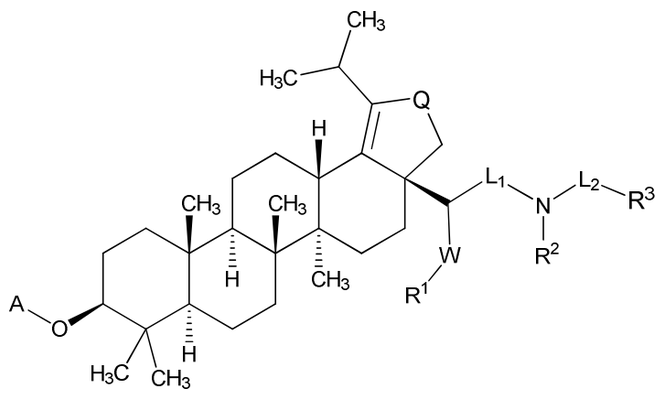
halógeno, hidroxilo, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), $-R^6(R^9)_q$, $-OR^6(R^9)_q$, $-N(R^4)_2$, $-(CH_2)_r$-heterociclo, -C(O)OH, $-C(O)NH_2$, $-R^5(R^9)_q$, $-OR^5(R^9)_q$, nitro, $-SO_2R^6$, $-C(O)R^{10}$, y $-CO(O)R^4$;

m y n son independientemente 0, 1, ó 2;

p es independientemente 0, 1, ó 2; y

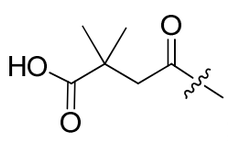
r y q son independientemente 0, 1, 2, ó 3.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula II:



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A es  ;

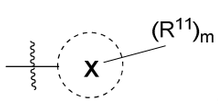
L_1 y L_2 son ambos $(-CH_2-)$;

Q es -C(=O)-;

W es O;

R^1 es -H;

R^2 es $-(CH_2)_rNR^7R^8$;

R^3 es  , en donde X es fenilo;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H y metilo;

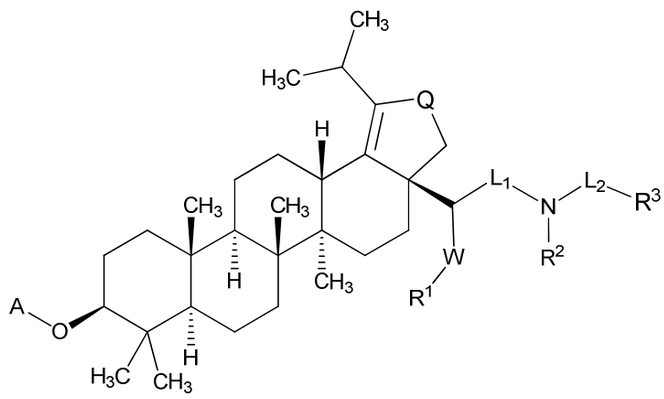
R^9 se selecciona a partir del grupo que consiste en cloro, bromo, y flúor;

R^{11} se selecciona a partir del grupo que consiste en cloro, bromo, y flúor;

m es 0, 1, ó 2; y

r es 1, 2, ó 3.

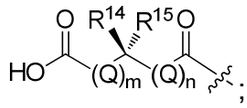
De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula II:



(II)

Fórmula II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A es 

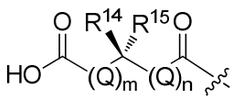
;

L_1 y L_2 se seleccionan independientemente a partir de un enlace o $[C(R^6R^6)]_q$;

Q se selecciona a partir de $–CH_2-$ o –C(=O)-;

W se selecciona a partir de un enlace o oxígeno;

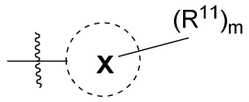
R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 12 átomos de carbono), $-C(O)R^5$, $-CH_2$-O-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), 2-tetrahidro-2H-pirano, y



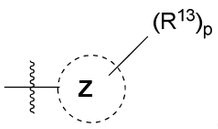
;

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 12 átomos de carbono), -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-OH, -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-C(O)R^5$, y $-(CH_2)_rNR^7R^8$, $-C(O)R^5$, en donde, cuando W es oxígeno, R^1 y R^2 se pueden tomar opcionalmente junto con el oxígeno y el nitrógeno con los que están respectivamente unidos, para formar un anillo de heterociclilo

de 4 a 8 miembros, en donde el anillo de heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11};

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 12 átomos de carbono), $-NR^1R^2$, $-OR^5$, 

, 

, y 

, en donde:

X es un arilo (de 5 a 14 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico,

Y se selecciona a partir de un heterociclo (de 2 a 9 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico o un heteroarilo (de 2 a 9 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico, cada uno teniendo de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de S, N u O, y

Z es un cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico;

R^2 y R^3 se pueden tomar opcionalmente junto con el nitrógeno y L_2 con los que están respectivamente unidos, para formar un anillo de heterociclilo de 4 a 8 miembros, en donde el anillo de heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11};

R^4 se selecciona a partir de -H y alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^5 se selecciona a partir de alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^3$, $-(CH_2)_rNR^7R^8$, o $-(CH_2)_rOR^7$;

R^6 y $R^{6'}$ son independientemente -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), halo-alquilo, -Y, $-(CH_2)_rNR^7R^8$, -C(O)OH, $-C(O)NH_2$, en donde los grupos R^6 y $R^{6'}$ se pueden tomar opcionalmente junto con el átomo de carbono con el que están unidos, para formar un anillo de cicloalquilo de 3 a 8 miembros, en donde el anillo de cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11};

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), -Q-aril-

$(R^4)_n$, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(O)CH_3$, en donde R^7 y R^8 se pueden tomar opcionalmente junto con el nitrógeno con el que están unidos, para formar un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 4 a 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de $–NR^5$-, -O-, -S-, -S(O)-, o $-SO_2$-, en donde el anillo de heterociclilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11};

R^9 es halógeno;

R^{10} es $–N(R^{16})_2$;

R^{11}, R^{12}, y R^{13} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en oxo, hidroxilo, halógeno, alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^6(R^9)_q$, $-OR^6(R^9)_q$, nitro, $–SO_2R^6$, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-C(O)R^{10}$, $-R^4YR^6$, y $-CO(O)R^5$, en donde cualesquiera dos grupos R^9, R^{10} ó R^{11} se pueden unir opcionalmente para formar un anillo de cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros, en donde el anillo de heterociclilo o heteroarilo puede contener de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de $–NR^5$-, -O-, -S-, -S(O)-, o $-SO_2$-, y en donde el anillo de cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{16};

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-[C(R^6)_2]_r$-, $-O[C(R^6)_2]_r$-, oxo, hidroxilo, halógeno, $-C(O)R^7$, $-R^{10}$, y $-CO(O)R^2$, en donde R^{14} y R^{15} se pueden tomar opcionalmente junto con el átomo de carbono con el que están unidos, para formar un anillo de cicloalquilo de 3 a 8 miembros o un anillo de heterociclilo de 4 a 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de $–NR^5$-, -O-, -S-, -S(O)-, o $-SO_2$-, en donde el anillo de cicloalquilo o el anillo de heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{16};

R^{16} se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, oxo, hidroxilo, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), $-R^6(R^9)_q$, $-OR^6(R^9)_q$, $-N(R^4)_2$, $-(CH_2)_r$-

heterociclo, -C(O)OH, -C(O)NH_2, -$R^5(R^9)_q$, -$OR^5(R^9)_q$, nitro, –SO_2R^6, -C(O)R^{10}, y -CO(O)R^4;

m y n son independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4;

p es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4; y

r y q son independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o de la fórmula II anteriores, en donde L_1 y L_2 son ambos $[C(R^6R^{6'})]_q$.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o de la fórmula II anteriores, en donde L_1 y L_2 son ambos –CH_2–.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o de la fórmula II anteriores, en donde q es independientemente 1, 2, ó 3.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o de la fórmula II anteriores, en donde q es 1.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o de la fórmula II anteriores, en donde W es O.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o de la fórmula II anteriores, en donde W es un enlace.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o de la fórmula II anteriores, en donde, cuando W es un enlace, entonces R^1 es -H.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o de la fórmula II anteriores, en donde,

cuando W es O, entonces R^1 es -H.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o de la fórmula II anteriores, en donde cada Q en el grupo A es $-CH_2-$ y el Q en la estructura de la fórmula I es –C(=O) –.

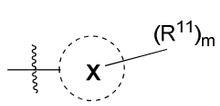
De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o de la fórmula II anteriores, en donde R^1 es -H.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o de la fórmula II anteriores, en donde R^2 es $–(CH_2)_rNR^7R^8$.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o de la fórmula II anteriores, en donde R^2 es (dimetil-amino)-etilo.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o de la fórmula II anteriores, en donde r es independientemente 0, 1, 2, ó 3.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o de la fórmula II anteriores, en donde r es 2.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o de la fórmula II anteriores, en donde R^3 es 

.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o de la fórmula II anteriores, en donde X es un arilo (de 5 a 14 átomos de carbono) monocíclico.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o de la fórmula II anteriores, en donde X

es fenilo.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o de la fórmula II anteriores, en donde R^4 es -H.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o de la fórmula II anteriores, en donde m es 0 ó 1.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o de la fórmula II anteriores, en donde m es 0.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o de la fórmula II anteriores, en donde m es 1.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o de la fórmula II anteriores, en donde n es 1.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o de la fórmula II anteriores, en donde R^6 y $R^{6'}$ son ambos -H.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o de la fórmula II anteriores, en donde R^7 y R^8 son ambos alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono).

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o de la fórmula II anteriores, en donde R^7 es metilo.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o de la fórmula II anteriores, en donde R^8 es metilo.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o de la fórmula II anteriores, en donde R^7 y R^8 son ambos metilo.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o de la fórmula II anteriores, en donde R^{11} es halógeno.

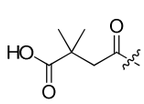
De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o de la fórmula II anteriores, en donde R^{11} se selecciona a partir de cloro, bromo, o flúor.

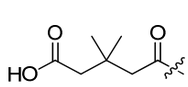
De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o de la fórmula II anteriores, en donde R^{11} es cloro.

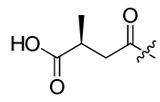
De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o de la fórmula II anteriores, en donde R^{11} está ausente.

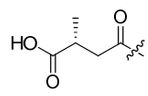
De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o de la fórmula II anteriores, en donde R^{14} y R^{15} son ambos alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono).

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o de la fórmula II anteriores, en donde R^{14} y R^{15} son ambos metilo.

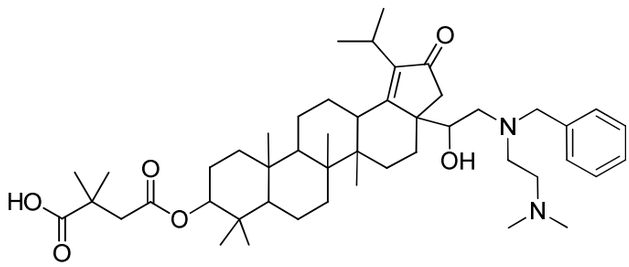
De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o de la fórmula II anteriores, en donde A es  .

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o de la fórmula II anteriores, en donde A es  .

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o de la fórmula II anteriores, en donde A es  .

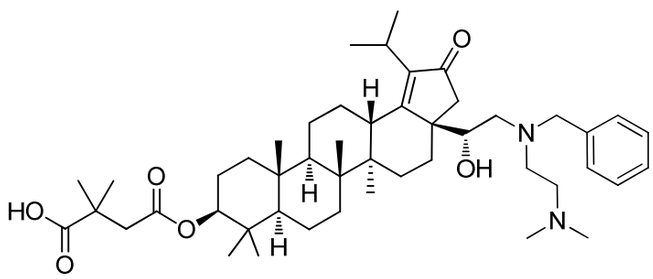
De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o de la fórmula II anteriores, en donde A es  .

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura:



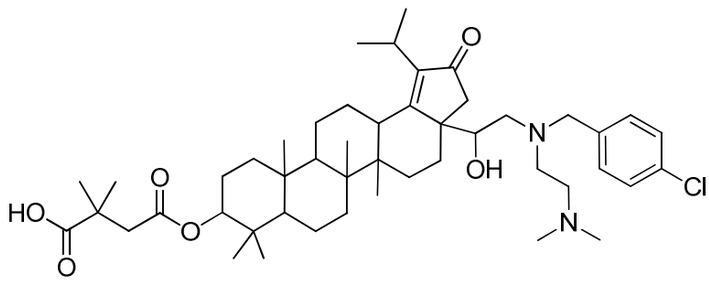
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura:



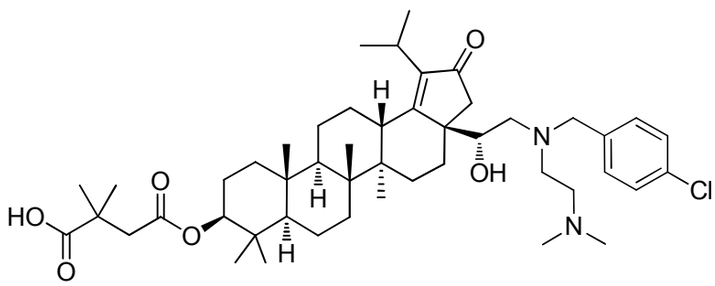
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula I o de la fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad adicional de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento de VIH, el cual comprende administrar a un paciente que padezca del mismo, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I o de la fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula I o de la

fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula I o de la fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto está presente en una forma amorfa.

En una modalidad adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula I o de la fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición está en una forma de tableta.

En una modalidad adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula I o de la fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto está presente como una dispersión secada por aspersión.

En una modalidad adicional de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento de una infección por VIH en un sujeto, el cual comprende administrar al sujeto, un compuesto de la fórmula I o de la fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas modalidades, el sujeto es un mamífero, y en otras modalidades, el sujeto es un ser humano.

En una modalidad adicional de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento de una infección por VIH en un sujeto, el cual comprende administrar al sujeto, una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula I o de la fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad adicional de la presente invención, se proporciona un método para prevenir una infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en un sujeto

en riesgo de desarrollar una infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el cual comprende administrar al sujeto, un compuesto de la fórmula I o de la fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad adicional de la presente invención, se proporciona un método para prevenir una infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en un sujeto en riesgo de desarrollar una infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el cual comprende administrar al sujeto, una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula I o de la fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En todavía otras modalidades, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto o de una sal como se define en cualquiera de la fórmula I o la fórmula II, en la elaboración de un medicamento para utilizarse en el tratamiento de una infección por VIH en un ser humano.

Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. La invención contempla todos estos compuestos, incluyendo los isómeros *cis* y *trans*, los enantiómeros (-) y (+), los enantiómeros (R) y (S), los diaestereómeros, los (D)-isómeros, los (L)-isómeros, las mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos, tales como las mezclas enantioméricamente o diaestereomérica-mente enriquecidas, como caigan dentro del alcance de la invención. Puede haber átomos de carbono asimétricos adicionales presentes en un sustituyente, tal como un grupo alquilo. Se pretende que todos estos isómeros, así como las mezclas de los mismos, sean incluidos en esta invención.

Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos, y los isómeros D y L, se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver empleando las técnicas convencionales. Por ejemplo, si se desea un enantiómero particular de un compuesto de la presente invención, se puede preparar mediante síntesis asimétrica, o mediante derivación con un auxiliar quiral, en donde se separa la mezcla

diaestereomérica resultante, y se disocia el grupo auxiliar, para proporcionar los enantiómeros puros deseados. De una manera alternativa, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como un grupo amino, o un grupo funcional ácido, tal como un grupo carboxilo, se pueden formar sales diaestereoméricas con un ácido o base ópticamente activos apropiados, seguido por la resolución de los diaestereómeros formados, por consiguiente, mediante cristalización fraccionaria o medios cromatográficos conocidos en la materia, y la subsiguiente recuperación de los enantiómeros puros. En adición, la separación de los enantiómeros y diaestereómeros con frecuencia se lleva a cabo utilizando cromatografía, empleando fases estacionarias quirales, opcionalmente en combinación con derivación química (por ejemplo, la formación de carbamatos a partir de aminas).

En otra modalidad de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula I o de la fórmula II, en donde el compuesto o la sal del compuesto se utiliza en la elaboración de un medicamento para utilizarse en el tratamiento de una infección viral en un ser humano.

En otra modalidad de la invención, se proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un diluyente farmacéuticamente aceptable, y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se define en la fórmula I.

En una modalidad, la formulación farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula I o de la fórmula II, o una sal del mismo, es una formulación adaptada para su administración parenteral. En otra modalidad, la formulación es una formulación parenteral de larga acción. En una modalidad adicional, la formulación es una formulación en nano-partículas.

Los compuestos de la presente invención y sus sales, solvatos, o otros derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden emplear solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. Por consiguiente, en otras modalidades, los métodos para el tratamiento y/o la prevención de una infección por VIH en un sujeto, en adición a la administración de un compuesto de la fórmula I o de la fórmula II, pueden comprender

además la administración de uno o más agentes farmacéuticos adicionales activos contra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

En estas modalidades, el uno o más agentes adicionales activos contra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), se seleccionan a partir del grupo que consiste en zidovudina, didanosina, lamivudina, zalcitabina, abacavir, estavudina, adefovir, adefovir-dipivoxil, fozivudina, todoxil, emtricitabina, alovudina, amdoxovir, elvucitabina, nevirapina, delavirdina, efavirenz, lovirida, immunocal, oltipraz, capravirina, lersivirina, GSK2248761, TMC-278, TMC-125, etravirina, saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir, darunavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir, enfuvirtida, T-20, T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, BMS-663068 y BMS-626529, 5-Hélice, raltegravir, elvitegravir, GSK1349572, GSK1265744, vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc, TAK449, didanosina, tenofovir, lopinavir, y darunavir.

Como tales, los compuestos de la presente invención y cualesquiera otros agentes farmacéuticamente activos, se pueden administrar juntos o por separado y, cuando se administran por separado, la administración se puede presentar de una manera simultánea o en secuencia, en cualquier orden. Las cantidades de los compuestos de la presente invención y de los otros agentes farmacéuticamente activos, y los tiempos relativos de administración, se seleccionarán con el objeto de lograr el efecto terapéutico combinado deseado. La administración en combinación de un compuesto de la presente invención, y de las sales, solvatos, u otros derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, con otros agentes de tratamiento, puede ser en combinación mediante la administración concomitante en: (1) una composición farmacéutica unitaria que incluya ambos compuestos; o (2) composiciones farmacéuticas separadas, cada una incluyendo uno de los compuestos. De una manera alternativa, la combinación se puede administrar por separado de una manera en secuencia, en donde primero se administra un agente de tratamiento, y el otro en segundo lugar, o *viceversa*. Esta administración en secuencia puede ser cercana en el tiempo o remota en el tiempo. Las cantidades de los compuestos de la fórmula I o de la fórmula II, o de las sales de los mismos, y de los otros agentes

farmacéuticamente activos, y los tiempos relativos de administración, se seleccionarán con el objeto de lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

En adición, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en combinación con uno o más agentes adicionales útiles en la prevención o el tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Los ejemplos de estos agentes incluyen:

Inhibidores de transcriptasa inversa de nucleótidos, tales como zidovudina, didanosina, lamivudina, zalcitabina, abacavir, estavudina, adefovir, adefovir dipivoxil, fozivudina, todoxil, emtricitabina, alovudina, amdoxovir, elvucitabina, y agentes similares;

Inhibidores de transcriptasa inversa no de nucleótidos (incluyendo un agente que tenga actividad contra la oxidación, tal como inmunocal, oltipraz, etc.), tales como nevirapina, delavirdina, efavirenz, lovirida, inmunocal, oltipraz, capravirina, lersivirina, GSK2248761, TMC-278, TMC-125, etravirina, y agentes similares;

Inhibidores de proteasa, tales como saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir, darunavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir, y agentes similares;

Inhibidores de entrada, de unión, y de fusión, tales como enfuvirtida (T-20), T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, BMS-663068 y BMS-626529, 5-Hélice, y agentes similares;

Inhibidores de integrasa, tales como raltegravir, elvitegravir, GSK1349572, GSK1265744, y agentes similares;

Inhibidores de maduración, tales como PA-344 y PA-457, y agentes similares; e

Inhibidores de CXCR4 y/o CCR5, tales como vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc (UK 427,857), TAK449, así como los que se dan a conocer en las Publicaciones Números WO 02/74769, PCT/US03/39644, PCT/US03/39975, PCT/US03/ 39619, PCT/US03/ 39618, PCT/US03/39740, y PCT/US03/39732, y agentes similares.

Otros ejemplos en donde los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en combinación con uno o más agentes útiles en la prevención o el tratamiento del

virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se encuentran en la Tabla 1.

Tabla 1

Aprobación de FDA	**Nombre de Marca**	**Nombre Genérico**	**Fabricante**
Inhibidores de Transcriptasa Inversa de Nucleósidos (NRTIs)			
1987	Retrovir	zidovudina, azidotimidina, AZT, ZDV	GlaxoSmithKline
1991	Videx	didanosina, didesoxi-inosina, ddI	Bristol-Myers Squibb
1992	Hivid	zalcitabina, didesoxi-citidina, ddC	Roche Pharmaceuticals
1994	Zerit	estavudina, d4T	Bristol-Myers Squibb
1995	Epivir	lamivudina, 3TC	GlaxoSmithKline
1997	Combivir	lamivudina + zidovudina	GlaxoSmithKline
1998	Ziagen	sulfato de abacavir, ABC	GlaxoSmithKline

Aprobación de FDA	Nombre de Marca	Nombre Genérico	Fabricante
2000	Trizivir	abacavir+ lamivudina+ zidovudina	GlaxoSmithKline
2000	Videx EC	didanosina con recubrimiento entérico, ddI EC	Bristol-Myers Squibb
2001	Viread	fumarato de tenofovir-disoproxil, TDF	Gilead Sciences
2003	Emtriva	emtricitabina, FTC	Gilead Sciences
2004	Epzicom	abacavir+ lamivudina	GlaxoSmithKline
2004	Truvada	emtricitabina + fumarato de tenofovir-disoproxil	Gilead Sciences
Inhibidores de Transcriptasa Inversa No de Nucleósidos (NNRTIs)			
1996	Viramune	nevirapina, NVP	Boehringer Ingelheim

Aprobación de FDA	Nombre de Marca	Nombre Genérico	Fabricante
1997	Rescriptor	delavirdina, DLV	Pfizer
1998	Sustiva	efavirenz, EFV	Bristol-Myers Squibb
2008	Intelence	etravirina	Tibotec Therapeutics
Inhibidores de proteasa (PIs)			
1995	Invirase	mesilato de saquinavir, SQV	Roche Pharmaceuticals
1996	Norvir	ritonavir, RTV	Abbott Laboratories
1996	Crixivan	indinavir, IDV	Merck
1997	Viracept	mesilato de nelfinavir, NFV	Pfizer
1997	Fortovase	saquinavir (ya no se comercializa)	Roche Pharmaceuticals
1999	Agenerase	amprenavir, APV	GlaxoSmithKline
2000	Kaletra	lopinavir+ ritonavir, LPV/RTV	Abbott Laboratories
2003	Reyataz	sulfato de	Bristol-Myers

Aprobación de FDA	Nombre de Marca	Nombre Genérico	Fabricante
		atazanavir, ATV	Squibb
2003	Lexiva	fosamprenavir-calcio, FOS-APV	GlaxoSmithKline
2005	Aptivus	tripranavir, TPV	Boehringer Ingelheim
2006	Prezista	darunavir	Tibotec Therapeutics
Inhibidores de Fusión			
2003	Fuzeon	enfuvirtida, T-20	Roche Pharmaceuticals & Trimeris
Inhibidores de Entrada			
2007	Selzentry	maraviroc	Pfizer
Inhibidores de Integrasa			
2007	Isentress	raltegravir	Merck

El alcance de las combinaciones de los compuestos de esta invención con agentes para el VIH, no está limitado a aquéllos mencionados anteriormente, pero incluye en principio cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para el

tratamiento de VIH. Como se observa, en estas combinaciones, los compuestos de la presente invención y otros agentes para el VIH, se pueden administrar por separado o en conjunto. En adición, un agente se puede administrar antes de, concurrentemente a, o después de, la administración de otros agentes.

La presente invención se puede utilizar en combinación con uno o más agentes útiles como potenciadores farmacológicos, así como con o sin compuestos adicionales, para la prevención o el tratamiento de VIH. Los ejemplos de estos potenciadores farmacológicos (o refuerzos farmacocinéticos) incluyen, pero no se limitan a, ritonavir, GS-9350, y SPI-452.

Ritonavir es el 5-tiazolil-metil-éster de ácido [5S-(5S*,8R*, 10R*,11R*)]-10-hidroxi-2-metil-5-(1-metil-etil)-1-1[2-(1-metil-etil)-4-tiazolil]-3,6-dioxo-8,11-bis-(fenil-metil)-2,4,7,12-tetra-aza-tridecan-13-oico, y está disponible en Abbott Laboratories de Abbott Park, Illinois, como Norvir. Ritonavir es un inhibidor de proteasa de VIH indicado con otros agentes anti-retrovirales para el tratamiento de la infección por VIH. Ritonavir también inhibe el metabolismo de fármacos mediado por P450, así como el sistema de transporte celular de P-glicoproteína (Pgp), dando como resultado de esta manera mayores concentraciones del compuesto activo dentro del organismo.

GS-9350 es un compuesto que está siendo desarrollado por Gilead Sciences de Foster City, California, como un potenciador farmacológico.

SPI-452 es un compuesto que está siendo desarrollado por Sequoia Pharmaceuticals de Gaithersburg, Marily, como un potenciador farmacológico.

En una modalidad de la presente invención, se utiliza un compuesto de la fórmula I o de la fórmula II, en combinación con ritonavir. En una modalidad, la combinación es una combinación de dosis oral fija. En otra modalidad, el compuesto de la fórmula I o de la fórmula II se formula como una inyección parenteral de larga acción, y el Ritonavir se formula como una composición oral. En una modalidad, es un kit que contiene el compuesto de la fórmula I o de la fórmula II, formulado como una inyección parenteral de

larga acción, y el Ritonavir formulado como una composición oral. En otra modalidad, el compuesto de la fórmula I o de la fórmula II se formula como una inyección parenteral de larga acción, y el Ritonavir se formula como una composición inyectable. En una modalidad, es un kit que contiene el compuesto de la fórmula I o de la fórmula II, formulado como una inyección parenteral de larga acción, y el Ritonavir formulado como una composición inyectable.

En otra modalidad de la presente invención, se utiliza un compuesto de la fórmula I o de la fórmula II, en combinación con GS-9350. En una modalidad, la combinación es una combinación de dosis oral fija. En otra modalidad, el compuesto de la fórmula I o de la fórmula II se formula como una inyección parenteral de larga acción, y el GS-9350 se formula como una composición oral. En una modalidad, se proporciona un kit que contiene el compuesto de la fórmula I o de la fórmula II, formulado como una inyección parenteral de larga acción, y el GS-9350 formulado como una composición oral. En otra modalidad, el compuesto de la fórmula I o de la fórmula II se formula como una inyección parenteral de larga acción, y el GS-9350 se formula como una composición inyectable. En una modalidad, es un kit que contiene el compuesto de la fórmula I o de la fórmula II, formulado como una inyección parenteral de larga acción, y el GS-9350 formulado como una composición inyectable.

En una modalidad de la presente invención, se utiliza un compuesto de la fórmula I o de la fórmula II, en combinación con SPI-452. En una modalidad, la combinación es una combinación de dosis oral fija. En otra modalidad, el compuesto de la fórmula I o de la fórmula II se formula como una inyección parenteral de larga acción, y el SPI-452 se formula como una composición oral. En una modalidad, se proporciona un kit que contiene el compuesto de la fórmula I o de la fórmula II, formulado como una inyección parenteral de larga acción, y el SPI-452 formulado como una composición oral. En otra modalidad, el compuesto de la fórmula I o de la fórmula II se formula como una inyección parenteral de larga acción, y el SPI-452 se formula como una composición inyectable. En una modalidad, se proporciona un kit que contiene el compuesto de la fórmula I o de la

fórmula II, formulado como una inyección parenteral de larga acción, y el SPI-452 formulado como una composición inyectable.

En una modalidad de la presente invención, un compuesto de la fórmula I o de la fórmula II se utiliza en combinación con los compuestos que se encuentran en la Publicación Internacional del TCP Número PCT/CN2011/0013021 anteriormente presentada, la cual se incorpora a la presente como referencia.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con las entidades químicas descritas en la presente, se pueden utilizar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en la Physicians' Desk Reference (PDR) o como sea determinado de otra manera por un experto ordinario en este campo.

En otra modalidad de la invención, se proporciona un método para el tratamiento de una infección viral en un mamífero, mediada cuando menos en parte por un virus de la familia de retrovirus, cuyo método comprende administrar a un mamífero diagnosticado con esa infección viral, o que esté en riesgo de desarrollar esa infección viral, un compuesto de la fórmula I o de la fórmula II.

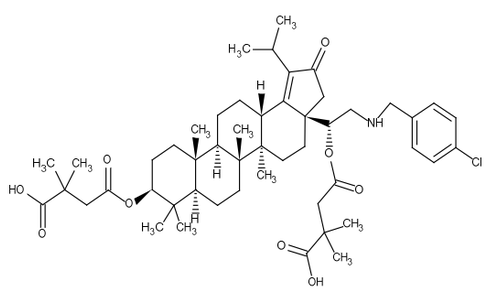
En otra modalidad de la invención, se proporciona un método para el tratamiento de una infección viral en un mamífero, mediada cuando menos en parte por un virus de la familia de retrovirus, cuyo método comprende administrar a un mamífero que haya sido diagnosticado con esa infección viral, o que esté en riesgo de desarrollar esa infección viral, un compuesto de la fórmula I o de la fórmula II, en donde el virus mencionado es un virus VIH. En algunas modalidades, el virus VIH es el virus VIH-1.

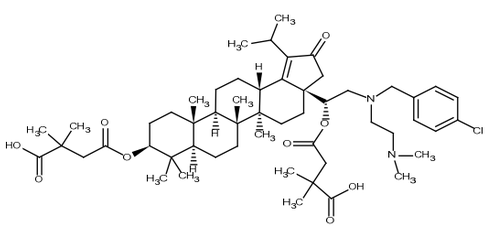
En otra modalidad de la invención, se proporciona un método para el tratamiento de una infección viral en un mamífero, mediada cuando menos en parte por un virus de la familia de retrovirus, cuyo método comprende administrar a un mamífero que haya sido diagnosticado con esa infección viral, o que esté en riesgo de desarrollar esa infección viral, un compuesto de la fórmula I o de la fórmula II, el cual comprende además la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes activos contra VIH.

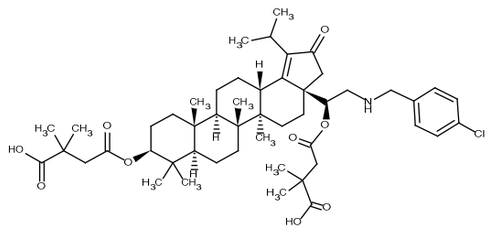
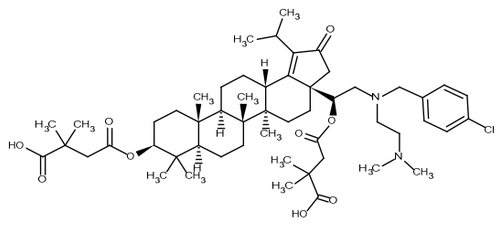
En otra modalidad de la invención, se proporciona un método para el tratamiento de una infección viral en un mamífero, mediada cuando menos en parte por un virus de la familia de retrovirus, cuyo método comprende administrar a un mamífero que haya sido diagnosticado con esa infección viral, o que esté en riesgo de desarrollar esa infección viral, un compuesto de la fórmula I o de la fórmula II, el cual comprende además la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes activos contra el virus VIH, en donde el agente activo contra el virus VIH se selecciona a partir de inhibidores de transcriptasa inversa de nucleótidos; inhibidores de transcriptasa inversa no de nucleótidos; inhibidores de proteasa; inhibidores de entrada, de unión, y de fusión; inhibidores de integrasa; inhibidores de maduración; inhibidores de CXCR4; e inhibidores de CCR5.

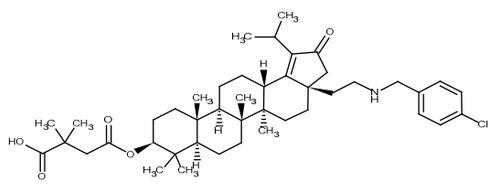
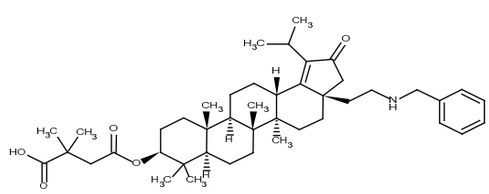
En las modalidades adicionales, el compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona a partir de los compuestos estipulados en la Tabla 2.

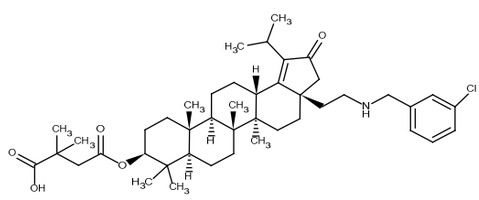
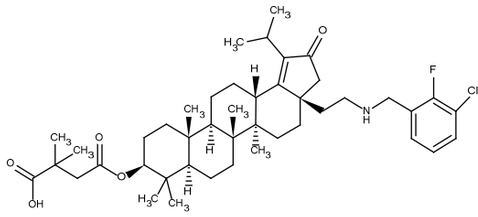
Tabla 2

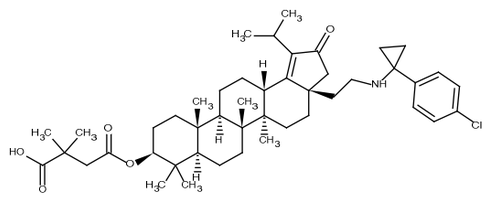
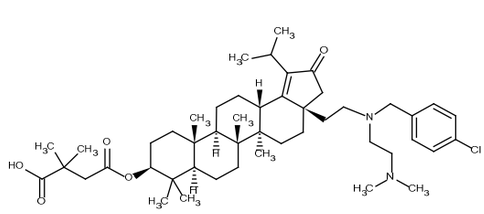
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
1		Ácido 4-[(1R)-1-[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-17-[(3-carboxi-3,3-dimetil-propanoil)-oxi]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-5-il]-2-

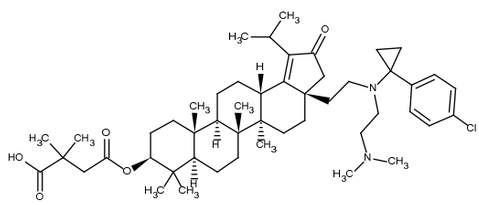
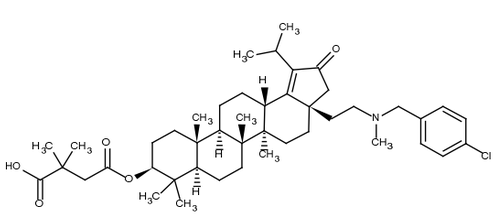
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
		{[(4-cloro-fenil)-metil]-amino}-etoxi]-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
2		Ácido 4-[(1R)-1-[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-17-[(3-carboxi-3,3-dimetil-propanoil)-oxi]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-5-il]-2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-etoxi]-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

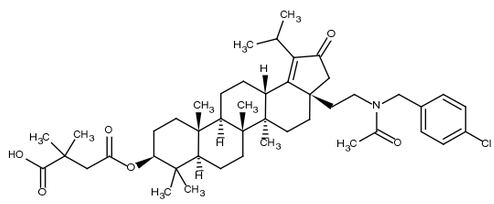
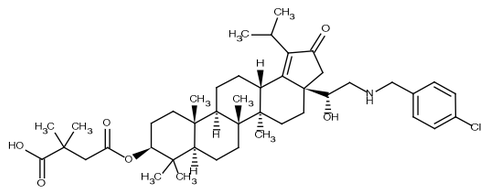
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
3		Ácido 4-[(1S)-1-[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-17-[(3-carboxi-3,3-dimetil-propanoil)-oxi]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-5-il]-2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-amino}-etoxi]-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
4		Ácido 4-[(1S)-1-[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-17-[(3-carboxi-3,3-dimetil-propanoil)-oxi]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-5-il]-2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-

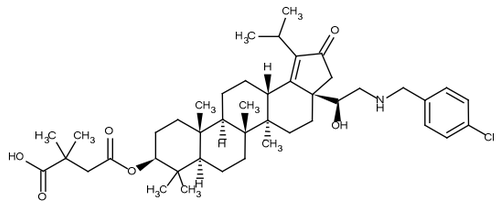
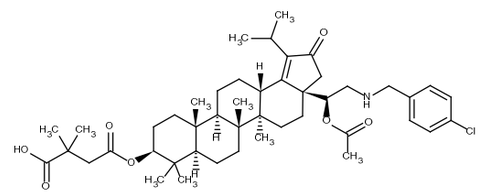
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
		etoxi]-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
5		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-(2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-amino}-etil)-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
6		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[2-(bencil-amino)-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

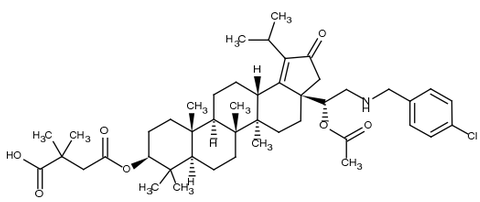
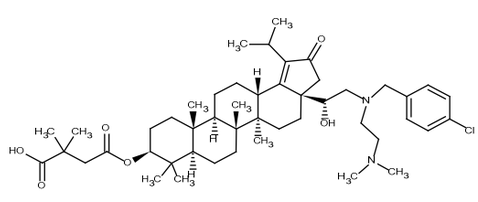
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
7		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-(2-{[(3-cloro-fenil)-metil]-amino}-etil)-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
8		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-(2-{[(3-cloro-2-fluoro-fenil)-metil]-amino}-etil)-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

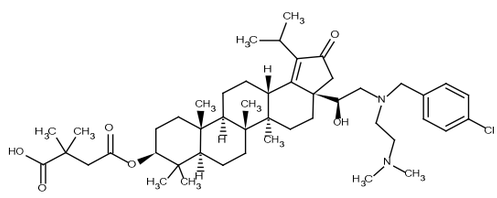
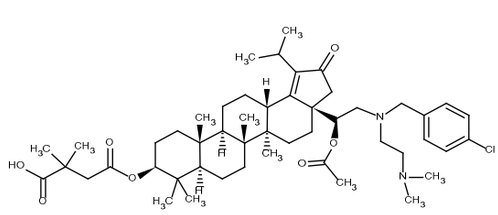
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
9		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-(2-{[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-amino}-etil)-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
10		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-(2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-etil)-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

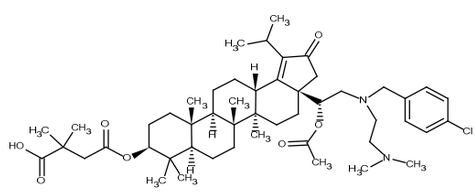
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
11		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-(2-{[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil][2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-etil)-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
12		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-(2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-(metil)-amino}-etil)-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

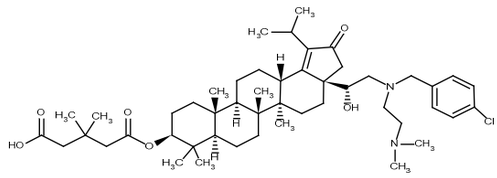
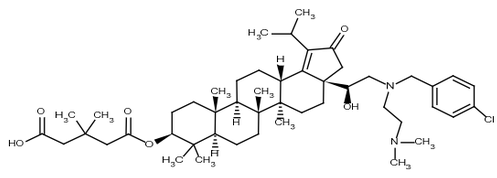
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
13		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-(2-{N-[(4-cloro-fenil)-metil]-acetamido}etil)-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
14		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

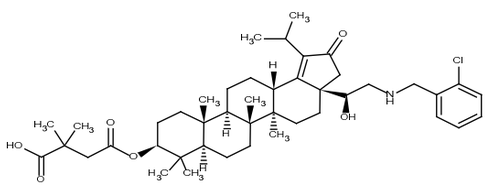
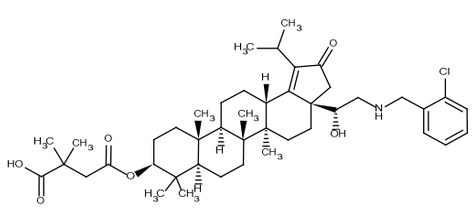
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
15		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
16		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

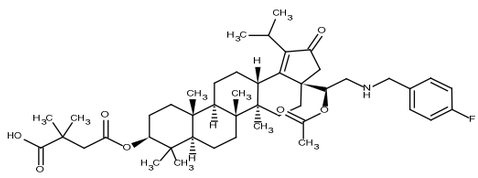
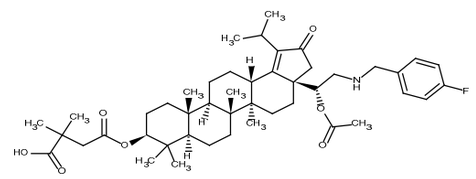
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
17		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-1-(acetiloxi)-2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-amino}-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
18		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-

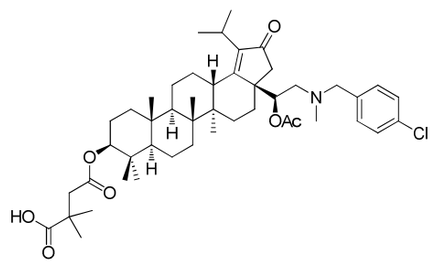
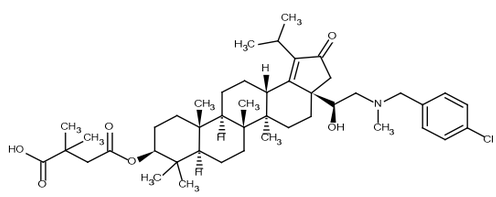
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
		butanoico
19		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
20		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-1-(acetiloxi)-2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-

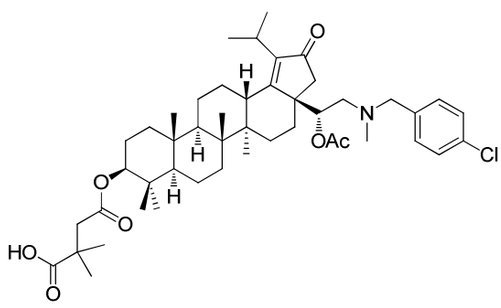
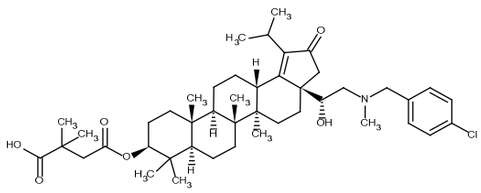
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
		oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
21		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-1-(acetiloxi)-2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

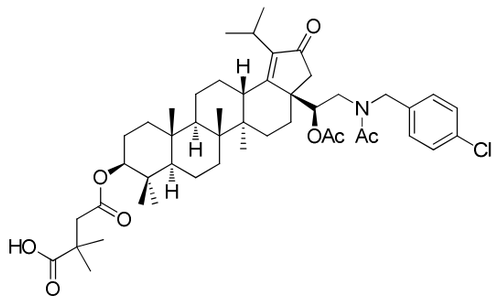
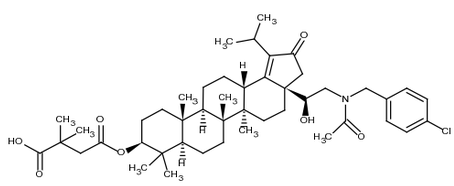
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
22		Ácido 5-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-3,3-dimetil-5-oxopentanoico
23		Ácido 5-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-3,3-dimetil-5-oxopentanoico

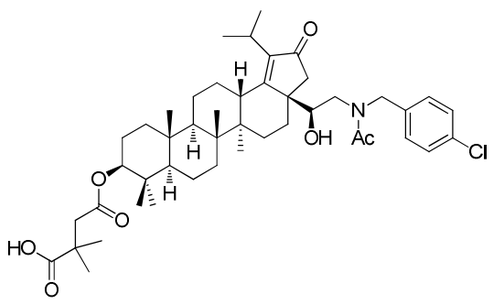
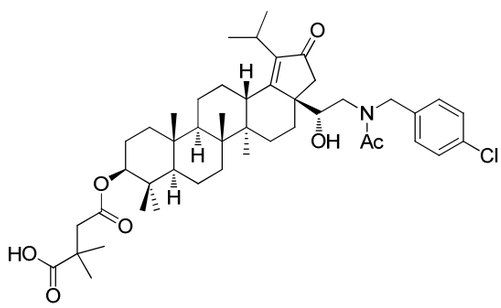
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
24		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-{[(2-cloro-fenil)-metil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
25		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-2-{[(2-cloro-fenil)-metil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

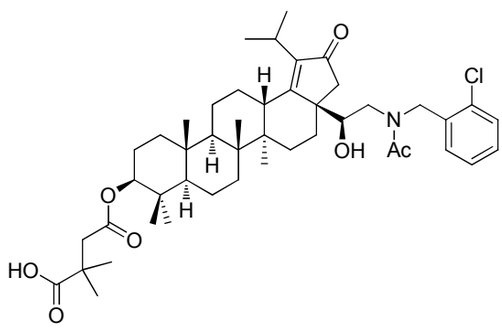
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
26		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-1-(acetiloxi)-2-{[(4-fluoro-fenil)-metil]-amino}-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
27		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-1-(acetiloxi)-2-{[(4-fluoro-fenil)-metil]-amino}-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

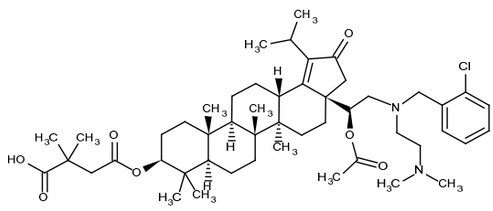
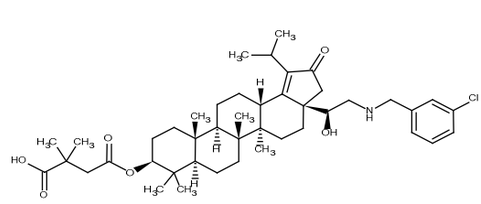
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
28		Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-acetoxi-2-((4-cloro-bencil)-(metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
29		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-(metil)-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

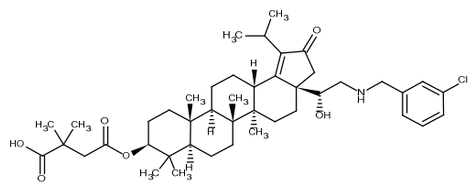
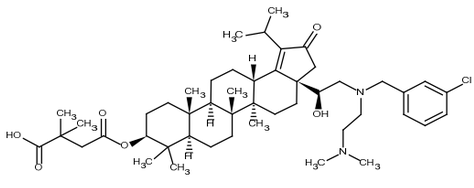
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
30		Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-acetoxi-2-((4-cloro-bencil)-(metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
31		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-(metil)-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

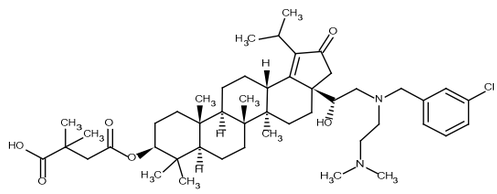
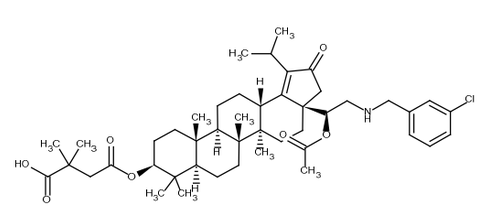
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
32		Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-acetoxi-2-(N-(4-cloro-bencil)-acetamido)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
32		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-{N-[(4-cloro-fenil)-metil]-acetamido}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

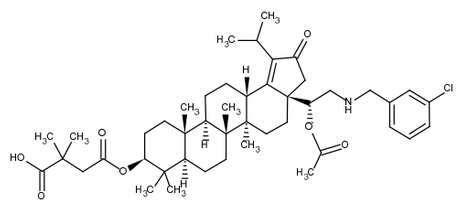
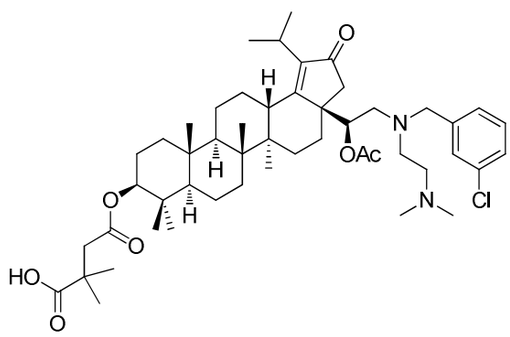
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
33		Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(N-(4-cloro-bencil)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
34		Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(N-(4-cloro-bencil)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

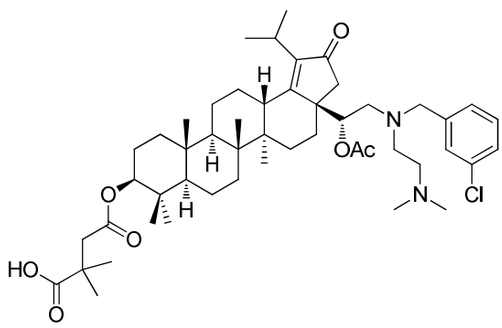
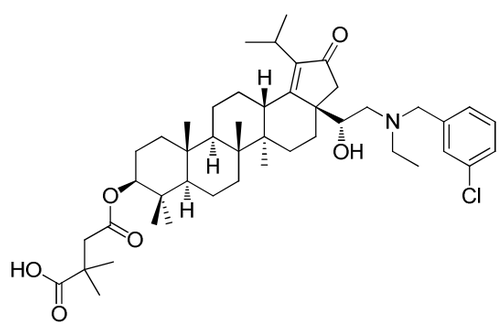
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
35		Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(N-(2-cloro-bencil)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

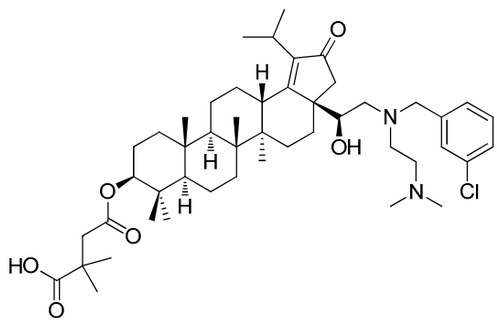
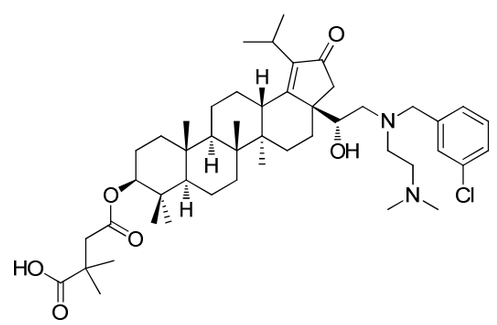
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
36		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-1-(acetiloxi)-2-{[(2-cloro-fenil)-metil]-[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
37		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-{[(3-cloro-fenil)-metil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

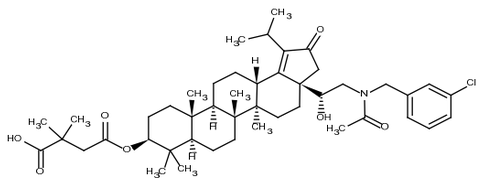
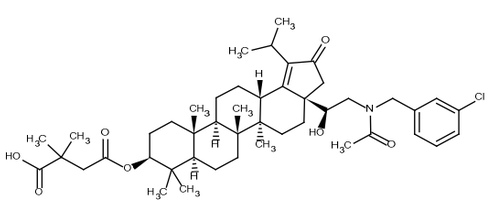
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
38		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-2-{[(3-cloro-fenil)-metil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
37		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-{[(3-cloro-fenil)-metil]-[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

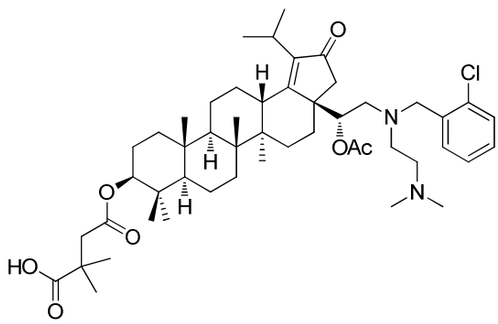
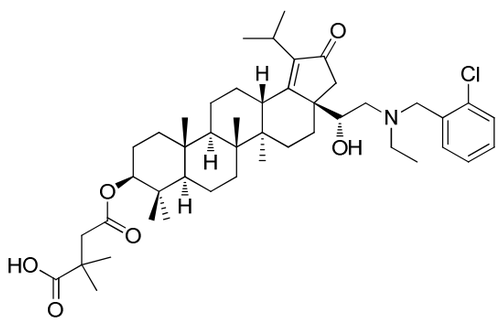
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
38		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-2-{[(3-cloro-fenil)-metil]-[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
39		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-1-(acetiloxi)-2-{[(3-cloro-fenil)-metil]-amino}-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

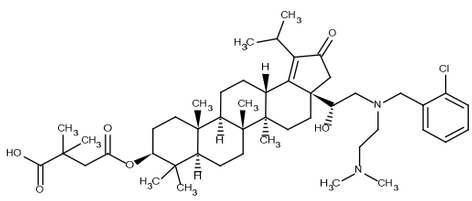
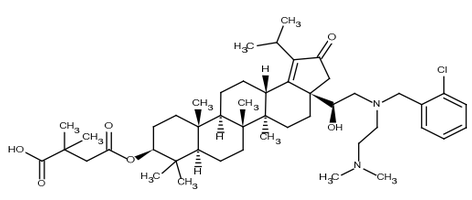
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
40		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-1-(acetiloxi)-2-{[(3-cloro-fenil)-metil]-amino}-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
41		Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-acetoxi-2-((3-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

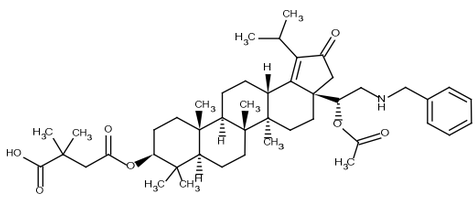
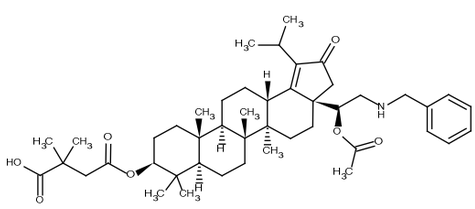
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
42		Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-acetoxi-2-((3-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
43		Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((3-cloro-bencil)-(etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

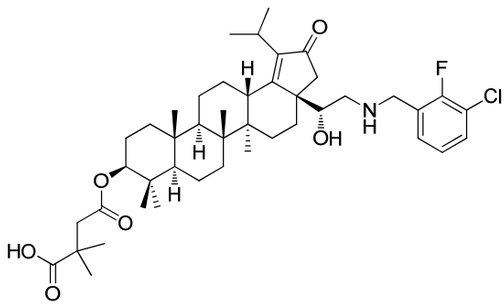
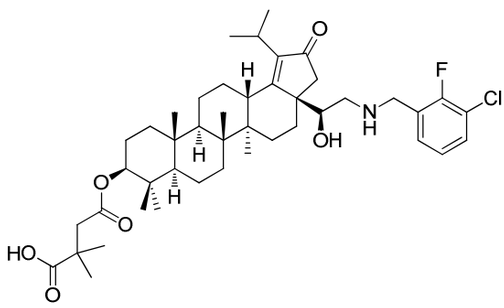
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
44		Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((3-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
45		Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((3-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-

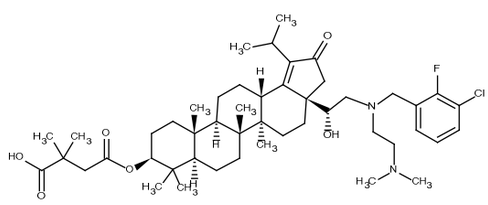
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
		butanoico
46		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-2-{N-[(3-cloro-fenil)-metil]-acetamido}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
47		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-{N-[(3-cloro-fenil)-metil]-acetamido}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-

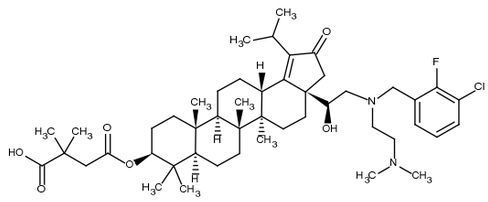
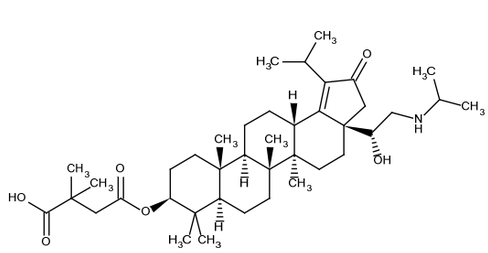
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
		oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
48		Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-acetoxi-2-((2-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
49		Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-cloro-bencil)-(etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-

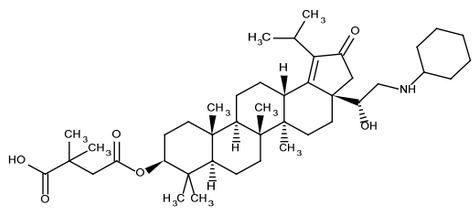
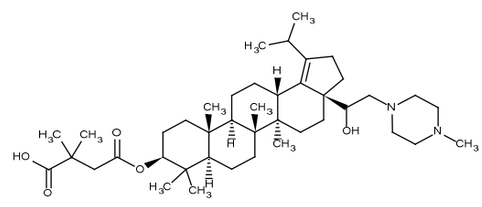
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
		ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
50		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-2-{[(2-cloro-fenil)-metil]-[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
51		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-{[(2-cloro-fenil)-metil]-[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-

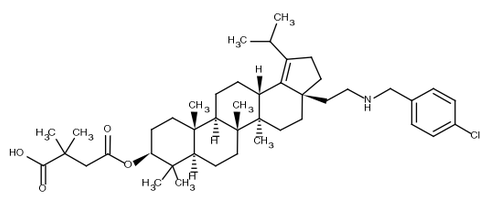
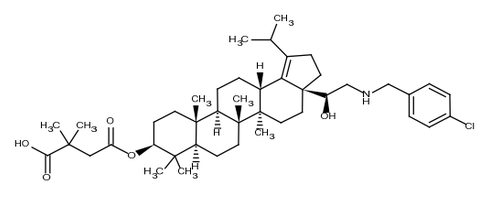
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
		oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
52		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-1-(acetiloxi)-2-(bencil-amino)-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
53		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-1-(acetiloxi)-2-(bencil-amino)-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

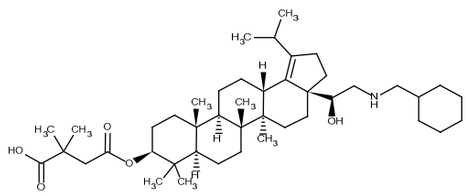
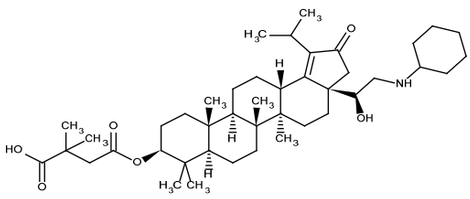
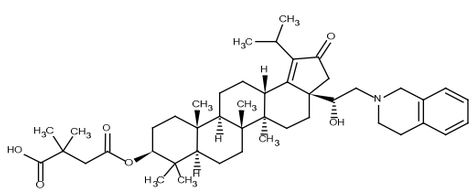
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
54		Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((3-cloro-2-fluoro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
55		Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((3-cloro-2-fluoro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-

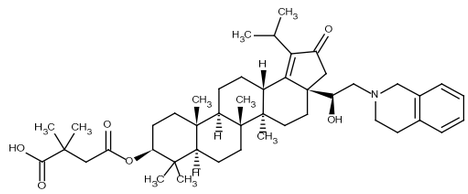
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
		butanoico
56		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-2-{[(3-cloro-2-fluoro-fenil)-metil]-[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

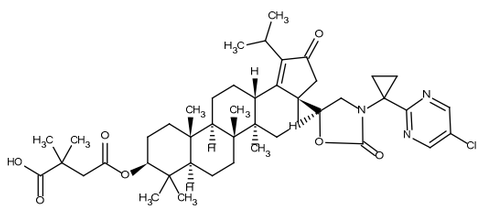
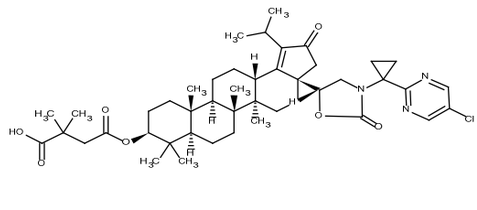
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
57		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-{[(3-cloro-2-fluoro-fenil)-metil]-[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
58		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(propan-2-il)-amino]-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-

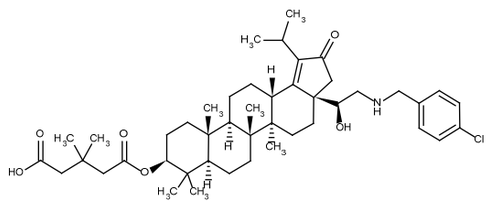
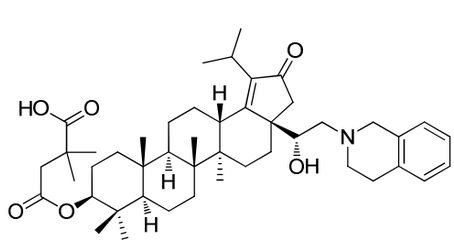
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
		butanoico
59		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-2-(ciclohexil-amino)-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
53		Ácido 4-{[(1R,2R,5S,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[1-hidroxi-2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

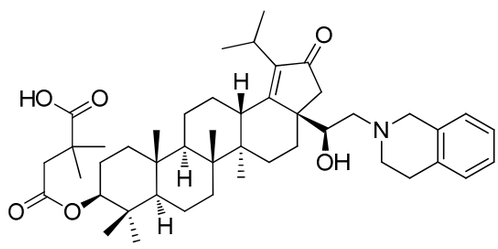
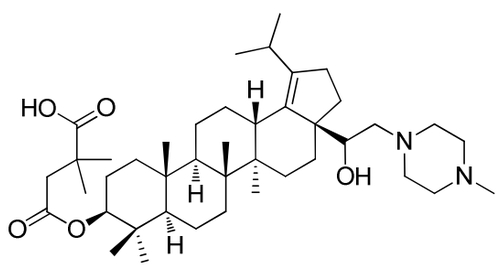
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
54		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-(2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-amino}-etil)-1,2,14,18,18-pentametil-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
55		Ácido 4-{[(1R,2R,5S,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

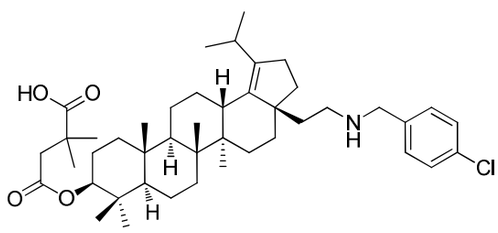
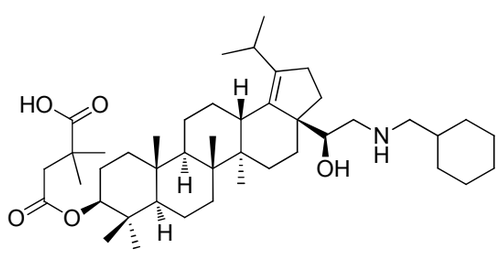
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
56		Ácido 4-{[(1R,2R,5S,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-[(ciclohexil-metil)-amino]-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
57		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-(ciclohexil-amino)-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
58		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-1-

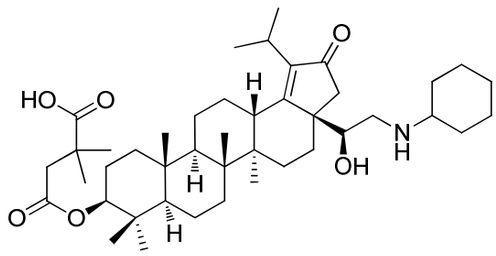
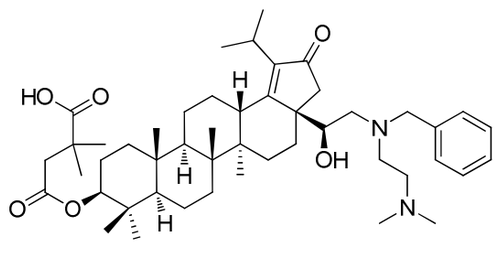
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
		hidroxi-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-2-il)-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
59		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-1-hidroxi-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-2-il)-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

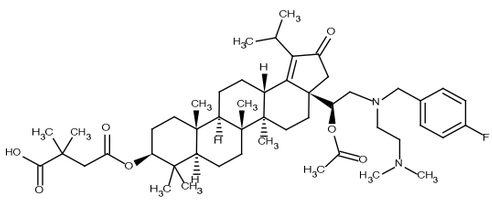
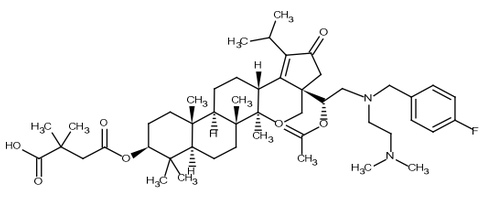
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
60		Ácido 4-{[(1R,2R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(5S)-3-[1-(5-cloro-pirimidin-2-il)-ciclopropil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
61		Ácido 4-{[(1R,2R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(5R)-3-[1-(5-cloro-pirimidin-2-il)-ciclopropil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

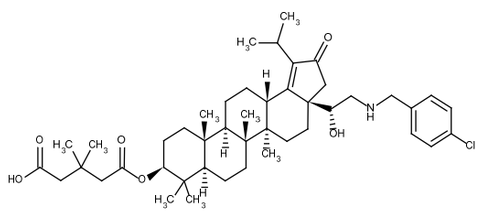
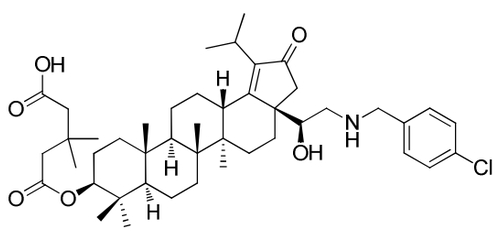
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
62		Ácido 5-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-3,3-dimetil-5-oxopentanoico
63		Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

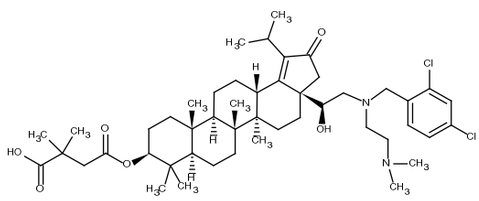
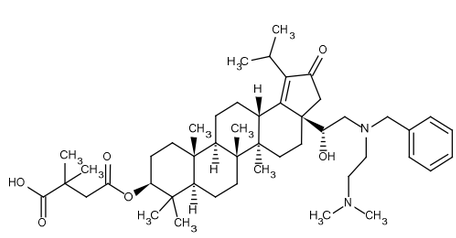
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
64		Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
65		Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

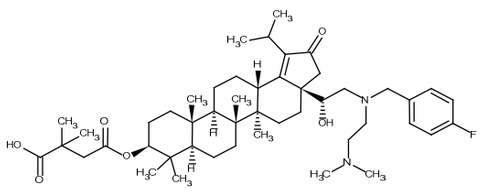
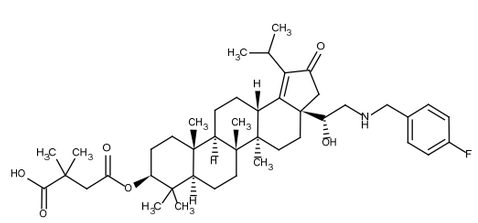
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
66		Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((4-cloro-bencil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
67		Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((ciclohexil-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

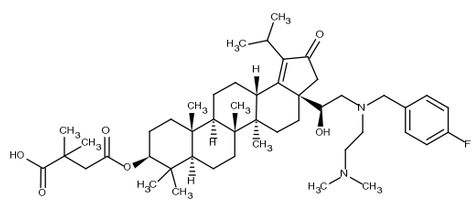
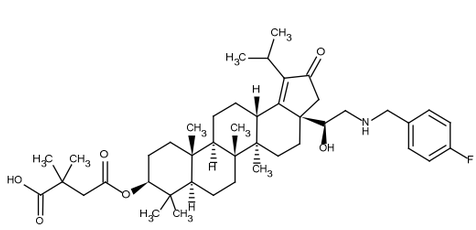
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
68		Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(ciclohexil-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
69		Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(bencil-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

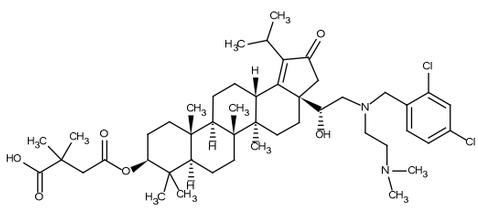
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
70		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-1-(acetiloxi)-2-{[2-(dimetil-amino)-etil][(4-fluoro-fenil)-metil]-amino}-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
71		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-1-(acetiloxi)-2-{[2-(dimetil-amino)-etil][(4-fluoro-fenil)-metil]-amino}-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-

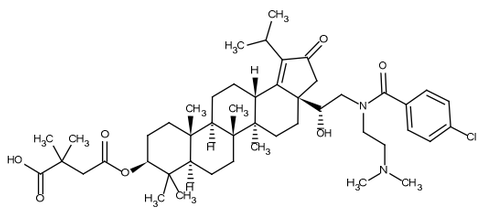
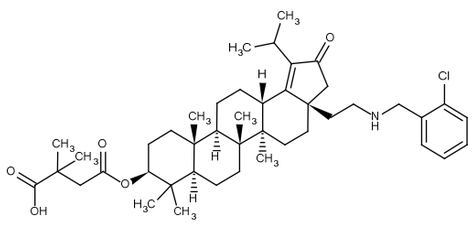
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
		butanoico
72		Ácido 5-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-3,3-dimetil-5-oxopentanoico
73		Ácido 5-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-3,3-dimetil-5-

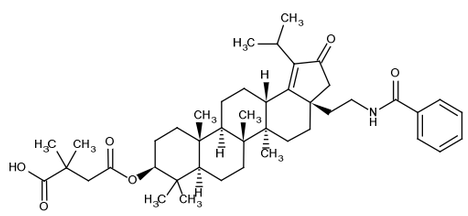
Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
		oxopentanoico
74		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-{[(2,4-dicloro-fenil)-metil]-[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
75		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-2-{bencil[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-

Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
		[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
76		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-2-{[2-(dimetil-amino)-etil][(4-fluoro-fenil)-metil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
77		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-2-{[(4-fluoro-fenil)-metil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-

Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
		oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
78		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-{[2-(dimetil-amino)-etil][(4-fluoro-fenil)-metil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
79		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-{[(4-fluoro-fenil)-metil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-

Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
		butanoico
80		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-2-{[(2,4-dicloro-fenil)-metil]-[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
81		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-2-[1-(4-cloro-fenil)-N-[2-(dimetil-amino)-etil]-formamido]-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
82		Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-(2-{[(2-cloro-fenil)-metil]-amino}-etil)-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

Ej. #	Estructura Progenitora	Nombre químico
83		Ácido 2,2-dimetil-4-oxo-4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-5-[2-(fenil-formamido)-etil]-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-butanoico

Los compuestos de la Tabla 2 se sintetizaron de acuerdo con los métodos sintéticos, los Esquemas Generales, y los Ejemplos descritos más adelante.

En ciertas modalidades, los compuestos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se seleccionan a partir de los compuestos estipulados en la Tabla 2.

Métodos Sintéticos

Los métodos de síntesis para las entidades químicas proporcionadas emplean materiales de partida fácilmente disponibles, empleando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que, cuando se dan las condiciones del proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.), también se pueden emplear otras condiciones del proceso, a menos que se informe de otra manera. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o solventes particulares utilizados, pero estas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante procedimientos de optimización de rutina.

Adicionalmente, los métodos de esta invención pueden emplear los grupos

protectores que impidan que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones indeseadas. Los grupos protectores adecuados para diferentes grupos funcionales, así como las condiciones adecuadas para proteger y desproteger los grupos funcionales particulares, son bien conocidos en la materia. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores en T. W. Greene y G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Tercera Edición, Wiley, Nueva York, 1999, y las referencias citadas en el mismo.

Adicionalmente, las entidades químicas proporcionadas pueden contener uno o más centros quirales, y estos compuestos se pueden preparar o aislar como los estereoisómeros puros, es decir, como los enantiómeros o diaestereómeros individuales, o como mezclas enriquecidas en estereoisómeros. Todos estos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) se incluyen dentro del alcance de esta memoria descriptiva, a menos que se indique de otra manera. Los estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) se pueden preparar utilizando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en este campo. De una manera alternativa, las mezclas racémicas de estos compuestos se pueden separar utilizando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, agentes de resolución quirales y similares.

Los materiales de partida para las siguientes reacciones son compuestos generalmente conocidos o se pueden preparar mediante los procedimientos conocidos o mediante modificaciones obvias de los mismos. Por ejemplo, muchos de los materiales de partida están disponibles con los proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EUA), Bachem (Torrance, California, EUA), Ernka-Chemce o Sigma (St. Louis, Missouri, EUA). Otros se pueden preparar mediante los procedimientos o las modificaciones obvias de los mismos descritos en los textos de referencia convencionales, tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1 a 15 (John Wiley and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volúmenes 1 a 5 y Suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989),

Organic Reactions, Volúmenes 1 a 40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4ª Edición), y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en la presente tienen lugar a presión atmosférica, en términos generales dentro de un intervalo de temperatura de -78°C a 200°C. Además, excepto como sean empleados en los Ejemplos o como se especifique de otra manera, los tiempos y las condiciones de reacción pretenden ser aproximados, por ejemplo, teniendo lugar a aproximadamente la presión atmosférica, dentro de un intervalo de temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 110°C durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas; las reacciones que se dejan ejecutar durante la noche promedian un período de aproximadamente 16 horas.

Los términos "solvente", "solvente orgánico", y "solvente inerte", cada uno significa un solvente inerte bajo las condiciones de la reacción que se estén describiendo en conjunto con los mismos [incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidro-furanilo ("THF"), dimetil-formamida ("DMF"), cloroformo, cloruro de metileno (o dicloro-metano), dietil-éter, metanol, N-metil-pirrolidona ("NMP"), piridina, y similares.

El aislamiento y la purificación de las entidades químicas e intermediarios descritos en la presente, se pueden efectuar, si se desea, mediante cualquier procedimiento de separación o purificación adecuado, tal como, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía en columna, cromatografía de capa delgada o cromatografía de capa gruesa, o una combinación de estos procedimientos. Las ilustraciones específicas de los procedimientos de separación y aislamiento adecuados se pueden tener mediante una referencia a los ejemplos que se encuentran más adelante en la presente. Sin embargo, también se pueden emplear otros procedimientos de separación o aislamiento equivalentes.

Cuando se desee, los isómeros (R) y (S) se pueden resolver mediante los métodos conocidos por los expertos en este campo, por ejemplo mediante la formación de sales o

complejos diaestereoisoméricos, los cuales se pueden separar, por ejemplo, mediante cristalización; por medio de la formación de derivados diaestereoisoméricos, los cuales se puede separar, por ejemplo, mediante cristalización, cromatografía de gases-líquidos o de líquidos; la reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico del enantiómero, por ejemplo oxidación o reducción enzimática, seguida por la separación de los enantiómeros modificados y no modificados; o cromatografía de gases-líquidos o de líquidos en un medio ambiente quiral, por ejemplo sobre un soporte quiral, tal como sílice con un ligando quiral enlazado, o en la presencia de un solvente quiral. De una manera alternativa, un enantiómero específico se puede sintetizar mediante síntesis asimétrica, utilizando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o solventes, o mediante la conversión de un enantiómero hasta otro por medio de transformación asimétrica.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos sirven para describir más completamente la manera de elaborar y utilizar la invención anteriormente descrita. Se entiende que estos ejemplos de ninguna manera sirven para limitar el verdadero alcance de la invención, sino que más bien se presentan para propósitos ilustrativos. En los Ejemplos que se encuentran más adelante y en los esquemas sintéticos anteriores, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se define una abreviatura, tiene su significado generalmente aceptado.

aq.	=	acuoso
µL	=	microlitros
µM	=	micromolar
RMN	=	resonancia magnética nuclear

boc	=	terbutoxi-carbonilo
br	=	amplia
Cbz	=	benciloxi-carbonilo
d	=	doblete
δ	=	cambio químico
°C	=	grados Celsius
DCM	=	dicloro-metano
dd	=	doblete de dobletes
DMEM	=	Medio de Eagle Modificado por Dulbecco
DMF	=	N,N-dimetil-formamida
DMSO	=	sulfóxido de dimetilo
EtOAc	=	acetato de etilo
g	=	gramos
h o hr	=	horas
HCV	=	virus de hepatitis C
HPLC	=	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
Hz	=	hertz
IU	=	Unidades Internacionales
IC_{50}	=	concentración inhibidora con una inhibición del 50 por ciento

J	=	constante de acoplamiento (dada en Hz a menos que se indique de otra manera)
m	=	multiplete
M	=	molar
$M+H^+$	=	pico de espectro de masas de progenitor más H^+
mg	=	miligramos
min	=	minutos
mL	=	mililitros
mM	=	milimolar
mmol	=	milimoles
MS	=	espectro de masas
nm	=	nanomolar
ppm	=	partes por millón
c.s.	=	cantidad suficiente
s	=	singulete
RT	=	temperatura ambiente
sat.	=	saturado
t	=	triplete
TFA	=	ácido trifluoro-acético

Descripción del Equipo

Los espectros de ^{1}H RMN se registraron en un espectrómetro Bruker Avance-III 400. Los cambios químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades δ). Las constantes de acoplamiento están en unidades de hertz (Hz). Los patrones de división describen las multiplicidades aparentes y se designan como s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), quint (quinteto), m (multiplete), br (amplia).

Los espectros de masas (MS) analíticos de baja resolución se registraron en un Agilent 1200 HPLC/6110 ó en un Agilent 1200 HPLC/6130, utilizando una SunFire C18, 4.6 x 50 milímetros, 3.5 micras, utilizando un método de elución en gradiente.

Solvente A: ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.01 por ciento en agua;

Solvente B: ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.01 por ciento en acetonitrilo;

Constante A durante 1.2 minutos, seguidos por el 5 por ciento al 95 por ciento o del 20 por ciento al 95 por ciento de B durante 4 minutos.

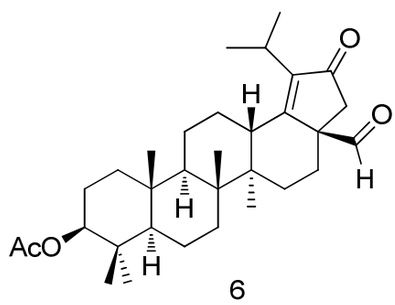
Esquemas y Procedimientos Experimentales

Los siguientes esquemas y procedimientos ilustran la manera en que se pueden preparar los compuestos de la presente invención. Los solventes y condiciones de reacción específicos referidos también son ilustrativos y no pretenden ser limitantes. Los compuestos no descritos son aquéllos comercialmente disponibles o bien son preparados fácilmente por un experto en la materia utilizando los materiales de partida disponibles. Los Ejemplos que se dan a conocer en la presente son para propósitos ilustrativos solamente y no pretenden limitar el alcance de la invención. Todos los ejemplos exhibieron valores IC_{50} de LHIV de entre 1 μM y 1 nM utilizando el ensayo que se da a conocer en la presente.

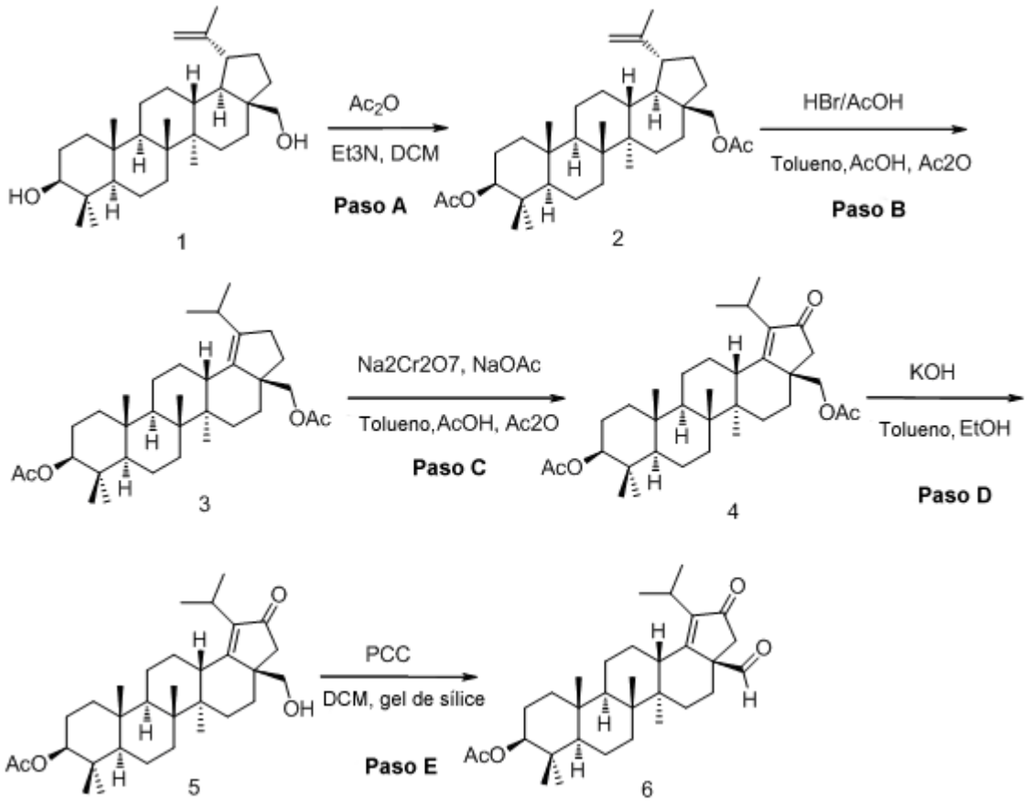
Para varios de los Ejemplos, la estereoquímica del alcohol secundario C28, cuando estuvo presente, no se confirmó definitivamente con respecto a su configuración absoluta. A menos que se informe de otra manera, los compuestos ejemplificados en la presente solicitud se aislaron como los estereoisómeros ópticamente puros, e inicialmente se asignaron a una configuración como se encuentra dibujada. Existe la posibilidad de que

algunos de éstos puedan estar enlistados como la estereoquímica opuesta en la única posición C28 como se muestra. Esto de ninguna manera significa que se limite el alcance de la invención o la utilidad de los compuestos de la fórmula I. Los ejemplos adicionales contenidos dentro, se determinaron por tener la configuración mostrada mediante los métodos espectroscópicos bien conocidos por los expertos en este campo, incluyendo, pero no limitándose a, los métodos de RMN 1D y 2D, dicroísmo circular vibracional, y cristalografía de rayos-X. Estos ejemplos y los métodos para elaborar ambos diaestereómeros deben servir para ejemplificar claramente que los estereoisómeros puros de tanto la configuración R como S en la posición C28 se obtienen, se separan y se caracterizan fácilmente, y cualesquiera ejemplos no definidos restantes se podrían confirmar mediante métodos similares bien conocidos por un experto en la materia.

Síntesis del aldehído Intermediario **6**.



6



Paso A: Intermediario 2

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

A una solución del Intermediario **1** (20 gramos, 45.2 milimoles), 4-dimetil-amino-piridina (DMAP, 1.66 gramos, 13.6 milimoles), y Et_3N (63 mililitros, 136 milimoles) en CH_2Cl_2 (DCM, 100 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó anhídrido acético (Ac_2O, 17.1 mililitros, 113 milimoles). Después de que se calentó a reflujo durante la noche, y se enfrió a temperatura ambiente, la reacción se apagó con agua (50 mililitros). La fase orgánica se lavó entonces con agua (50 mililitros, 2 veces), y se secó sobre sulfato de sodio. Después de remover la mayor parte del solvente orgánico bajo presión reducida, se agregó etanol anhidro (50 mililitros), y los precipitados resultantes se recolectaron mediante filtración como un sólido blanco (intermediario **2**, 20 gramos, 84 por ciento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.69 (1H, m), 4.59 (1H, m), 4.51-4.43 (1H, m), 4.25 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.85 (1H, d, J = 10.8 Hz), 2.49-2.40 (1H, m), 2.07 (3H, s), 2.04

(3H, s), 1.98-0.77 (42H, m). LC/MS: m/z calculado 526.4, encontrado 527.7 (M + 1)+.

Paso B: Intermediario 3

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

Se agregó HBr en ácido acético (40 mililitros, 33 por ciento) a una suspensión del Intermediario **2** (20 gramos, 38 milimoles) en tolueno (40 mililitros), Ac_2O (40 mililitros), y ácido acético (AcOH, 40 mililitros) previamente calentada a 105°C. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a esta temperatura durante 1.5 horas. Después de enfriarse, se agregó acetato de sodio (24 gramos), y la mezcla de reacción resultante se evaporó a sequedad. El residuo marrón pálido se absorbió en dicloro-metano (DCM) (200 mililitros), y la fase orgánica se lavó con agua (100 mililitros, 3 veces), se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó a sequedad bajo presión reducida, para proporcionar un residuo, el cual entonces se recristalizó a partir de etanol (EtOH, 95 por ciento) y DCM, para proporcionar el Intermediario 3 (13.8 gramos, 69 por ciento), como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.50-4.46 (1H, m), 4.02 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.98 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.18-3.10 (1H, m), 2.43-2.40 (1H, m), 2.26-2.22 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.00-1.95 (1H, m), 1.90-1.85 (1H, m), 1.77-0.83 (39 H, m). LC/MS: m/z calculado 526.4, encontrado 549.2 (M+Na)+.

Paso C: Intermediario 4

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

Una mezcla del Intermediario **3** (7 gramos, 13.29 milimoles), acetato de sodio (NaOAc, 6.21 gramos, 76 milimoles), y dihidrato de dicromato de sodio (4.75 gramos, 15.95 milimoles) en tolueno anhidro (90 mililitros), AcOH (119 mililitros), y Ac_2O (29

mililitros), se agitó a 60°C durante la noche. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se dividió entre agua (150 mililitros) y acetato de etilo (EtOAc, 250 mililitros). La fase orgánica se lavó sucesivamente con: agua (100 mililitros), una solución saturada de carbonato de sodio (100 mililitros, 2 veces), y salmuera (100 mililitros, 2 veces), entonces se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida, para proporcionar un aceite pegajoso. El aceite pegajoso se trituró con metanol (250 mililitros), y los precipitados se recolectaron para dar el Intermediario **4** (6 gramos, 11.1 milimoles, 83 por ciento), como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.52-4.46 (1H, m), 4.33 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 4.06 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 3.21-3.16 (1H, m), 2.86 (1H, dd, *J* = 12.8, 3.2 Hz), 2.42-2.36 (1H, m), 2.05 (3H, s), 2.00 (3H, s), 1.94-0.84 (40H, m). LC/MS: m/z calculado 540.4, encontrado 563.3 (M + Na)+.

Paso D: Intermediario 5

Acetato de (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(Hidroxi-metil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo.

Una mezcla del Intermediario **4** (7 gramos, 12.94 milimoles) e hidróxido de potasio (KOH, 0.872 gramos, 15.5 milimoles) en EtOH (200 mililitros), y tolueno (200 mililitros), se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl acuoso (1*N*) a un pH de 7, y se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se absorbió en agua y una pequeña cantidad de acetona. Los precipitados se recolectaron y luego se lavó con agua, y se secó al vacío, para obtener el Intermediario **5** (6.0 gramos, 93 por ciento), como un sólido blanco. LC/MS: m/z calculado 498.4, encontrado 499.3 (M + 1)+.

Paso E: Intermediario 6

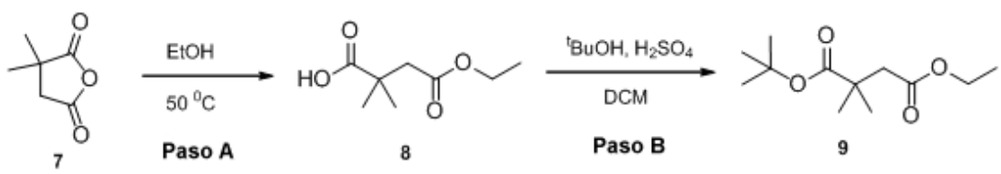
Acetato de (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-formil-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-

pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,

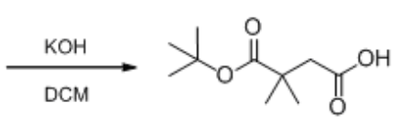
5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo

A una solución del Intermediario **5** (5.1 gramos, 10.23 mili-moles) en dicloro-metano (DCM) (300 mililitros), a temperatura ambiente, se agregaron cloro-cromato de piridinio (PCC, 6.61 gramos, 30.7 milimoles), y gel de sílice (6.6 gramos). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que la reacción se apagó con agua, la fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (100 mililitros), se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó bajo presión reducida, para proporcionar un producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc: PE = 1:10 a 1:5), para proporcionar el Intermediario **6** (4.2 gramos, 83 por ciento), como un sólido blanco. LC/MS: m/z calculado 496.4, encontrado 497.2 (M + 1)+.

La síntesis del oxo-butanoato intermediario **10** se llevó a cabo de acuerdo con los siguientes procedimientos.



7 8 9



10

Paso A: Intermediario 8

Ácido 4-etoxi-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

Una solución de la 3,3-dimetil-dihidro-furan-2,5-diona **7** (25 gramos, 195 milimoles) en EtOH anhidro (150 mililitros) se agitó a 50°C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el solvente se removió bajo presión reducida con un evaporador giratorio, y el residuo se trituró con hexano a -50°C para proporcionar el Intermediario **8** (25 gramos, 133 milimoles, 67.9 por ciento), como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.13-4.18 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 2.62 (2H, s), 1.28 (6H, s),1.32-1.25 (3H, t, *J* = 7.6 Hz). LC/MS: m/z calculado 174.1, encontrado 173.1 (M-1)-.

Paso B: Intermediario 9

4-etil-2,2-dimetil-succinato de 1-terbutilo

A una mezcla del Intermediario **8** (20 gramos, 109 milimoles), sulfato de magnesio (52.5 gramos, 436 milimoles), y terbutanol (60 mililitros) en dicloro-metano (DCM) (480 mililitros), se le agregó ácido sulfúrico (8.72 mililitros, 164 milimoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio (300 mililitros) y agua (300 mililitros). Se agregó dicloro-metano (DCM) para extraer el producto deseado, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, y se concentró, para proporcionar el Intermediario **9** (19 gramos, 83 milimoles, 80 por ciento), como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.02-4.08 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 2.46 (2H, s), 1.07 (9H, s), 1.14-1.20 (9H, m). LC/MS: m/z calculado 230.2, encontrado 253.1 (M+Na)+.

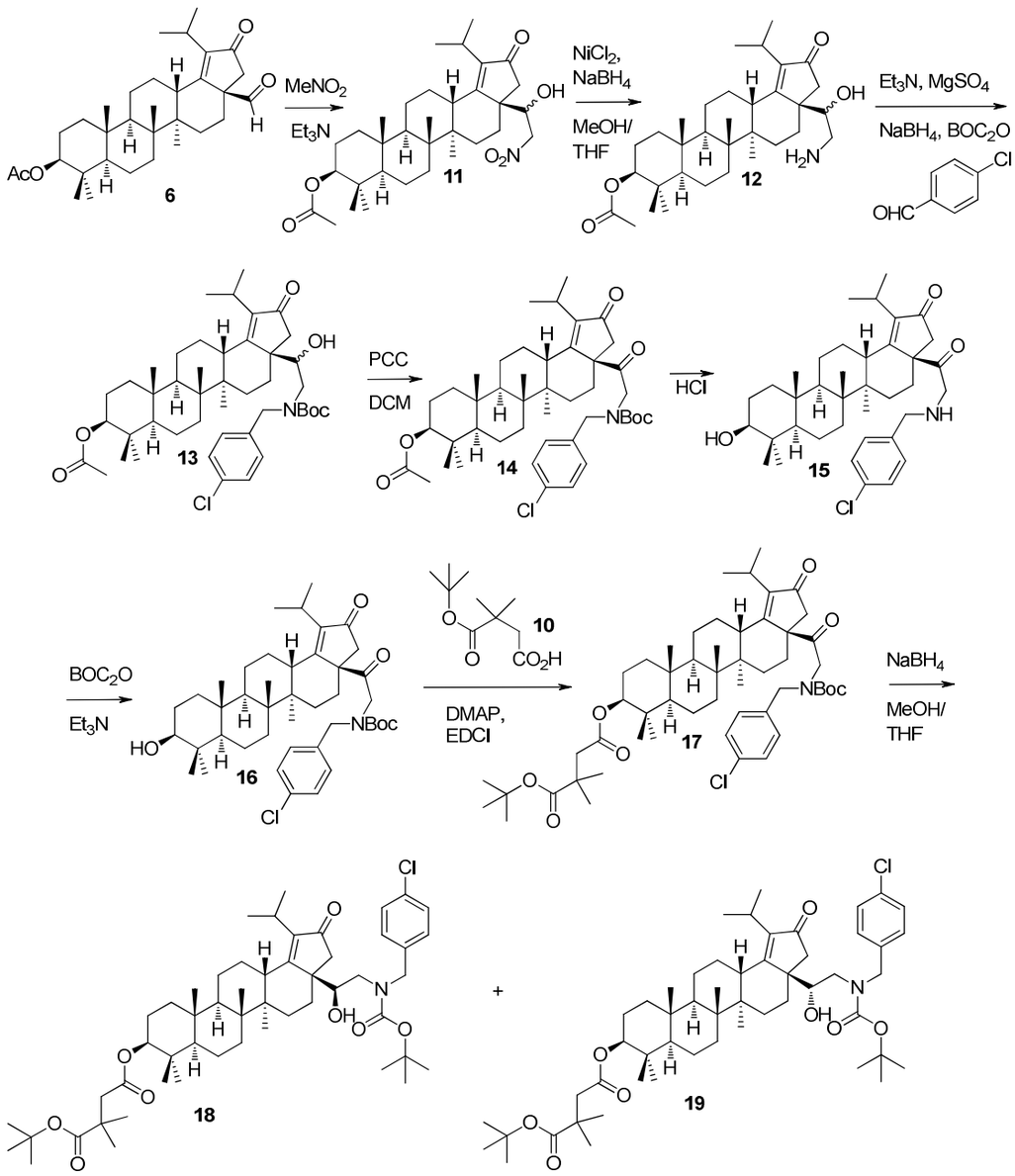
Paso C: Intermediario 10

Ácido 4-(terbutoxi)-3,3-dimetil-4-oxo-butanoico

A una solución del Intermediario **9** (10 gramos, 41.3 milimoles) en EtOH (200 mililitros), se le agregó hidróxido de potasio (12.86 gramos, 206 milimoles) en agua (100 mililitros), a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 3-4 con HCl 1N. La solución resultante se extrajo con éter (300 mililitros), y la fase de éter se secó y se concentró, para proporcionar un producto crudo, el cual se recristalizó a partir de hexano

a -10°C para proporcionar el Intermediario **10** (4 gramos, 19.78 milimoles, 47.9 por ciento), como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.58 (2H, s), 1.43 (9H, s), 1.25 (6H, s). LC/MS: m/z calculado 202.1, encontrado 201.1 $(M-1)^-$.

Síntesis de los intermediarios diaestereoméricos **18** y **19**.



Paso A: Intermediario 11

(3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-hidroxi-2-nitro-etil)-1-Acetato de isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5, 5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-

octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo

A una mezcla del acetato de (3b)-21,28-dioxolup-18-en-3-ilo (**6**) (25 gramos, 50.3 milimoles) y nitro-metano (150 mililitros, 2782 milimoles) agitada a temperatura ambiente, se le agregó trietil-amina (75 mililitros, 538 milimoles) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se lavó con éter de petróleo/EtOAc (2:1, 100 mililitros), para dar el producto (24 gramos, 43.0 milimoles, 85 por ciento de rendimiento), como un sólido blanco. LC/MS: m/z calculado 557.4, encontrado 558.2 $(M+1)^+$.

Paso B: Intermediario 12

Acetato de (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-amino-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo

A una solución del **11** (15.0 gramos, 26.9 milimoles) en metanol (300 mililitros), se le agregó $NiCl_2.6H_2O$ (9.59 gramos, 40.3 mili-moles) a -5°C, y se agregó lentamente borohidruro de sodio (10.17 gramos, 269 milimoles) a aproximadamente 5°C a 10°C (temperatura interna). La mezcla de reacción se agitó a -5°C (temperatura del baño) durante 30 minutos. La mezcla entonces se apagó con NH_4Cl saturado (200 mililitros), se diluyó con EtOAc (1500 mililitros), y entonces se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La capa orgánica se lavó con NH_4Cl saturado (50 mililitros), agua (800 mililitros), salmuera (800 mililitros), y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró, para proporcionar un sólido, el cual se lavó con éter de petróleo para dar el **12** (14 gramos, 24.40 milimoles, 91 por ciento de rendimiento), como un sólido blanco. LC/MS: m/z calculado 527.4, encontrado 528.3 $(M+1)^+$.

Paso C: Intermediario 13

Acetato de (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((terbutoxi-carbonil)-(4-cloro-

bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a, 5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo

A una solución del **12** (8 gramos, 14.58 milimoles), trietil-amina (0.813 mililitros, 5.83 milimoles), y $MgSO_4$ (2.63 gramos, 21.87 milimoles) en metanol (225 mililitros), agitada a temperatura ambiente, se le agregó 4-cloro-benzaldehído (2.056 mililitros, 17.50 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, entonces se enfrió a -5°C, y se agregó $NaBH_4$ en pequeñas porciones durante 10 minutos, y se agitó durante 30 minutos. En seguida de esto, se agregó Boc_2O (4.06 mililitros, 17.50 milimoles). La reacción se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (300 mililitros), y los sólidos se recolectaron y se secaron para dar el **13** (7 gramos, 8.56 milimoles, 58.7 por ciento de rendimiento) como una espuma blanca. LC/MS: m/z calculado 751.5, encontrado 774.3 $(M+Na)^+$.

Paso D: Intermediario 14

Acetato (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((terbutoxi-carbonil)-(4-cloro-bencil)-amino)-acetil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo

A una mezcla del **13** (25 gramos, 29.9 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (200 mililitros), se le agregaron PCC (50 gramos, 232 milimoles), y gel de sílice 50 gramos. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos se removieron mediante filtración para obtener una solución negra, la cual se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con hexano/EtOAc (10:1), para proporcionar el **14** (20 gramos, 23.99 milimoles, 80 por ciento de rendimiento), como un sólido blanco. LC/MS: m/z calculado 749.4, encontrado 772.2 $(M+Na)^+$.

Paso E: Intermediario 15

(3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((4-cloro-bencil)-amino)-acetil)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-2-ona

A una solución del **14** en 1,4-dioxano (200 mililitros) y metanol (200 mililitros) agitada a temperatura ambiente, se le agregó HCl (100 mililitros) en una carga. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 45°C. La mezcla de reacción se concentró y se lavó con acetona para dar el **15** (12.5 gramos, 17.45 milimoles, 87 por ciento de rendimiento) como una espuma blanca. LC/MS: m/z calculado 607.38, encontrado 608.0 $(M+1)^+$.

Paso F: Intermediario 16

4-cloro-bencil-(2-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a, 5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-3a-il)-2-oxo-etil)-carbamato de terbutilo

A una solución del **15** (6 gramos, 9.86 milimoles), y Et_3N (5.50 mililitros, 39.5 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (30 mililitros) agitada a temperatura ambiente, se le agregó Boc_2O (2.290 mililitros, 9.86 milimoles) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A partir de la TLC, la reacción se terminó. El solvente se removió al vacío. El producto crudo **16** (6 gramos, 8.47 milimoles, 86 por ciento de rendimiento) se utilizó sin mayor purificación.

Paso G: Intermediario 17

2,2-dimetil-succinato de 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((terbutoxi-carbonil)-(4-cloro-bencil)-amino)-acetil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a, 5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-1-terbutilo

A una solución del **10** (5.14 gramos, 25.4 milimoles), DMAP (5.17 gramos, 42.3

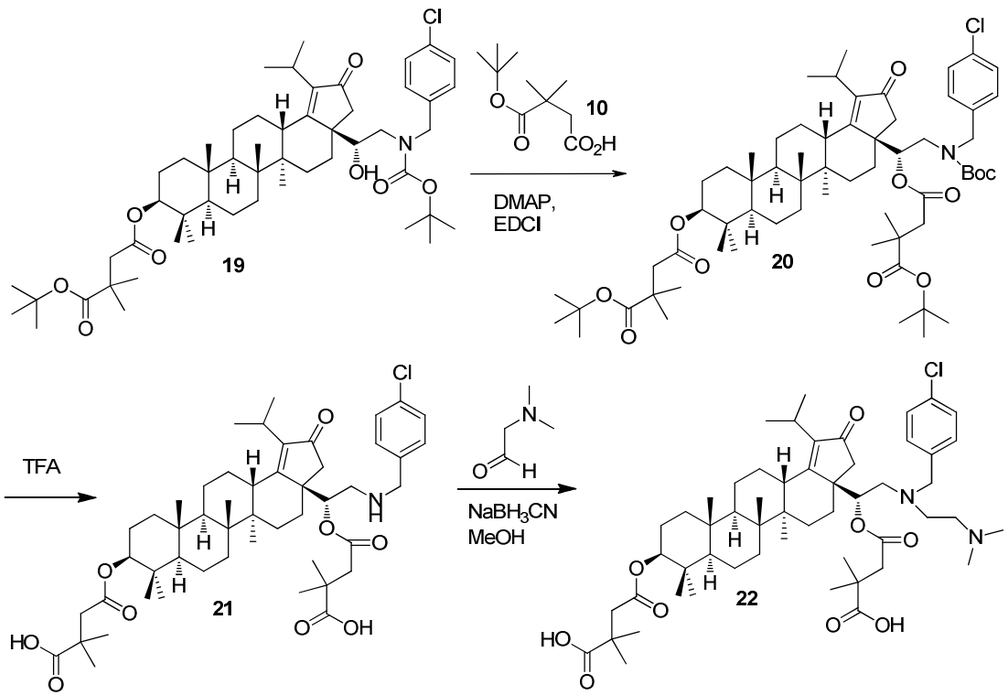
milimoles), y el **16** (6 gramos, 8.47 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (50 mililitros), agitada a temperatura ambiente, se le agregó EDC (8.12 gramos, 42.3 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que desapareció el material de partida, como se monitoreó mediante TLC. Después de que se terminó la reacción, la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2, y se lavó con NH_4Cl acuoso. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y el solvente se removió al vacío. El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:EtOAc, 12:1 a 5:1), para dar el **17** (5.4 gramos, 6.05 milimoles, 71.4 por ciento de rendimiento), como un sólido blanco claro. La RMN de protones consiste en una mezcla de rotámeros. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7.34 - 7.24 (m, 2 H), 7.23 - 7.08 (m, 2 H), 4.63 - 4.29 (m, 3 H), 4.11 - 3.39 (m, 2 H), 3.28 - 3.06 (m, 1 H), 2.69 - 0.69 (m, 68 H).

Paso H: Intermediarios 18 y 19

2,2-dimetil-succinato de 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(terbutoxi-carbonil)-(4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5, 5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-1-terbutilo (18) y 2,2-dimetil-succinato de 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((terbutoxi-carbonil)-(4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7, 7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo) 1-terbutilo (19)

A una solución del **17** (1.5 gramos, 1.680 milimoles) en metanol (10 mililitros) y tetrahidrofurano (THF) (10.00 mililitros) agitada a 0°C, se le agregó $NaBH_4$ (0.127 gramos, 3.36 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C hasta que desapareció el material de partida (aproximadamente 2 horas), como se monitoreó mediante TLC. Al completarse, la mezcla se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se secó con Na_2SO_4. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:EtOAc, 7:1 a 5:1), para dar el diaestereómero con la configuración S, 2,2-dimetil-succinato de 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((terbutoxi-carbonil)-(4-cloro-bencil)-

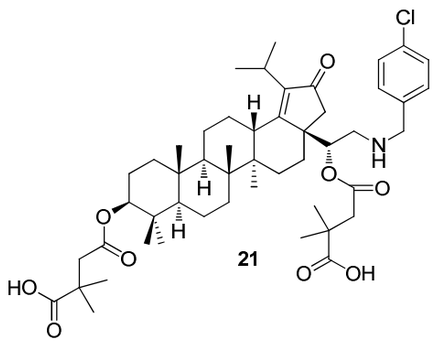
amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-1-terbutilo (**18**) (700 miligramos, 0.782 milimoles, 46.6 por ciento de rendimiento), y el diaestereómero con la configuración R, 2,2-dimetil-succinato de 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((terbutoxi-carbonil)-(4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-1-terbutilo (**19**) (500 miligramos, 0.559 milimoles, 33.3 por ciento de rendimiento), ambos como sólidos blancos claros. Para el **18:** ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7.40 - 7.24 (m, 2 H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 4.87 - 4.57 (m, 1 H), 4.51 (dd, J = 5.3, 11.0 Hz, 1 H), 4.42 - 4.13 (m, 2 H), 3.43 - 3.05 (m, 3 H), 2.97 -2.78 (m, 1 H), 2.62 -2.47 (m, 2 H), 2.47 -2.29 (m, 1 H), 2.01 - 0.70 (m, 64 H); LC/MS: m/z calculado 893.6, encontrado 916.5 $(M+Na)^+$. Para el **19:** ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7.36 - 7.23 (m, 2 H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 4.56 - 4.14 (m, 4 H), 3.45 - 3.18 (m, 1 H), 3.15 - 2.97 (m, 1 H), 2.76 - 0.71 (m, 69 H); LC/MS: m/z calculado 893.6, encontrado 916.7 $(M+Na)^+$.



Ejemplo 1: Compuesto 21

Ácido 4-((R)-1-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-((3-carboxi-3-metil-butanoil)-

oxi)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-3a-il)-2-((4-cloro-bencil)-amino)-etoxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



21

Paso A: Intermediario 20

2,2-dimetil-succinato de 4-((R)-1-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-((4-(terbutoxi)-3,3-dimetil-4-oxo-butanoil)-oxi)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-3a-il)-2-((terbutoxi-carbonil)-(4-cloro-bencil)-amino)-etil)-1-terbutilo

A una solución del **10** (543 miligramos, 2.68 milimoles), DMAP (205 miligramos, 1.677 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (5 mililitros) agitada a temperatura ambiente, se agregó EDC (514 miligramos, 2.68 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Entonces se agregó **19** (300 miligramos, 0.335 milimoles), a la mezcla de reacción. Al completarse, la mezcla se lavó con HCl 2M, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el producto crudo **20** (400 miligramos, 0.278 milimoles, 83 por ciento de rendimiento), como un aceite. Este material se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación.

Paso B: Compuesto 21

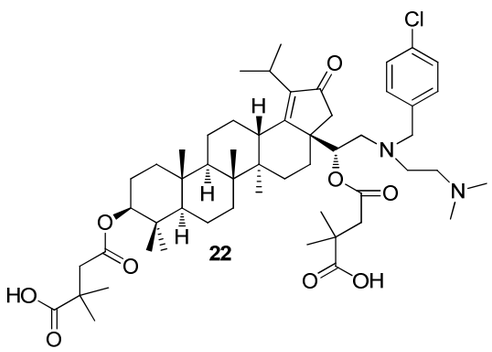
Ácido 4-((R)-1-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-((3-carboxi-3-metil-butanoil)-oxi)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-3a-il)-2-((4-cloro-bencil)-amino)-etoxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

A una solución del **20** (400 miligramos, 0.371 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (5 mililitros) agitada a temperatura ambiente, se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (2

mililitros, 26.0 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se evaporó para proporcionar la sal del ácido trifluoro-acético (TFA) del Intermediario **21** (350 miligramos, 0.343 milimoles, 93 por ciento de rendimiento), como un aceite ligero. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7.33 - 7.12 (m, 4 H), 5.76 - 5.60 (m, 1 H), 4.48 - 4.32 (m, 1 H), 4.26 - 3.98 (m, 2 H), 3.18 -2.89 (m, 2 H), 2.89 -2.68 (m, 2 H), 2.69 - 0.60 (m, 58 H); LC/MS: m/z calculado 865.5, encontrado 866.3 $(M+1)^+$.

Ejemplo 2: Compuesto 22

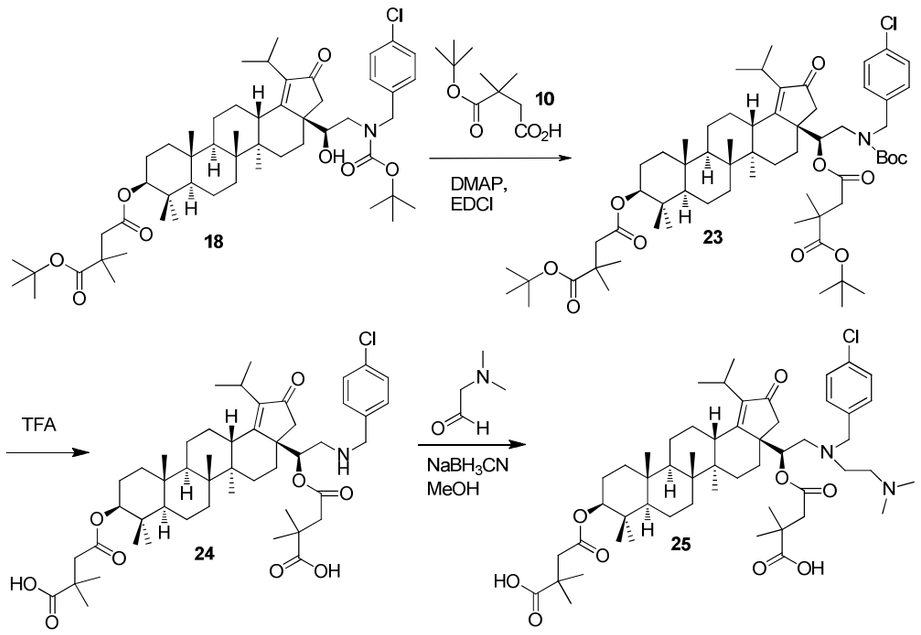
Ácido 4-((R)-1-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-((3-carboxi-3-metil-butanoil)-oxi)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-3a-il)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-etoxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



22

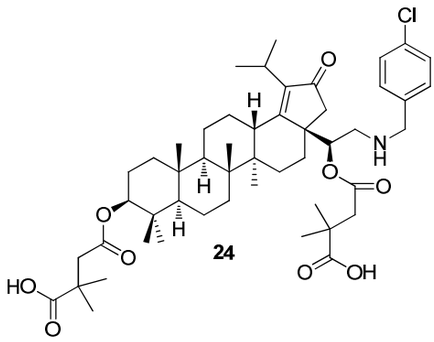
A una solución de 2-(dimetil-amino)-acetaldehído, clorhidrato (441 miligramos, 3.57 milimoles) en metanol (12 mililitros), se le agregó **21**, (como su sal de ácido trifluoro-acético (TFA)) (350 miligramos, 0.357 milimoles). El pH de la mezcla se ajustó a 7-8 con Et_3N. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, entonces se agregó $NaBH_3CN$ (224 miligramos, 3.57 milimoles), y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se filtró y se evaporó, para proporcionar un producto crudo. El residuo se purificó mediante HPLC de preparación para obtener el compuesto **22**, como una sal del ácido trifluoro-acético (TFA) (200 miligramos, 0.168 milimoles, 47.2 por ciento de rendimiento), como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 5.83 - 5.67 (m, 1 H), 4.54 - 4.42 (m, 1 H), 3.88 -

3.75 (m, 1 H), 3.65 - 3.49 (m, 1 H), 3.04 - 0.60 (m, 71 H); LC/MS: m/z calculado 936.6, encontrado 937.4 $(M+1)^+$.



Ejemplo 3: Compuesto 25

Ácido 4-((S)-1-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-((3-carboxi-3-metil-butanoil)-oxi)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-3a-il)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-etoxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



Paso A: Intermediario 23

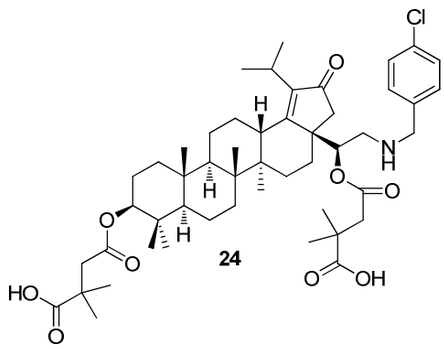
2,2-dimetil-succinato de 4-((S)-1-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-((4-(terbutoxi)-3,3-dimetil-4-oxo-butanoil)-oxi)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-

3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-3a-il)-2-((terbutoxi-carbonil)-(4-cloro-bencil)-amino)-etil)-1-terbutilo

A una solución del **10** (203 miligramos, 1.006 milimoles), DMAP (123 miligramos, 1.006 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (10 mililitros) agitada a temperatura ambiente, se agregó EDC (321 miligramos, 1.677 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, entonces se agregó **18** (300 miligramos, 0.335 milimoles), a la reacción. Al completarse, se agregó gel de sílice, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía (éter de petróleo:EtOAc, 6:1 a 3:1), para dar el **23** (344 miligramos, 0.319 milimoles, 95 por ciento de rendimiento), como un sólido ligero blanco.

Paso B: Compuesto 24

2,2-dimetil-succinato de 4-((S)-1-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-((4-(Terbutoxi)-3,3-dimetil-4-oxo-butanoil)-oxi)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-3a-il)-2-((terbutoxi-carbonil)-(4-cloro-bencil)-amino)-etil)-1-terbutilo



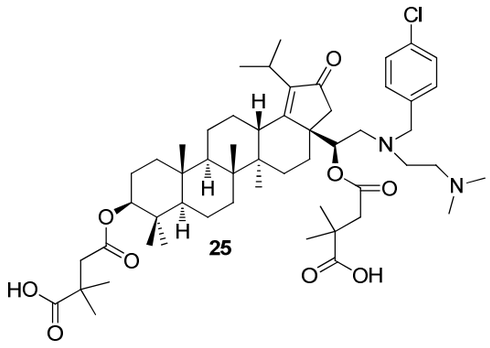
24

A una solución del **23** (115 miligramos, 0.107 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (5 mililitros), se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (2.5 mililitros, 0.107 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó al vacío, para proporcionar el producto crudo. Este material se lavó entonces con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. Los orgánicos se filtraron y se concentraron para dar el **24** (89 miligramos, 0.023 milimoles, 21.17 por ciento de rendimiento), como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7.40 (s, 4 H),

5.97 - 5.65 (m, 1 H), 4.93 - 3.75 (m, 3 H), 3.59 - 3.27 (m, 1 H), 3.27 -2.92 (m, 3 H), 2.83 - 2.11 (m, 5 H), 1.98 - 0.59 (m, 52 H) LC/MS: m/z calculado 865.5, encontrado 866.4 $(M+1)^+$.

Ejemplo 4: Compuesto 25

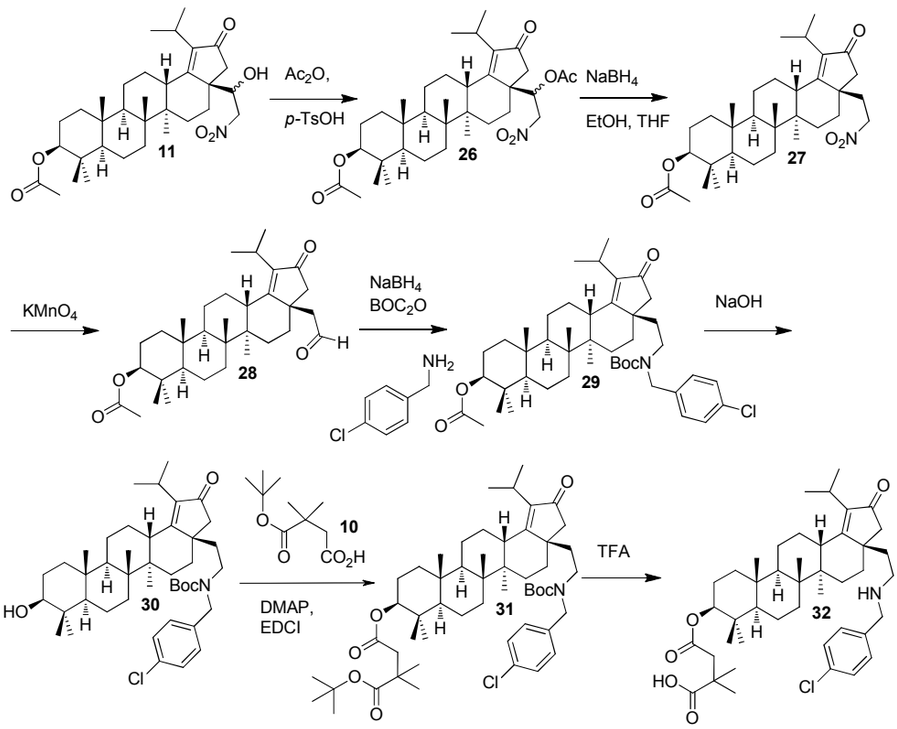
Ácido 4-((S)-1-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-((3-carboxi-3-metil-butanoil)-oxi)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-3a-il)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-etoxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



25

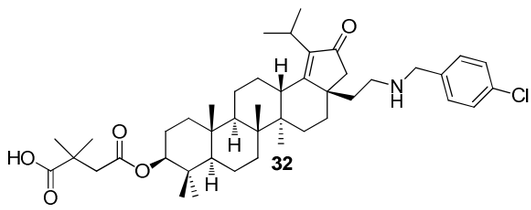
A una solución de 2-(dimetil-amino)-acetaldehído (325 miligramos, 2.63 milimoles) en metanol (5 mililitros), y DCE (50 mililitros), se le agregó **24** (228 miligramos, 0.263 milimoles), y trietil-amina (0.110 mililitros, 0.789 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se enfrió a 0°C, y se agregó ciano-borohidruro de sodio (24.80 miligramos, 0.395 milimoles), la mezcla resultante se agitó durante la noche. La reacción se filtró, y la torta del filtro se lavó con dicloro-metano (DCM). El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC de preparación para dar el compuesto del título **25** como una sal del ácido trifluoro-acético (TFA) (76 miligramos, 0.065 milimoles, 24.78 por ciento de rendimiento), como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ 7.38 - 7.30 (m, 2 H), 7.30 - 7.19 (m, 2 H), 5.82 - 5.69 (m, 1 H), 4.53 - 4.44 (m, 1 H), 4.05 - 3.89 (m, 1 H), 3.70 - 3.54 (m, 1 H), 3.41 -2.51 (m, 15 H), 2.45 -2.12 (m, 2 H), 1.97 - 0.65 (m, 54 H); LC/MS: m/z calculado

936.6, encontrado 937.4 $(M+1)^+$.



Ejemplo 5: Compuesto 32

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((4-cloro-bencil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



Paso A: Intermediario 26

Acetato de 1-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-acetoxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-3a-il)-2-nitro-etilo

A una solución del **11** (20 gramos, 35.9 milimoles) en anhídrido acético (100 mililitros, 1065 milimoles), se le agregó ácido 4-metil-bencen-sulfónico (1.852 gramos, 10.76 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron EtOAc (50 mililitros), y $NaHCO_3$ acuoso (100 mililitros). La capa

orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, y se secó (Na_2SO_4). La remoción del solvente dio como resultado el producto crudo, el cual se utilizó directamente en el siguiente paso. LC/MS: m/z calculado 599.4, encontrado 600.3 $(M+1)^+$.

Paso B: Intermediario 27

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

A una solución del **26** (21 gramos, 35.0 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (30 mililitros), y EtOH (80 mililitros), en un baño de hielo se le agregó $NaBH_4$ (5.30 gramos, 140 milimoles). La mezcla entonces, se mantuvo a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora, se diluyó con acetato de etilo (200 mililitros), y se extrajo con solución acuosa de ácido cítrico al 10 por ciento (150 mililitros), $NaHCO_3$ acuoso saturado (150 mililitros), y salmuera (150 mililitros). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), y se evaporó, para dar el producto crudo **27** (19 gramos, 27.2 milimoles, 78 por ciento de rendimiento). Éste se utilizó directamente para el siguiente paso. LC/MS: m/z calculado 541.4, encontrado 542.3 $(M+1)^+$.

Paso C: Intermediario 28

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

A una solución agitada de **27** (10 gramos, 18.46 milimoles) en acetona (90.00 mililitros), y metanol (90 mililitros) a -5°C, se le agregó por goteo una solución de KOH (1.036 gramos, 18.46 milimoles) en 5 mililitros de agua, seguida entonces por $KMnO_4$ (1.896 gramos, 12.00 milimoles), y $MgSO_4$ (1.666 gramos, 13.84 milimoles) en 90 mililitros de agua. La temperatura se mantuvo más arriba de 0°C durante 1 hora, y durante otra hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con dicloro-metano (DCM) (100 mililitros), entonces se filtró sobre Celite™ y se lavó con dicloro-metano (DCM). La fase orgánica se concentró, entonces se extrajo con dicloro-metano (DCM), para dar el

producto crudo **28** (5 gramos, 8.12 milimoles, 44.0 por ciento de rendimiento), el cual se utilizó directamente para el siguiente paso sin mayor purificación. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9.64 (s, 1 H), 4.49 (dd, *J* = 5.5, 11.0 Hz, 1 H), 3.27 - 3.06 (m, 1 H), 2.87 -2.76 (m, 1 H), 2.76 -2.64 (m, 1 H), 2.64 -2.54 (m, 1 H), 2.45 (d, *J* = 18.8 Hz, 1 H), 2.20 (d, *J* = 18.8 Hz, 1 H), 2.05 (s, 3 H), 1.99 - 0.67 (m, 39 H); LC/MS: m/z calculado 510.4, encontrado 533.3 $(M+Na)^+$.

Paso D: Intermediario 29

(3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((terbutoxi-carbonil)-(4-cloro-bencil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il-acetato

A una solución del **28** (1.5 gramos, 2.94 milimoles), trietil-amina (0.164 mililitros, 1.175 milimoles), y $MgSO_4$ (0.530 gramos, 4.41 milimoles) en metanol (15 mililitros) agitada a temperatura ambiente, se le agregó 4-cloro-bencil-amina (0.487 mililitros, 4.11 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 2 horas, entonces se enfrió a -5°C y se le agregó $NaBH_4$ (0.167 gramos, 4.41 milimoles), en pequeñas porciones durante 10 minutos y se agitó durante 30 minutos. Entonces se le agregó BOC_2O (0.750 mililitros, 3.23 milimoles). La reacción se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (300 mililitros), y los sólidos se recolectaron y se secaron para dar el **29** (1.8 gramos, 2.106 milimoles, 72 por ciento) como una espuma blanca. Este material se utilizó sin mayor purificación. LC/MS: m/z calculado 735.5, encontrado 758.3 $(M+Na)^+$.

Paso E: Intermediario 30

4-cloro-bencil-(2-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7, 7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-3a-il)-etil)-carbamato de terbutilo

A una solución del **29** (1.6 gramos, 2.173 milimoles) en metanol (6 mililitros), y tetrahidrofurano (THF) (6 mililitros), y agua (6 mililitros), se le agregó NaOH (5.21 gramos,

130 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le agregaron agua y EtOAc al completarse y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, y se secaron (Na_2SO_4). La remoción del solvente dio el **30** (1.4 gramos, 1.590 milimoles, 73 por ciento), como un sólido blanco. LC/MS: m/z calculado 693.5, encontrado 716.3 $(M+Na)^+$.

Paso F: Intermediario 31

2,2-dimetil-succinato de 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((terbutoxi-carbonil)-(4-cloro-bencil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo)-1-terbutilo

A una solución de DMAP (0.862 gramos, 7.06 milimoles), EDC (1.932 gramos, 10.08 milimoles), y ácido 4-terbutoxi-3,3-dimetil-4-oxo-butanoico (**10**) (1.631 gramos, 8.06 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (60 mililitros) se agitó a 20°C durante 30 minutos y se le agregó **30** (1.4 gramos, 2.016 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 1 hora. La mezcla se lavó con cloruro de amonio saturado, agua, y $NaHCO_3$ saturado, agua, y finalmente salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (4:1), para proporcionar el producto de 2,2-dimetil-succinato de 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((terbutoxi-carbonil)-(4-cloro-bencil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo)-1-terbutilo (1.4 gramos, 0.986 milimoles, 49 por ciento), como un sólido amarillo.

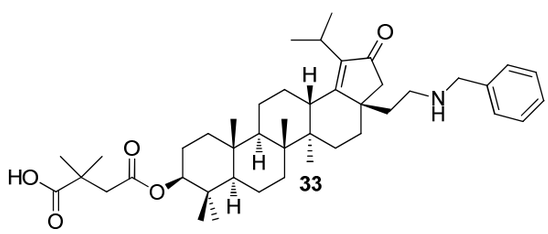
Paso G: Compuesto 32

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((4-cloro-bencil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

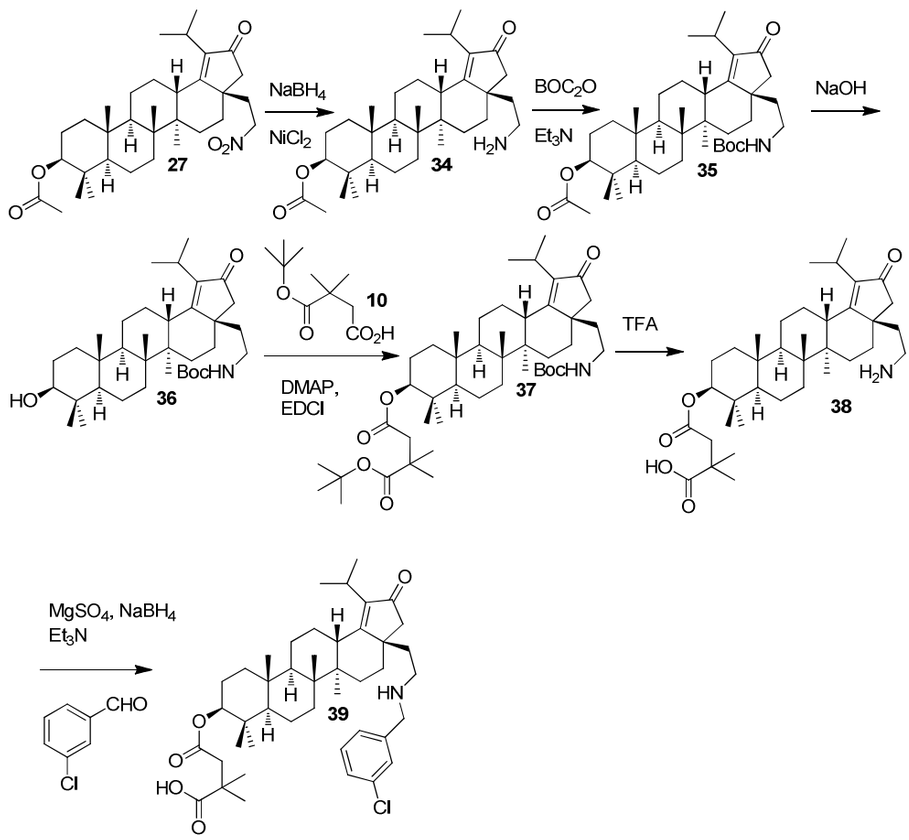
A una solución del **31** (1.4 gramos, 1.593 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (6 mililitros), se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (3 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 2 horas y se evaporó al vacío, para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación para dar el compuesto de sal de ácido trifluoro-acético (TFA) del título (1 gramo, 73 por ciento), como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ = 7.57 - 7.42 (m, 4 H), 4.51 (dd, *J* = 5.1, 11.2 Hz, 1 H), 4.29 - 4.15 (m, 2 H), 3.30 - 3.18 (m, 1 H), 2.98 -2.69 (m, 3 H), 2.62 (q, *J* = 16.0 Hz, 2 H), 2.29 (d, *J* = 19.1 Hz, 1 H), 2.17 - 0.79 (m, 48 H); LC/MS: m/z calculado 721.5, encontrado 722.3 $(M+1)^+$.

Ejemplo 6: Compuesto 33

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(bencil-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

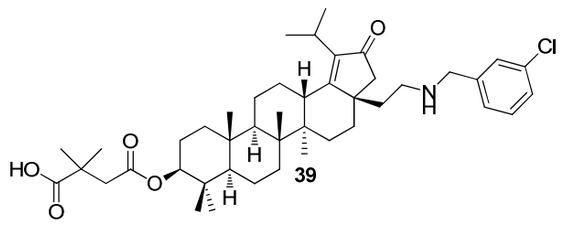


El compuesto del título se hizo de una manera similar al ejemplo 5 como una sal del ácido trifluoro-acético. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ = 7.48 (s, 5 H), 4.51 (dd, *J* = 5.1, 11.2 Hz, 1 H), 4.30 - 4.17 (m, 2 H), 3.31 - 3.19 (m, 1 H), 2.96 -2.71 (m, 3 H), 2.62 (q, *J* = 15.9 Hz, 2 H), 2.29 (d, *J* = 18.8 Hz, 1 H), 2.21 - 0.78 (m, 48 H); LC/MS: m/z calculado 687.5, encontrado 688.4 $(M+1)^+$.



Ejemplo 7: Compuesto 39

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((3-cloro-bencil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



Paso A: Compuesto 34

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

A una solución de (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-nitro-etil)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-

crisen-9-il-acetato (**27**) (10 gramos, 18.46 milimoles), y cloruro de níquel (II) (7.18 gramos, 55.4 milimoles) en metanol (100 mililitros), se le agregó borohidruro de sodio (6.98 gramos, 185 milimoles) en porciones durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc (250 mililitros). La fase orgánica se lavó con NH_4Cl saturado (50 mililitros) hasta que la capa orgánica cambió a incolora. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron al vacío, para obtener el producto crudo (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-amino-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il-acetato (**34**) (7 gramos, 12.63 milimoles, 68.4 por ciento de rendimiento), el cual se utilizó sin mayor purificación. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 9.15 (dd, *J* = 4.9, 11.4 Hz, 1 H), 8.12 (br. s., 2 H), 7.97 - 7.81 (m, 1 H), 7.63 - 7.49 (m, 1 H), 7.26 - 7.15 (m, 1 H), 7.15 - 7.04 (m, 1 H), 6.98 (d, *J* = 18.6 Hz, 1 H), 6.81 - 5.38 (m, 47 H); LC/MS: m/z calculado 511.4, encontrado 512.3 $(M+1)^+$.

Paso B: Compuesto 35

(3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((terbutoxi-carbonil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il-acetato

A una solución de (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-amino-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il-acetato **(34**) (5.3 gramos, 10.36 milimoles), trietil-amina (2.165 mililitros, 15.53 milimoles), y trietil-amina (2.165 mililitros, 15.53 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (100 mililitros) agitada a temperatura ambiente se le agregó BOC_2O (2.404 mililitros, 10.36 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (300 mililitros), y los sólidos se recolectaron y se secaron para dar el (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((terbutoxi-carbonil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-

3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il-acetato (**35**) (5.8 gramos, 8.34 milimoles, 81 por ciento de rendimiento) como una espuma blanca. Éste se utilizó crudo en la siguiente reacción sin mayor purificación. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 4.58 - 4.37 (m, 2 H), 3.26 -2.96 (m, 4 H), 2.93 - 2.72 (m, 2 H), 2.28 (d, *J* = 18.8 Hz, 1 H), 2.11 - 0.71 (m, 53 H); LC/MS: m/z calculado 611.5, encontrado 634.3 $(M+Na)^+$.

Paso C: Compuesto 36

(2-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-3a-il)-etil)-carbamato de terbutilo

Una solución de (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((terbutoxi-carbonil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il-acetato (**35**) (5.8 gramos, 9.48 milimoles), NaOH (11.37 gramos, 284 milimoles) en metanol (4 mililitros), tetrahidrofurano (THF) (6 mililitros), y agua (2 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le agregó EtOAc y la mezcla de reacción se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, y se secó (Na_2SO_4). La remoción del solvente proporcionan (2-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-3a-il)-etil)-carbamato de terbutilo (**36**) (5.4 gramos, 7.87 milimoles, 83 por ciento de rendimiento), como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 4.53 - 4.36 (m, 1 H), 3.30 -2.94 (m, 4 H), 2.94 -2.67 (m, 2 H), 2.28 (d, *J* = 18.8 Hz, 1 H), 2.11 - 0.55 (m, 50 H); LC/MS: m/z calculado 569.4, encontrado 592.3 $(M+Na)^+$.

Paso D: Compuesto 37

2,2-dimetil-succinato de 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((terbutoxi-carbonil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-

crisen-9-ilo)-1-terbutilo

Una solución de ácido 4-terbutoxi-3,3-dimetil-4-oxo-butanoico (**10**) (4.79 gramos, 23.69 milimoles), DMAP (3.47 gramos, 28.4 milimoles), y (2-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-3a-il)-etil)-carbamato de terbutilo (**36**) (5.4 gramos, 9.48 milimoles) EDC (9.08 gramos, 47.4 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (25 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se le agregó NH_4Cl y la mezcla se extrajo con dicloro-metano (DCM), y se purificó mediante cromatografía con PE:EA (10:1), para dar el 2,2-dimetil-succinato de 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((terbutoxi-carbonil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo)-1-terbutilo (**37**) (6.7 gramos, 8.75 milimoles, 92 por ciento de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 4.62 - 4.39 (m, 2 H), 3.24 - 3.10 (m, 1 H), 3.10 - 2.93 (m, 1 H), 2.93 -2.68 (m, 2 H), 2.62 -2.49 (m, 1 H), 2.28 (d, *J* = 18.8 Hz, 1 H), 2.11 - 0.69 (m, 66 H); LC/MS: m/z calculado 753.6, encontrado 776.5 $(M+Na)^+$.

<u>Paso E: Compuesto 38</u>

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-amino-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a, 8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

A una solución del 2,2-dimetil-succinato de 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((terbutoxi-carbonil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo)-1-terbutilo (**37**) (6.7 gramos, 8.88 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (20 mililitros) agitada a temperatura ambiente, se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (4 mililitros, 51.9 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con $NaHCO_3$ saturado. Se formó un sólido y se recolectó mediante filtración para dar el ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,

7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-amino-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8, 11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b, 12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico (**38**) (4 gramos, 6.55 milimoles, 73.7 por ciento de rendimiento), como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.44 - 4.28 (m, 1 H), 3.20 - 3.05 (m, 1 H), 2.87 -2.75 (m, 1 H), 2.46 -2.16 (m, 6 H), 1.97 - 0.66 (m, 47 H); LC/MS: m/z calculado 597.4, encontrado 598.3 $(M+1)^+$.

Paso F: Compuesto 39

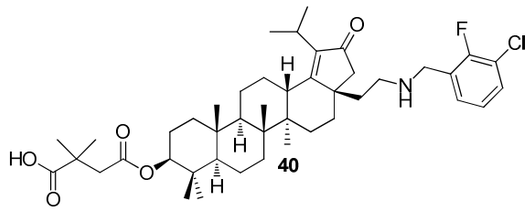
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((3-cloro-bencil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

A una solución del ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-amino-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico (**38**) (300 miligramos, 0.502 milimoles), trietil-amina (0.028 mililitros, 0.201 milimoles), y $MgSO_4$ (91 miligramos, 0.753 milimoles) en metanol (15 mililitros) agitada a temperatura ambiente se le agregó 3-cloro-benzaldehído (85 miligramos, 0.602 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 2 horas. La mezcla de reacción entonces se enfrió a 0°C y se le agregó $NaBH_4$ (1.541g, 40.7 milimoles), en porciones dentro de 30 minutos, después de lo cual la solución se dejó agitar durante 1 hora. La mezcla se purificó mediante TLC de preparación eluyendo con dicloro-metano (DCM)/MeOH (20 :1), para dar el **39** (108 miligramos, 0.147 milimoles, 29 por ciento). ^{1}H RMN (500 MHz, METANOL-d_4) δ = 7.41 (s, 1 H), 7.38 - 7.24 (m, 3 H), 4.48 (dd, *J* = 5.7, 10.7 Hz, 1 H), 3.89 - 3.67 (m, 2 H), 3.26 - 3.11 (m, 1 H), 2.84 -2.73 (m, 1 H), 2.66 -2.47 (m, 2 H), 2.46 -2.34 (m, 1 H), 2.34 -2.21 (m, 2 H), 2.08 - 0.77 (m, 48 H).

Ejemplo 8: Compuesto 40

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((3-cloro-2-fluoro-bencil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-

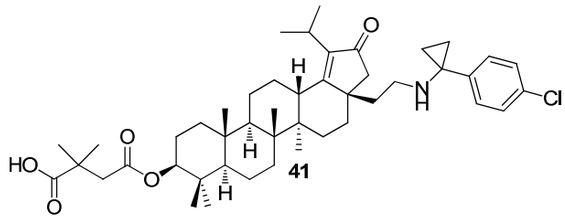
3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



El compuesto del título se hizo de una manera similar al ejemplo 7, pero como una sal del ácido trifluoro-acético. ^{1}H RMN (500 MHz, METANOL-d_4) δ = 7.46 - 7.38 (m, 1 H), 7.35 (t, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 7.17 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 4.48 (dd, *J* = 5.5, 10.6 Hz, 1 H), 3.97 - 3.72 (m, 2 H), 3.27 - 3.12 (m, 1 H), 2.85 -2.73 (m, 1 H), 2.67 -2.45 (m, 2 H), 2.44 -2.16 (m, 3 H), 2.09 - 0.73 (m, 48 H).

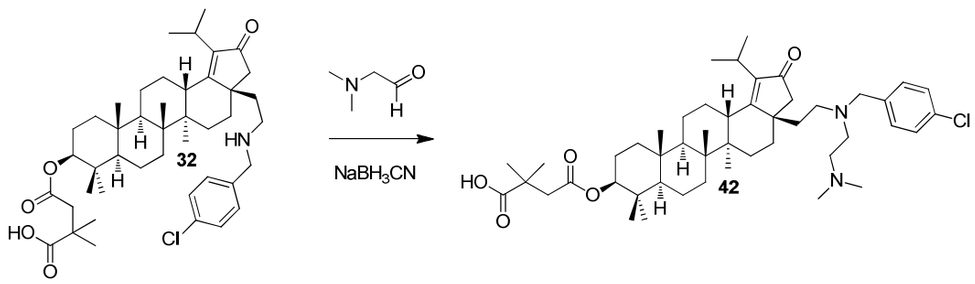
Ejemplo 9: Compuesto 41

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



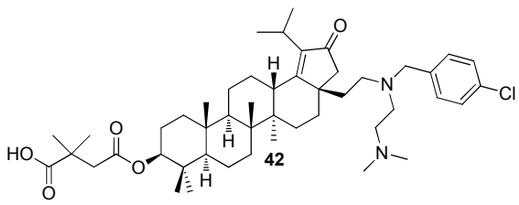
El compuesto del título se hizo de una manera similar al Ejemplo 5, pero como una sal del ácido trifluoro-acético. El paso final se llevó a cabo de acuerdo con El siguiente procedimiento. A una solución del ácido 4-(terbutoxi)-3,3-dimetil-4-oxo-butanoico (**10**) (0.988 gramos, 4.89 milimoles), EDC (1.171 gramos, 6.11 milimoles), y DMAP (0.522 gramos, 4.28 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (12 mililitros) agitada a temperatura ambiente se agregó (1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil)-(2-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6 ,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-3a-il)-etil)-carbamato de terbutilo (1.1 gramos, 1.221 milimoles). La mezcla de

reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. En seguida, se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (6 mililitros) a la mezcla de reacción. Entonces, la solución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 1.5 horas, y el producto se extrajo con dicloro-metano (DCM) (60 mililitros, 3 veces), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mililitros), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó mediante recristalización a partir de dicloro-metano (DCM) y hexano (1:6) dando como resultado 800 miligramos de la sal del ácido trifluoro-acético (TFA) del **41** como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ = 7.64 - 7.44 (m, 4 H), 4.50 (dd, *J* = 5.1, 11.2 Hz, 1 H), 3.26 - 3.10 (m, 1 H), 2.84 -2.41 (m, 5 H), 2.24 -2.12 (m, 1 H), 2.12 - 0.78 (m, 52 H); LC/MS: m/z calculado 747.5, encontrado 748.3 $(M+1)^+$.



Ejemplo 10: Compuesto 42

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

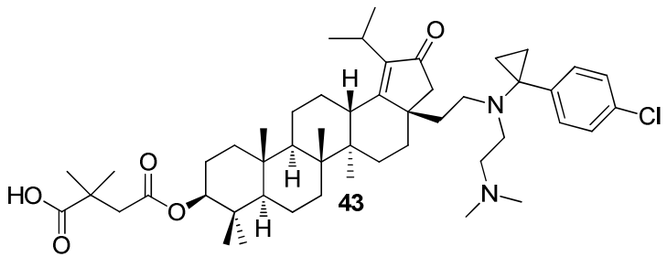


A una solución del 2-(dimetil-amino)-acetaldehído (244 miligramos, 1.977 milimoles) en metanol (100 mililitros), se le agregó ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((4-cloro-bencil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico, clorhidrato

(**32**) (300 miligramos, 0.395 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le agregó ciano-borohidruro de sodio (24.84 miligramos, 0.395 milimoles), y la solución resultante se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con cloruro de amonio (40 mililitros), y se extrajo con dicloro-metano (DCM) (60 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de preparación para proporcionar el **42**, como una sal del ácido trifluoro-acético (TFA) (200 miligramos, 49 por ciento de rendimiento), como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ = 7.52 - 7.34 (m, 4 H), 4.50 (dd, *J* = 5.0, 11.0 Hz, 1 H), 4.07 - 3.88 (m, 1 H), 3.83 - 3.62 (m, 1 H), 3.53 - 3.35 (m, 2 H), 3.22 -2.89 (m, 9 H), 2.71 -2.54 (m, 2 H), 2.50 -2.21 (m, 4 H), 2.06 - 0.83 (m, 48 H); LC/MS: m/z calculado 792.5, encontrado 793.4 $(M+1)^+$.

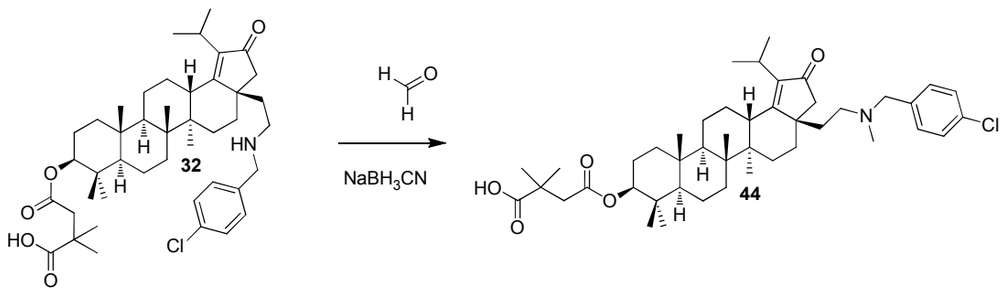
Ejemplo 11: Compuesto 43

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



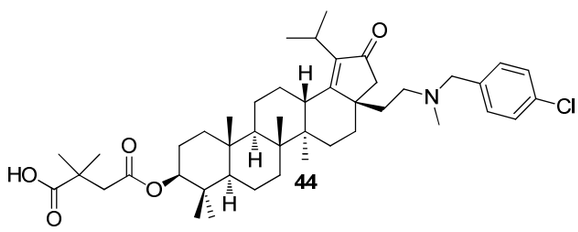
43

El compuesto del título se hizo de una manera similar al Ejemplo 10, como una sal del ácido trifluoro-acético. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ = 7.35 (s, 4 H), 4.51 (dd, *J* = 5.1, 11.2 Hz, 1 H), 3.31 - 3.17 (m, 2 H), 3.12 -2.73 (m, 9 H), 2.73 -2.51 (m, 2 H), 2.44 - 2.17 (m, 3 H), 2.14 - 0.77 (m, 53 H); LC/MS: m/z calculado 818.4, encontrado 819.4 $(M+1)^+$.

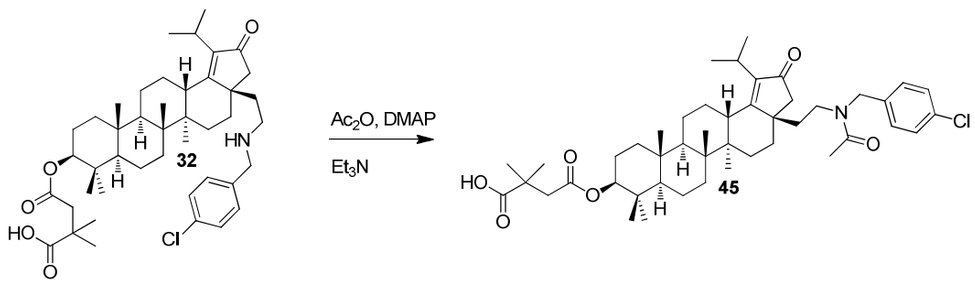


Ejemplo 12: Compuesto 44

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((4-cloro-bencil)-(metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

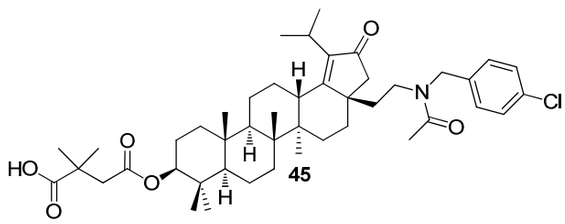


A una solución del **32** (150 miligramos, 0.208 milimoles) en metanol (6 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó formaldehído (33.7 miligramos, 0.415 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó $NaCNBH_4$ (104 miligramos, 1.661 milimoles) en porciones y la mezcla se agitó durante la noche. El solvente se evaporó, y la mezcla se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar la sal del ácido trifluoro-acético (TFA) del **44** (60 miligramos, 34 por ciento). ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ = 7.60 - 7.44 (m, 4 H), 4.56 - 4.37 (m, 2 H), 4.36 - 4.24 (m, 1 H), 3.28 - 3.14 (m, 1 H), 2.89 (m, 5 H), 2.73 -2.50 (m, 2 H), 2.28 (d, *J* = 19.1 Hz, 1 H), 2.20 - 0.83 (m, 49 H); LC/MS: m/z calculado 735.5, encontrado 736.3 $(M+1)^+$.

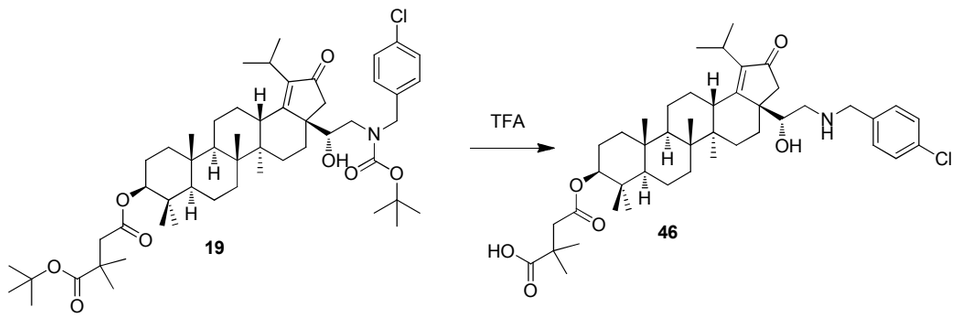


Ejemplo 13: Compuesto 45

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(N-(4-cloro-bencil)-acetamido)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

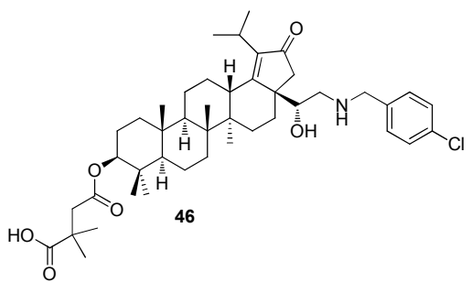


Una mezcla de **32** (150 miligramos, 0.208 milimoles), trietil-amina (210 miligramos, 2.076 milimoles), y DMAP (5 miligramos, 0.042 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (5 mililitros) se agitó durante 3 horas. En seguida, la mezcla se apagó con agua (50 mililitros). Los orgánicos luego se lavaron con agua (50 mililitros, 2 veces), se secaron sobre Na_2SO_4, y se evaporaron al vacío, para proporcionar el producto crudo. Entonces se purificó mediante HPLC de preparación, para dar **45** (65 miligramos, 0.085 milimoles, 41 por ciento), como un sólido blanco. Mezcla de rotámeros. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ = 7.49 - 7.18 (m, 4 H), 4.80 - 4.42 (m, 3 H), 3.27 -2.81 (m, 4 H), 2.76 - 2.52 (m, 2 H), 2.36 -2.10 (m, 4 H), 2.08 - 0.82 (m, 48 H); LC/MS: m/z calculado 763.5, encontrado 764.3 $(M+1)^+$.



Ejemplo 14: Compuesto 46

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

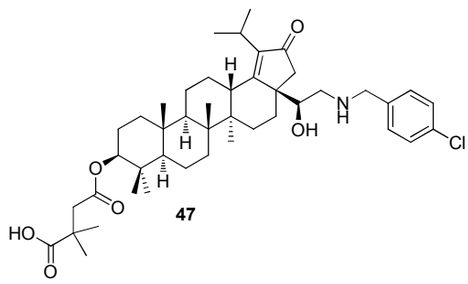


A una solución del 2,2-dimetil-succinato de 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((terbutoxi-carbonil)-(4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo)-1-terbutilo (**19**) (300 miligramos, 0.335 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (30 mililitros) agitada a temperatura ambiente se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (15 mililitros, 195 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que las LCMS y TLC indicaron que desapareció el SM. El solvente se removió al vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC de preparación, para dar el ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-

crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico (**46**) (100 miligramos, 0.135 milimoles, 40.4 por ciento de rendimiento) como una sal del ácido trifluoro-acético. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7.38 - 7.18 (m, 4 H), 4.54 - 4.42 (m, 1 H), 4.28 - 4.14 (m, 1 H), 3.93 - 3.70 (m, 2 H), 3.19 - 3.00 (m, 1 H), 2.75 - 0.69 (m, 52 H); LC/MS: m/z calculado 737.4, encontrado 738.2 $(M+1)^+$.

Ejemplo 15: Compuesto 47

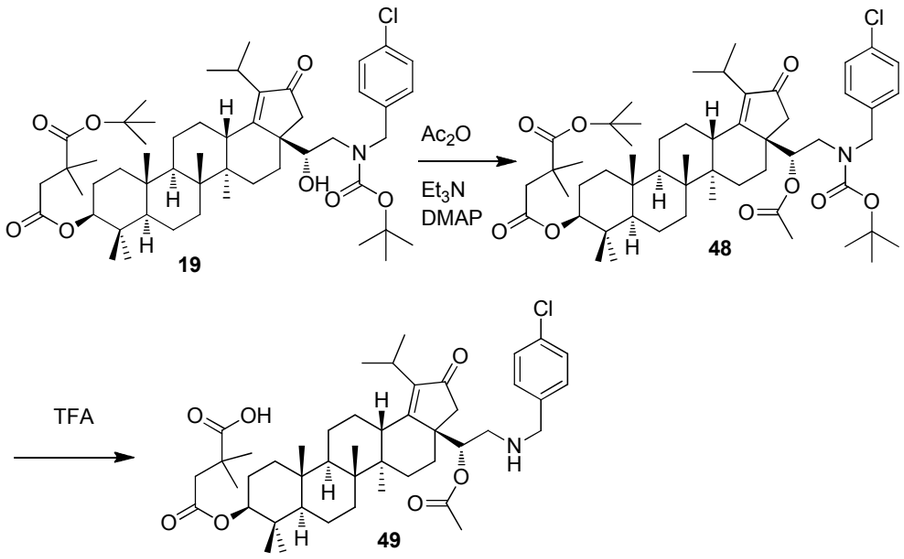
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



47

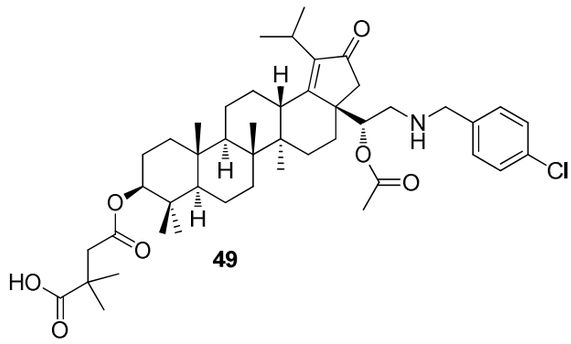
A una solución de 2,2-dimetil-succinato de 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((terbutoxi-carbonil)-(4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b, 8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b, 12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo)-1-terbutilo (**18**) (130 miligramos, 0.145 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (30 mililitros) agitada a temperatura ambiente, se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (15 mililitros, 195 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que las LCMS y TLC indicaron que desapareció material de partida. El solvente se evaporó y entonces se le agregó CH_3CN y H_2O, y el material se liofilizó para dar el ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR, 11bR,13aS)-3a-((S)-2-((4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico (**47**), sal de ácido trifluoro-acético (TFA) (120 miligramos, 0.139 milimoles, 96 por ciento de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 10.30 (br. s., 1

H), 8.08 (br. s., 1 H), 7.38 (s, 4 H), 4.73 - 4.33 (m, 2 H), 4.28 - 4.07 (m, 2 H), 3.34 - 3.06 (m, 2 H), 2.99 -2.74 (m, 2 H), 2.73 -2.50 (m, 2 H), 2.48 -2.29 (m, 1 H), 2.05 - 0.64 (m, 47 H); LC/MS: m/z calculado 737.4, encontrado 738.3 $(M+1)^+$.



Ejemplo 16: Compuesto 49

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-acetoxi-2-((4-cloro-bencil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



Paso A: Compuesto 48

2,2-dimetil-succinato de 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-acetoxi-2-((terbutoxi-carbonil)-(4-cloro-bencil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8, 9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo)-1-terbutilo

A una solución del **19** (500 miligramos, 0.559 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (30 mililitros) agitada a temperatura ambiente, se agregó Ac_2O (0.158 mililitros, 1.677 milimoles), trietil-amina (0.195 mililitros, 1.397 milimoles), y DMAP (6.83 miligramos, 0.056 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la TLC indicó que desapareció el SM. La mezcla se procesó y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA=5:1), para dar el **48** (510 miligramos, 0.517 milimoles, 93 por ciento de rendimiento). El producto consistió de una mezcla de rotámeros. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7.39 - 7.20 (m, 2 H), 7.21 - 6.99 (m, 2 H), 5.92 - 5.56 (m, 1 H), 5.00 - 3.88 (m, 2 H), 3.40 -1.96 (m, 8 H), 1.97 - 0.58 (m, 67 H).

Paso B: Compuesto 49

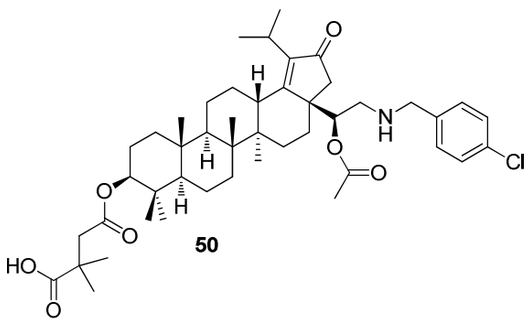
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-acetoxi-2-((4-cloro-bencil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

A una solución del **48** (500 miligramos, 0.534 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (30 mililitros) agitada a temperatura ambiente, se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (15 mililitros, 195 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que las LCMS y TLC indicaron que había desaparecido el SM. El solvente se evaporó y se le agregaron CH_3CN y H_2O, y la mezcla se liofilizó para dar el **49** como una sal del ácido trifluoro-acético (TFA) (400 miligramos, 0.439 milimoles, 82 por ciento de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7.46 - 7.19 (m, 4 H), 5.94 - 5.70 (m, 1 H), 4.58 - 4.36 (m, 1 H), 4.25 - 3.88 (m, 2 H), 3.25 - 3.02 (m, 1 H), 3.01 -2.41 (m, 5 H), 2.08 (s, 3 H), 2.00 - 0.64 (m, 47 H); LC/MS: m/z calculado 779.5, encontrado 780.4 $(M+1)^+$.

Ejemplo 17: Compuesto 50

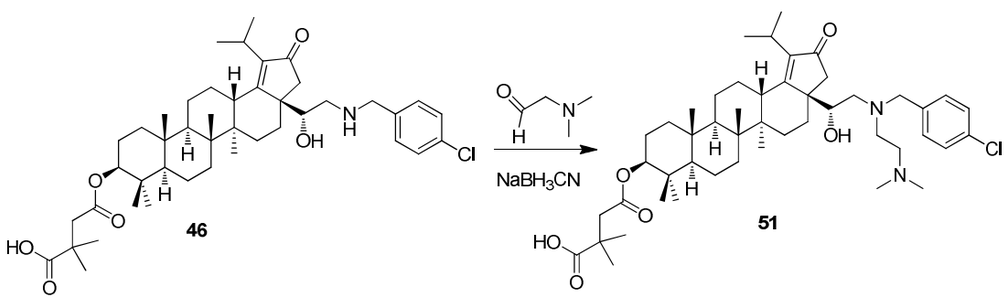
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-acetoxi-2-((4-cloro-bencil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-

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



50

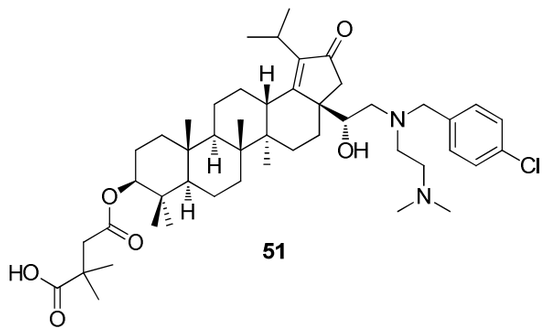
El compuesto del título se hizo de una manera similar al Ejemplo 16, y se aisló como una sal del ácido trifluoro-acético. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7.49 - 7.30 (m, 4 H), 5.85 - 5.71 (m, 1 H), 4.59 - 4.40 (m, 1 H), 4.31 - 4.03 (m, 2 H), 3.41 -2.79 (m, 4 H), 2.79 -2.50 (m, 2 H), 2.37 (d, *J* = 18.1 Hz, 2 H), 2.02 - 0.63 (m, 49 H); LC/MS: m/z calculado 779.5, encontrado 780.3 $(M+1)^+$.



46 **51**

Ejemplo 18: Compuesto 51

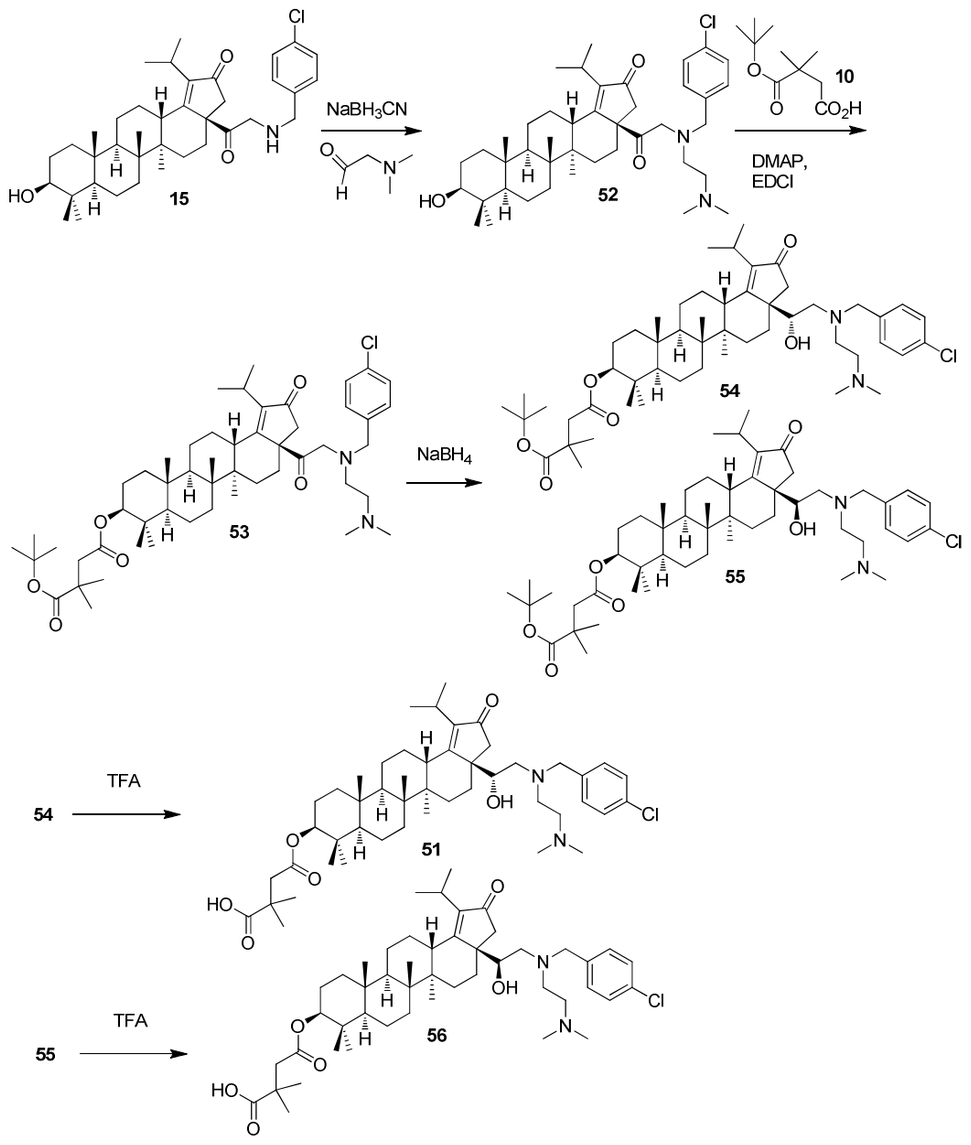
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



51

A una solución del 2-(dimetil-amino)-acetaldehído, clorhidrato (6.75 gramos, 54.6 milimoles) en metanol (20 mililitros), se le agregó ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico, sal de ácido trifluoro-acético (TFA) (**46**) (9.5 gramos, 10.92 milimoles). El pH se ajustó a 7-8 con Et_3N. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces se agregó ciano-borohidruro de sodio (0.686 gramos, 10.92 milimoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de que la reacción se terminó, se agregaron agua (15 mililitros), y EtOAc (15 mililitros), y entonces la fase orgánica se removió y se concentró bajo presión reducida. El producto se extrajo con EtOAc (80 mililitros, 3 veces), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó, y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (DCM:EtOAc=2:1 a 1:1, entonces DCM:MeOH = 100:1 a 20:1), para dar el ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico (**51**) (6 gramos, 7.41 milimoles, 67.9 por ciento de rendimiento), como un sólido blanco. Los múltiples lotes de este material (se combinaron 95 gramos), se disuelve en 600 mililitros de dicloro-metano (DCM), y se lavaron con $NaHCO_3$ (400 mililitros, 3 veces), y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se

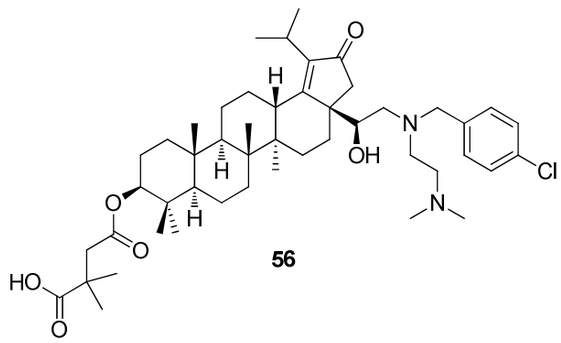
filtró, y se concentró. Los sólidos se lavaron con una mezcla de EtOAc: éter de petróleo (600 mililitros), y se filtró seguida por liofilización, para proporcionar el compuesto final del título, 62 gramos como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ = 7.47 - 7.29 (m, 4 H), 4.48 (dd, *J* = 5.8, 10.3 Hz, 1 H), 4.15 - 4.04 (m, 1 H), 3.80 (d, *J* = 13.8 Hz, 1 H), 3.57 (d, *J* = 14.1 Hz, 1 H), 3.21 -2.82 (m, 5 H), 2.72 -2.41 (m, 9 H), 2.37 -2.05 (m, 4 H), 2.05 - 0.74 (m, 45 H); LC/MS: m/z calculado 808.5, encontrado 809.5 $(M+1)^+$.



Ejemplo 19: Compuesto 56

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-

crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



56

Paso A: Compuesto 52

(3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-acetil)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b, 8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12, 13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-2-ona

A una solución de 2-(dimetil-amino)-acetaldehído (4.79 gramos, 38.8 milimoles) en metanol (50 mililitros), y 1,2-dicloro-etano (DCE) (25 mililitros), se le agregó (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(4-cloro-bencil-amino)-acetil)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8, 11a-pentametil-3a,4,5,5a,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-hexadecahidro-3H-ciclopenta-[a]-crisen-2(5bH)-ona (**15**) (5 gramos, 7.75 milimoles) a 0°C. El pH se ajustó a 7 con Et_3N. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó ciano-borohidruro de sodio (0.487 gramos, 7.75 milimoles), y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con agua (40 mililitros), y se extrajo con dicloro-metano (DCM) (60 mililitros, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mililitros), se secó sobre sulfato de sodio, y se filtró para proporcionar el producto crudo de (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR, 11bR,13aS)-3a-(2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-acetil)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a,4,5,5a,6,7, 7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-hexadecahidro-3H-ciclopenta-[a]-crisen-2(5bH)-ona (**52**) (5 gramos, 5.89 milimoles, 76 por ciento de rendimiento), como un sólido amarillo claro, el cual se utilizó en el siguiente paso. LC/MS: m/z calculado 678.5, encontrado 679.3 $(M+1)^+$.

Paso B: Compuesto 53

2,2-dimetil-succinato de 1-terbutilo 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR, 11bR,13aS)-3a-(2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-acetil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7, 7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo)

A una solución del ácido 4-(terbutoxi)-3,3-dimetil-4-oxo-butanoico (11.91 gramos, 58.9 milimoles), N,N-dimetil-piridin-4-amina (4.50 gramos, 36.8 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (20 mililitros), se agregó EDC (11.29 gramos, 58.9 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Entonces, se agregó (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-acetil)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-2-ona (**52**) (5 gramos, 7.36 milimoles). Al completarse, la mezcla se lavó con HCl 2M, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para dar el producto crudo. El producto se purificó mediante una columna de gel de sílice utilizando dicloro-metano (DCM)/metanol (20:1), para proporcionar el 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-acetil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-2,2-dimetil-succinato de 1-terbutilo **(53**) (1.8 gramos, 1.917 milimoles, 26.1 por ciento de rendimiento), como un aceite. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7.27 (s, 4 H), 4.60 - 4.39 (m, 1 H), 3.82 (d, *J* = 13.8 Hz, 1 H), 3.59 (d, *J* = 13.8 Hz, 1 H), 3.50 - 3.05 (m, 3 H), 2.82 -2.63 (m, 2 H), 2.63 - 0.53 (m, 67 H).

Paso C: Compuestos 54 y 55

4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-

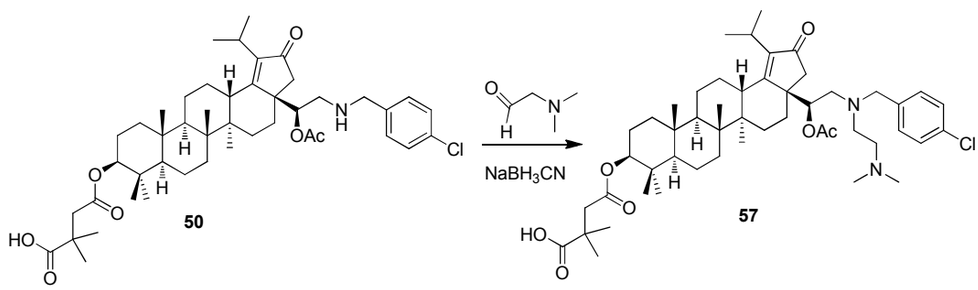
3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo)-2,2-dimetil-succinato de 1-terbutilo (54), y 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR, 11bR,13aS)-3a-((S)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo)-2,2-dimetil-succinato de 1-terbutilo (55)

A una solución del 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-acetil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo)-2,2-dimetil-succinato de 1-terbutilo (**53**) (1.5 gramos, 1.737 milimoles) en metanol (10 mililitros), se agregó $NaBH_4$ (0.131 gramos, 3.47 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla entonces se extrajo con dicloro-metano (DCM), se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró para dar el producto crudo. Éste se purificó mediante HPLC de preparación entonces se purificó mediante SFC para obtener el **54** (230 miligramos, 15 por ciento), y el **55** (360 miligramos 23 por ciento). Durante el **54:** ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7.45 - 7.18 (m, 4 H), 4.49 (dd, *J* = 5.6, 10.7 Hz, 1 H), 4.04 (d, *J* = 9.8 Hz, 1 H), 3.92 - 3.47 (m, 3 H), 3.46 - 0.45 (m, 72 H); LC/MS: m/z calculado 864.6, encontrado 865.4 $(M+1)^+$. Durante el **55**: ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7.37 - 7.19 (m, 4 H), 4.50 (dd, *J* = 5.5, 10.5 Hz, 1 H), 4.18 - 3.98 (m, 1 H), 3.75 (d, *J* = 13.3 Hz, 1 H), 3.55 (d, *J* = 13.3 Hz, 1 H), 3.29 - 3.10 (m, 1 H), 3.10 -2.97 (m, 1 H), 2.81 - 0.63 (m, 70 H); LC/MS: m/z calculado 864.6, encontrado 865.9 $(M+1)^+$.

<u>Paso D: Compuesto 56</u>

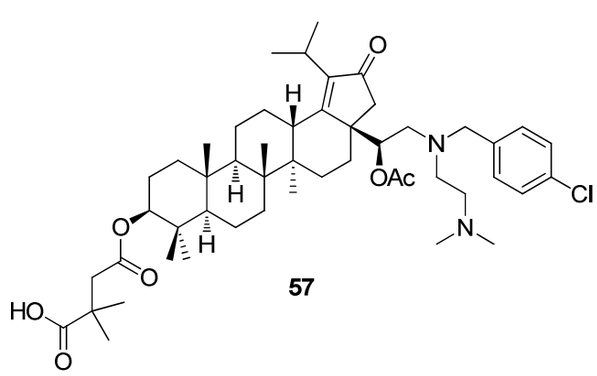
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

A una solución del **55** (360 miligramos, 0.416 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (5 mililitros) agitada a temperatura ambiente, se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (2 mililitros, 26.0 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se evaporó para proporcionar el producto crudo. Este material se purificó mediante HPLC de preparación para proporcionar el compuesto del título **56** como una sal del ácido trifluoro-acético (TFA) (300 miligramos, 0.285 milimoles, 68.6 por ciento de rendimiento), como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ = 7.58 - 7.34 (m, 4 H), 4.50 (dd, *J* = 5.0, 11.0 Hz, 1 H), 4.23 - 4.10 (m, 1 H), 4.09 - 3.74 (m, 2 H), 3.58 - 3.12 (m, 3 H), 3.12 -2.37 (m, 10 H), 2.12 - 0.67 (m, 50 H); LC/MS: m/z calculado 808.5, encontrado 809.3 $(M+1)^+$.



Ejemplo 20: Compuesto 57

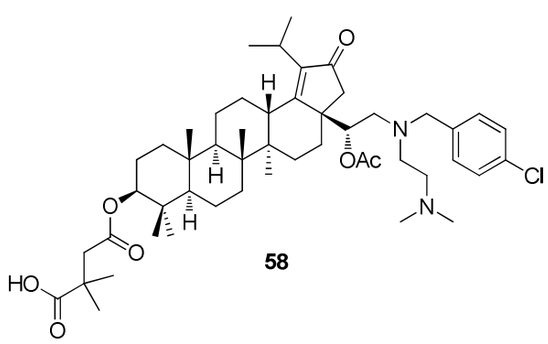
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-acetoxi-2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



A una solución de 2-(dimetil-amino)-acetaldehído, clorhidrato (238 miligramos, 1.922 milimoles) en metanol (12 mililitros), se agregó ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-acetoxi-2-((4-cloro-bencil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico (**50**) (150 miligramos, 0.192 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, entonces se le agregó ciano-borohidruro de sodio (121 miligramos, 1.922 milimoles), y la mezcla se agitó durante la noche. Al completarse, la mezcla se purificó mediante HPLC de preparación para proporcionar el compuesto del título (50 miligramos, 24 por ciento). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 7.35 - 7.12 (m, 4 H), 5.65 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H), 4.49 (dd, *J* = 5.8, 10.0 Hz, 1 H), 3.83 (d, *J* = 13.6 Hz, 1 H), 3.55 (d, *J* = 13.6 Hz, 1 H), 3.25 -2.91 (m, 7 H), 2.91 -2.73 (m, 7 H), 2.73 -2.52 (m, 3 H), 2.33 (d, *J* = 18.1 Hz, 1 H), 1.99 - 0.72 (m, 48 H); LC/MS: m/z calculado 850.5, encontrado 851.4 $(M+1)^+$.

Ejemplo 21: Compuesto 58

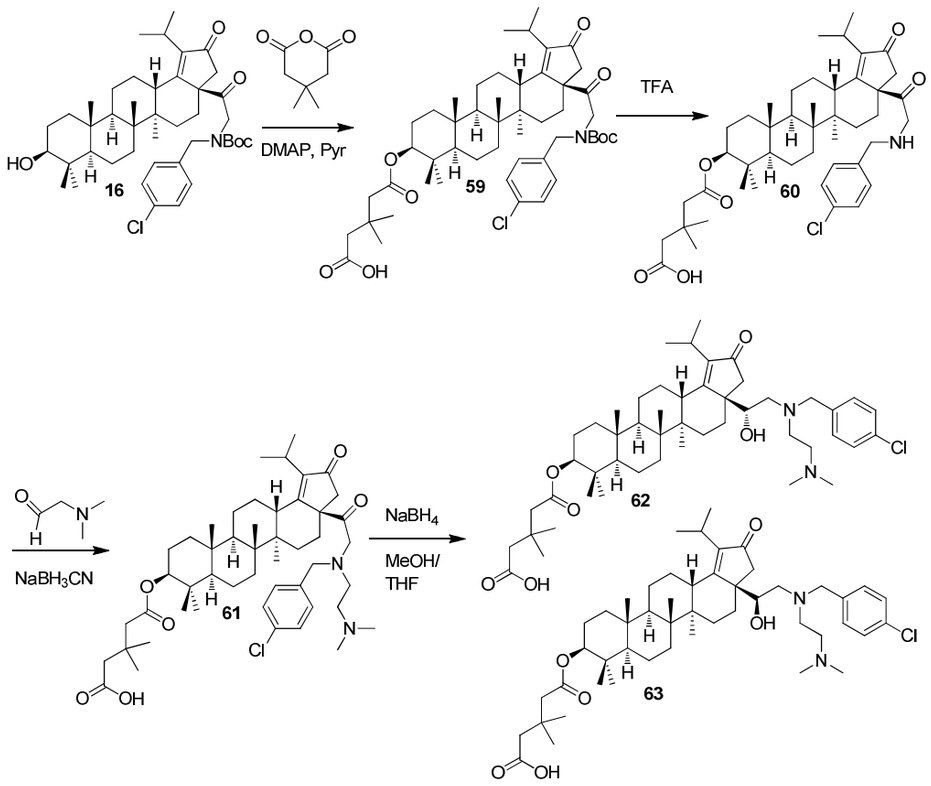
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-acetoxi-2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



58

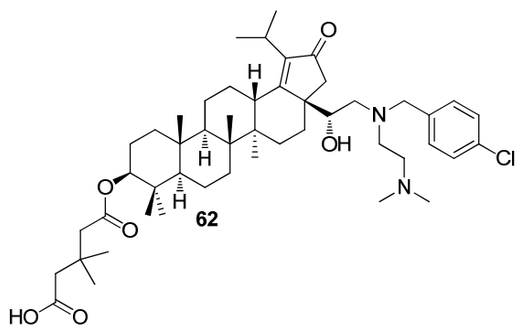
El compuesto del título se hizo de una manera similar al ejemplo 20. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7.40 - 7.10 (m, 4 H), 5.68 (d, *J* = 9.8 Hz, 1 H), 4.55 - 4.39 (m,

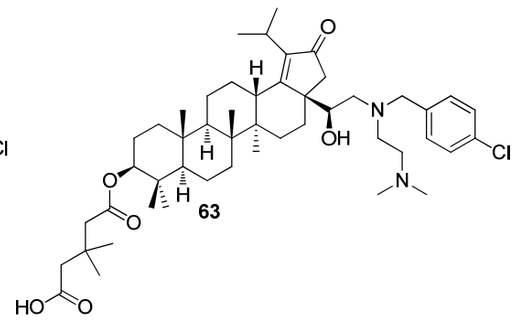
1 H), 3.81 (d, *J* = 13.8 Hz, 1 H), 3.57 (d, *J* = 13.8 Hz, 1 H), 3.29 -2.74 (m, 11 H), 2.74 -2.27 (m, 6 H), 2.14 (s, 3 H), 2.09 - 0.68 (m, 46 H); LC/MS: m/z calculado 850.5, encontrado 851.4 $(M+1)^+$.



Ejemplo 22 y 23: Compuesto 62 y 63

Ácido 5-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-3,3-dimetil-5-oxopentanoico (62), y ácido 5-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S, 11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8, 8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-3,3-dimetil-5-oxopentanoico (63)





Paso A: Compuesto 59

5-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((terbutoxi-carbonil)-(4-cloro-bencil)-amino)-acetil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-3,3-dimetil-5-oxopentanoico

A una solución de 4-cloro-bencil-(2-((3aR,5aR,5bR,7aR, 9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-3a-il)-2-oxoetil)-carbamato de terbutilo (**15**) (1 gramo, 1.412 milimoles), DMAP (0.517 gramos, 4.23 milimoles) en piridina (2 mililitros) agitada a temperatura ambiente, se agregó 4,4-dimetil-dihidro-3H-piran-2,6-diona (1.003 gramos, 7.06 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 5 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua. El extracto resultante se purificó mediante gel de sílice en columna para proporcionar **59** (800 miligramos, 60 por ciento). ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.67 (br. s., 1 H), 7.98 - 7.36 (m, 1 H), 7.33 - 7.27 (m, 2 H), 7.21 - 7.09 (m, 2 H), 4.62 - 4.26 (m, 3 H), 4.07 - 3.42 (m, 2 H), 3.30 - 3.05 (m, 1 H), 2.66 - 0.66 (m, 61 H).

Paso B: Compuesto 60

Ácido 5-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((4-cloro-bencil)-amino)-acetil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-3,3-dimetil-5-oxopentanoico

A una solución de ácido 5-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR, 11bR,13aS)-3a-(2-((terbutoxi-carbonil)-(4-cloro-bencil)-amino)-acetil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-

oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6, 7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-3,3-dimetil-5-oxopentanoico (**59**) (800 miligramos, 0.941 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (6 mililitros) agitada a temperatura ambiente, se agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (2 mililitros, 0.941 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se evaporó para proporcionar el compuesto objetivo (600 miligramos, 81 por ciento), el cual se utilizó sin mayor purificación. LC/MS: m/z calculado 749.4, encontrado 750.1 $(M+1)^+$.

Paso C: Compuesto 61

Ácido 5-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-acetil)-1-isopropil-5a,5b, 8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b, 12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-3,3-dimetil-5-oxopentanoico

A una solución de ácido 5-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR, 11bR,13aS)-3a-(2-((4-cloro-bencil)-amino)-acetil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-3,3-dimetil-5-oxopentanoico, sal de ácido trifluoro-acético (TFA) (**60**) (700 miligramos, 0.810 milimoles) en metanol (30 mililitros), se le agregó 2-(dimetil-amino)-acetaldehído (353 miligramos, 4.05 milimoles) a 0°C. El pH se ajustó a 7 con Et_3N. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se le agregó ciano-borohidruro de sodio (50.9 miligramos, 0.810 milimoles), y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con agua (40 mililitros), y se extrajo con dicloro-metano (DCM) (60 mililitros, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mililitros), se secó sobre sulfato de sodio, y se filtró para proporcionar el producto crudo del ácido 5-(((3aR,5aR,5bR,7aR, 9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-acetil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-3,3-dimetil-5-oxo-pentanoico, sal de ácido trifluoro-acético (TFA) (**61**) (200 miligramos, 23 por ciento de rendimiento), como un sólido amarillo claro. ^1H RMN (500

MHz, METANOL-d_4) δ = 7.39 (s, 4 H), 4.49 (dd, *J* = 5.7, 10.7 Hz, 1 H), 3.95 (d, *J* = 13.6 Hz, 1 H), 3.57 (d, *J* = 13.2 Hz, 1 H), 3.40 - 3.29 (m, 1 H), 3.27 - 3.16 (m, 2 H), 3.05 (s, 6 H), 3.00 -2.88 (m, 2 H), 2.57 -2.26 (m, 6 H), 2.09 (d, *J* = 19.5 Hz, 1 H), 2.04 - 0.75 (m, 47 H); LC/MS: m/z calculado 820.5, encontrado 821.3 $(M+1)^+$.

Paso D: Compuestos 62 y 63

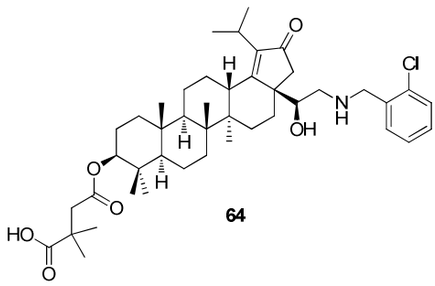
Ácido 5-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-(isopentil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-3,3-dimetil-5-oxopentanoico (62), y ácido 5-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S, 11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((4-cloro-bencil)-(isopentil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5, 5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-3,3-dimetil-5-oxopentanoico (63)

A una solución del ácido 5-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR, 11bR,13aS)-3a-(2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-acetil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b, 6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-3,3-dimetil-5-oxopentanoico, sal de ácido trifluoro-acético (TFA) (**61**) (140 miligramos, 0.133 milimoles) en metanol (10 mililitros) agitada a 0°C, se le agregó $NaBH_4$ (10.09 miligramos, 0.267 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, entonces se le agregó más $NaBH_4$ (10.09 miligramos, 0.267 milimoles). Después de una hora adicional a 0°C, la mezcla se calentó a temperatura ambiente se agitó durante otra hora. La LCMS indicó que la reacción se completó. Se le agregó EtOAc y la mezcla se lavó con agua. La fase orgánica se evaporó, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación para dar dos diaestereómeros. Se aislaron 5 miligramos de isómero A (**62**) (3.5 por ciento de rendimiento), y se aislaron 10 miligramos de isómero B (**63**) (7 por ciento). La estereoquímica del estereocentro formado en cada isómero se asignó mediante por similitud con los compuestos **51** (análogo a **62**), y 56 (análogo a **63**). Para el isómero A (**62**); ^{1}H RMN (500 MHz, METANOL-d_4) δ = 7.48 - 7.30 (m, 4 H), 4.57 - 4.43 (m, 1 H), 4.14 (d, *J* = 10.1 Hz, 1 H), 3.91 - 3.74 (m, 1 H), 3.67 (d, *J* = 13.9 Hz, 1 H),

3.26 - 3.10 (m, 2 H), 3.10 -2.93 (m, 2 H), 2.93 -2.81 (m, 6 H), 2.68 -2.10 (m, 9 H), 2.06 - 0.65 (m, 46 H); LC/MS: m/z calculado 822.5, encontrado 823.5 $(M+1)^+$. Para el isómero B (**63**); ^{1}H RMN (500 MHz, METANOL-d_4) δ = 7.43 (br. s., 4 H), 4.51 (dd, *J* = 5.8, 9.9 Hz, 1 H), 4.16 (d, *J* = 10.1 Hz, 1 H), 3.98 - 3.75 (m, 2 H), 3.52 - 3.37 (m, 1 H), 3.31 - 3.02 (m, 3 H), 3.02 -2.71 (m, 9 H), 2.64 -2.34 (m, 6 H), 2.19 - 0.69 (m, 46 H); LC/MS: m/z calculado 822.5, encontrado 823.4 $(M+1)^+$.

Ejemplo 24: Compuesto 64

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((2-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

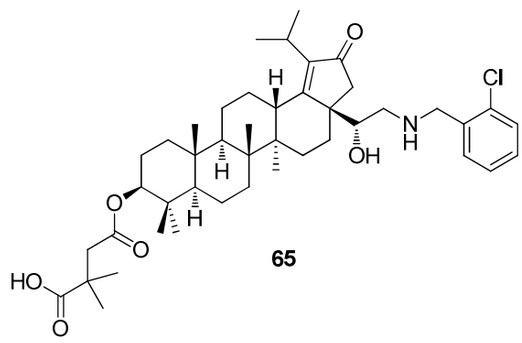


64

El compuesto del título se hizo de una manera similar al ejemplo 14. La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ = 7.73 - 7.38 (m, 4 H), 4.65 - 4.37 (m, 4 H), 3.44 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H), 3.39 - 3.22 (m, 1 H), 3.11 -2.96 (m, 2 H), 2.62 (q, *J* = 16.0 Hz, 2 H), 2.48 (d, *J* = 18.3 Hz, 1 H), 2.21 - 0.77 (m, 46 H); LC/MS: m/z calculado 737.4, encontrado 738.3 $(M+1)^+$.

Ejemplo 25: Compuesto 65

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

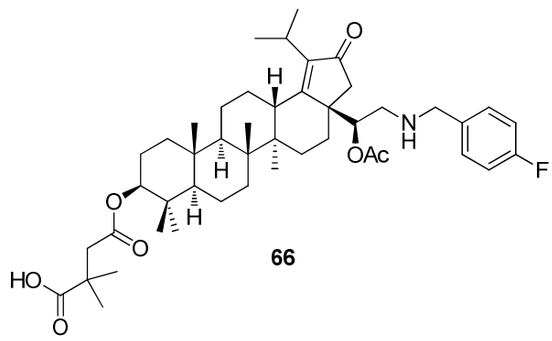


65

El compuesto del título se hizo de una manera similar al ejemplo 14. La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ = 7.63 - 7.37 (m, 4 H), 4.55 - 4.31 (m, 4 H), 3.26 - 3.11 (m, 1 H), 3.01 -2.46 (m, 6 H), 2.36 -2.16 (m, 1 H), 2.15 - 0.79 (m, 45 H); LC/MS: m/z calculado 737.4, encontrado 738.0 $(M+1)^+$.

Ejemplo 26: Compuesto 66

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-acetoxi-2-((4-fluoro-bencil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



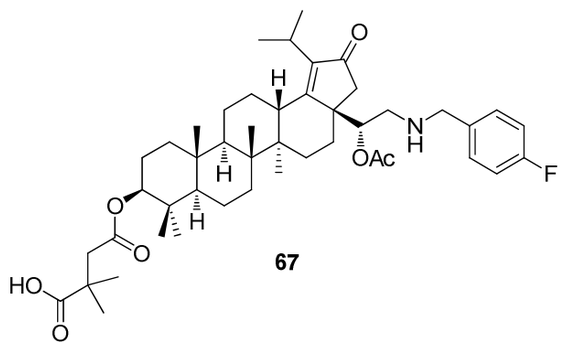
66

El compuesto del título se hizo como una sal del ácido trifluoro-acético (TFA) de una manera similar al ejemplo 16. La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 10.54 - 8.79 (m, 1 H), 7.50 - 7.34 (m, 2 H), 7.19 - 6.99 (m, 2 H), 5.81 (d, *J* = 9.8 Hz, 1 H), 4.49 (dd, *J* = 5.8, 10.3 Hz, 1 H), 4.31 - 3.93 (m, 2 H), 3.26 (d, *J* =

12.5 Hz, 1 H), 3.20 - 3.05 (m, 1 H), 3.05 -2.82 (m, 2 H), 2.80 -2.47 (m, 2 H), 2.36 (d, *J* = 18.1 Hz, 1 H), 2.05 - 0.57 (m, 49 H); LC/MS: m/z calculado 763.5, encontrado 764.3 $(M+1)^+$.

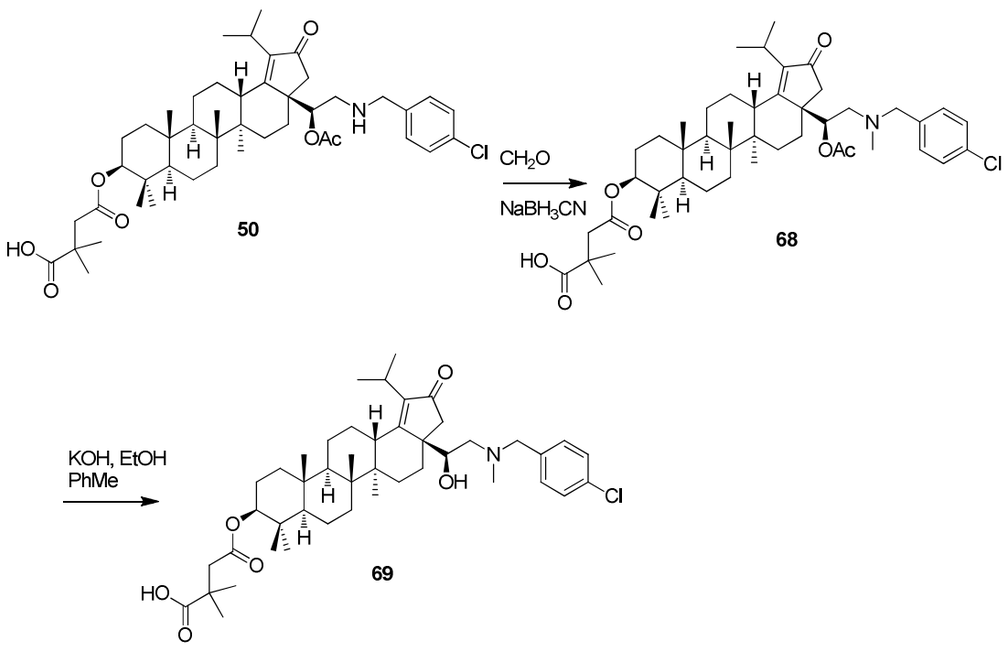
Ejemplo 27: Compuesto 67

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-acetoxi-2-((4-fluoro-bencil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



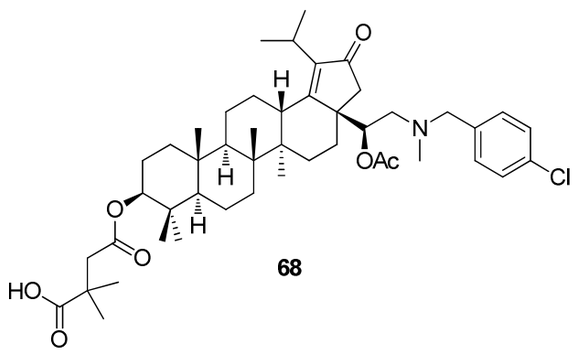
67

El compuesto del título se hizo como una sal del ácido trifluoro-acético (TFA) de una manera similar al ejemplo 16. La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 9.65 (br. s., 1 H), 7.46 - 7.28 (m, 2 H), 7.03 (t, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 5.86 (br. s., 1 H), 4.50 (dd, *J* = 5.5, 10.3 Hz, 1 H), 4.29 - 4.06 (m, 1 H), 4.06 - 3.85 (m, 1 H), 3.19 -2.99 (m, 1 H), 2.81 -2.39 (m, 6 H), 2.21 - 0.62 (m, 49 H); LC/MS: m/z calculado 763.5, encontrado 764.3 $(M+1)^+$.



Ejemplo 28: Compuesto 68

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-acetoxi-2-((4-cloro-bencil)-(metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

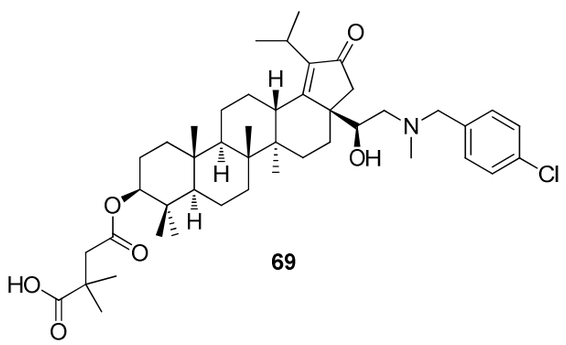


A una solución del ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR, 11bR,13aS)-3a-((S)-1-acetoxi-2-((4-cloro-bencil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico (**50**) (150 miligramos, 0.192 milimoles) en metanol (6 mililitros) agitada en aire a temperatura ambiente, se agregó formaldehído (31.2 miligramos, 0.384 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces se le agregó $NaCNBH_3$ (85 miligramos, 1.345 milimoles) en porciones y se agitó durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo

se diluyó con dicloro-metano (DCM), y se lavó con agua y salmuera. Los orgánicos secos se filtraron y se concentraron para dar el ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR, 11bR,13aS)-3a-((S)-1-acetoxi-2-((4-cloro-bencil)-(metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8, 9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico (**68**) (120 miligramos, 65 por ciento de rendimiento), como un sólido blanco. Este material se utilizó sin mayor purificación. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7.31 - 7.26 (m, 2 H), 7.24 - 7.16 (m, 2 H), 5.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 4.50 (br. s., 1 H), 3.66 - 3.51 (m, 1 H), 3.49 - 3.36 (m, 1 H), 3.27 - 3.06 (m, 2 H), 2.73 -2.32 (m, 5 H), 2.26 (s, 3 H), 2.08 - 0.73 (m, 49 H); LC/MS: m/z calculado 793.5, encontrado 794.3 $(M+1)^+$.

Ejemplo 29: Compuesto 69

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((4-cloro-bencil)-(metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



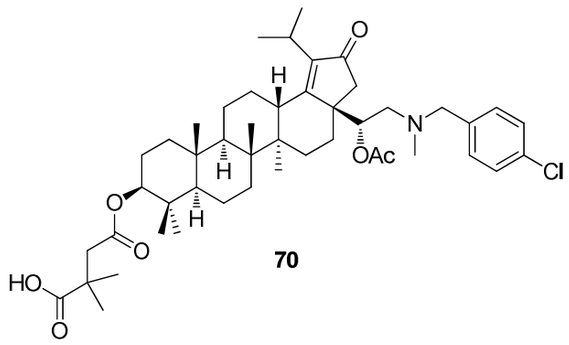
69

A una solución del ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR, 9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-acetoxi-2-((4-cloro-bencil)-(metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a, 5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico (**68**) (120 miligramos, 0.151 milimoles) en etanol (2 mililitros), y tolueno (2 mililitros), se le agregó hidróxido de potasio (15.25 miligramos, 0.272 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl acuoso 1N a un pH=7 y se evaporó para obtener el residuo. Éste se extrajo con dicloro-metano (DCM), se lavó

con agua y se secó, para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación para proporcionar el ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR, 13aS)-3a-((S)-2-((4-cloro-bencil)-(metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico como una sal de trifluoro-acetato (95 miligramos, 72 por ciento de rendimiento), como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ = 7.55 (s, 4 H), 4.60 - 4.12 (m, 3 H), 3.32 - 3.19 (m, 1 H), 3.18 -2.84 (m, 5 H), 2.71 -2.52 (m, 2 H), 2.11 - 0.78 (m, 49 H); LC/MS: m/z calculado 751.5, encontrado 752.4 $(M+1)^+$.

Ejemplo 30: Compuesto 70

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-acetoxi-2-((4-cloro-bencil)-(metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

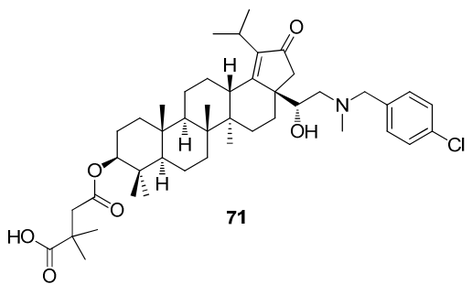


70

El compuesto del título se hizo de una manera similar al ejemplo 28. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7.31 - 7.23 (m, 2 H), 7.22 - 7.13 (m, 2 H), 5.66 (dd, *J* = 2.4, 8.7 Hz, 1 H), 4.55 - 4.43 (m, 1 H), 3.51 - 3.35 (m, 2 H), 3.19 - 3.05 (m, 1 H), 2.74 -2.42 (m, 5 H), 2.42 - 0.66 (m, 53 H); LC/MS: m/z calculado 793.5, encontrado 794.5 $(M+1)^+$.

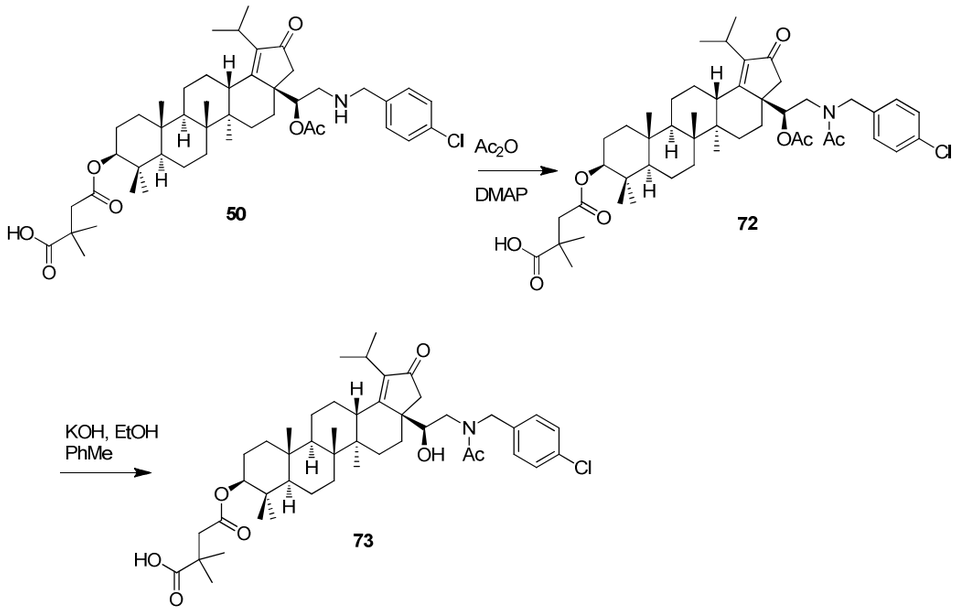
Ejemplo 31: Compuesto 71

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-(metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



71

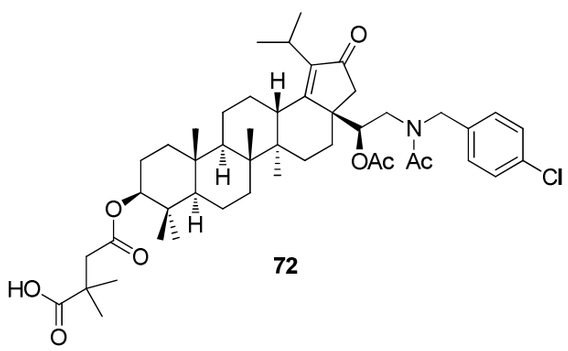
El compuesto del título se hizo de una manera similar al ejemplo 29. ^{1}H RMN (500 MHz, METANOL-d_4) δ = 7.63 - 7.38 (m, 4 H), 4.56 - 4.25 (m, 4 H), 3.25 - 3.14 (m, 1 H), 2.99 (s, 3 H), 2.82 -2.52 (m, 4 H), 2.52 -2.32 (m, 2 H), 2.24 (d, *J* = 12.9 Hz, 1 H), 2.09 - 0.77 (m, 45 H); LC/MS: m/z calculado 751.5, encontrado 752.3 $(M+1)^+$.



50 **72** **73**

Ejemplo 32: Compuesto 72

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-acetoxi-2-(N-(4-cloro-bencil)-acetamido)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

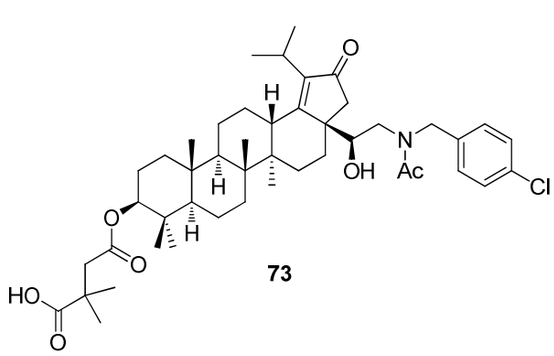


72

Una mezcla de ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR, 13aS)-3a-((S)-1-acetoxi-2-((4-cloro-bencil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico (**50**) (200 miligramos, 0.256 milimoles), trietil-amina (0.332 mililitros, 2.56 milimoles), DMAP (6.3 miligramos, 0.05 milimoles), y se agitó en dicloro-metano (DCM) (5 mililitros) durante 3 horas. La mezcla se apagó con agua (50 mililitros), se lavó con agua (50 mililitros, 2 veces), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar *el* ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-acetoxi-2-(N-(4-cloro-bencil)-acetamido)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico (**72**) (160 miligramos, 0.182 milimoles, 71.0 por ciento de rendimiento), como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7.42 - 7.24 (m, 2 H), 7.24 - 6.90 (m, 2 H), 5.98 - 5.68 (m, 1 H), 5.15 - 4.56 (m, 1 H), 4.56 - 4.45 (m, 1 H), 4.40 - 3.98 (m, 2 H), 2.29 - 0.68 (m, 66 H), 3.48 - 0.58 (m, 58 H); LC/MS: m/z calculado 821.5, encontrado 822.3 $(M+1)^+$.

Ejemplo 33: Compuesto 73

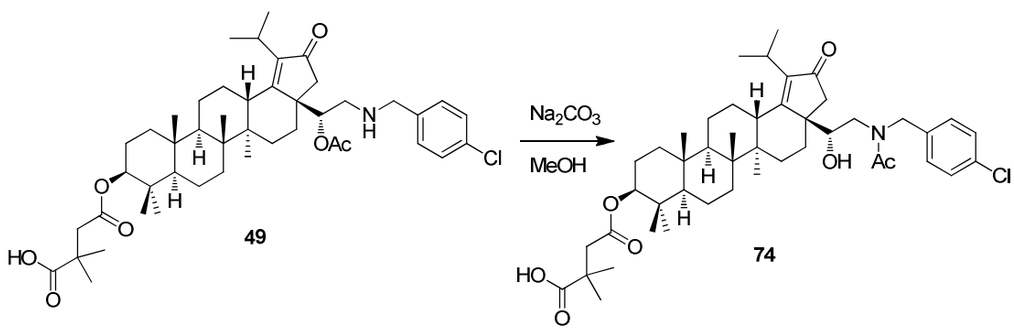
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(N-(4-cloro-bencil)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



73

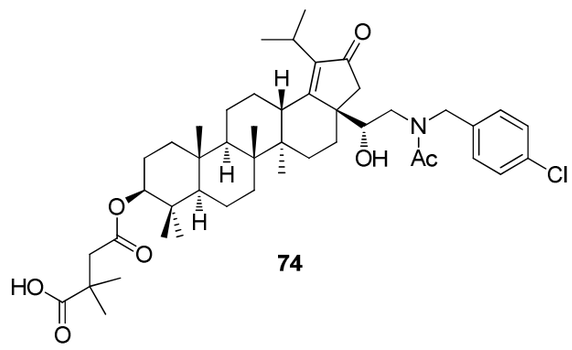
A una solución de ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR, 13aS)-3a-((S)-1-acetoxi-2-(N-(4-cloro-bencil)-acetamido)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-

3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico (**72**) (150 miligramos, 0.182 milimoles) en etanol (2 mililitros), y tolueno (2 mililitros), se le agregó hidróxido de potasio (40.9 miligramos, 0.729 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl acuoso 1N hasta un pH=7 y se concentró para obtener un residuo. El residuo se extrajo con dicloro-metano (DCM), se lavó con agua y se secó, para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación para proporcionar el ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S, 11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(N-(4-cloro-bencil)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7, 7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico (**73**) (40 miligramos, 28 por ciento), como un sólido blanco. El compuesto existe como una mezcla de rotámeros; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.18 (br. s., 1 H), 7.52 - 7.14 (m, 4 H), 5.03 - 3.77 (m, 5 H), 3.39 -2.80 (m, 3 H), 2.62 - 2.54 (m, 1 H), 2.27 (t, *J* = 17.2 Hz, 1 H), 2.20 - 0.58 (m, 51 H); LC/MS: m/z calculado 779.5, encontrado 802.3 $(M+Na)^+$.



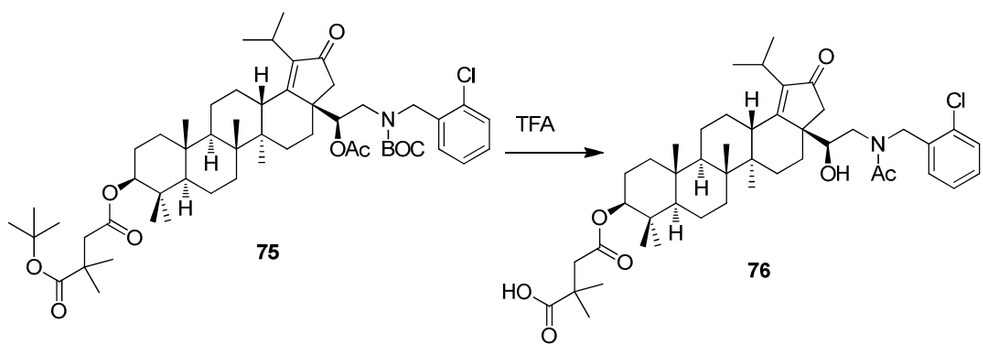
Ejemplo 34: Compuesto 74

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(N-(4-cloro-bencil)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



74

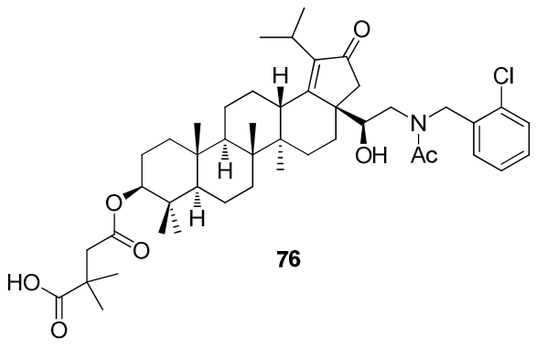
Una mezcla de ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR, 13aS)-3a-((R)-1-acetoxi-2-((4-cloro-bencil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico (**49**) (150 miligramos, 0.192 milimoles), Na_2CO_3 (20.37 miligramos, 0.192 milimoles), en metanol (3 mililitros) se agitó durante 3 horas, entonces se purificó mediante HPLC de preparación para proporcionar el ácido 4-(((3aR,5aR,5bR, 7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(N-(4-cloro-bencil)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a, 5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico (**74**) (45 miligramos, 30 por ciento), como un sólido blanco. El compuesto existe como una mezcla de rotámeros; ^{1}H RMN (500 MHz, METANOL-d_4) δ = 7.43 - 7.27 (m, 2 H), 7.28 - 7.11 (m, 2 H), 5.30 - 4.09 (m, 6 H), 3.55 -2.09 (m, 11 H), 2.09 - 0.78 (m, 44 H); LC/MS: m/z calculado 779.5, encontrado 780.4 $(M+1)^+$.



75 **76**

Ejemplo 35: Compuesto 76

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(N-(2-cloro-bencil)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



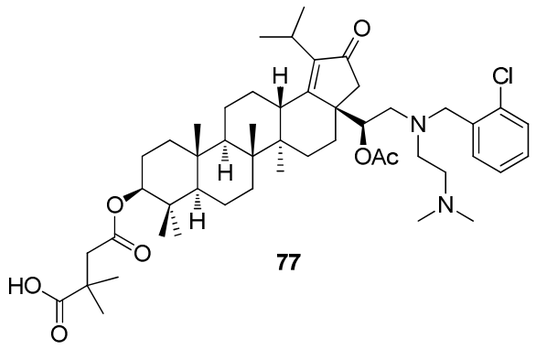
76

A una solución de 2,2-dimetil-succinato de 4-((3aR,5aR, 5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-acetoxi-2-((terbutoxi-carbonil)-(2-cloro-bencil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo)-1-terbutilo (**75**, hecho de una manera similar al compuesto **48**) (100 miligramos, 0.107 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (30 mililitros) agitada a temperatura ambiente, se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (15 mililitros, 195 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que las LCMS y TLC indicaron que desapareció el SM. El solvente se removió, para dar el producto crudo purificado mediante HPLC de preparación, para dar el ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(N-(2-cloro-bencil)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico (40 miligramos, 48 por ciento). La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. El compuesto existe como una mezcla de rotámeros. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ = 7.55 - 7.14 (m, 4 H), 5.10 - 4.72 (m, 2 H), 4.72 - 3.97 (m, 3 H), 3.54 - 3.39 (m, 1 H), 3.30 - 3.21 (m, 1 H), 3.13 -2.97 (m, 1 H), 2.84 - 0.69

(m, 53 H); LC/MS: m/z calculado 779.5, encontrado 780.3 $(M+1)^+$.

Ejemplo 36: Compuesto 77

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-acetoxi-2-((2-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

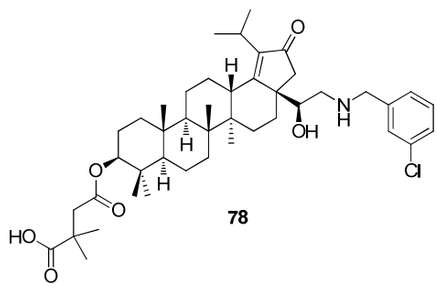


77

El compuesto del título se hizo de una manera similar al ejemplo 20. La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7.64 - 7.06 (m, 4 H), 5.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 4.50 (dd, *J* = 5.4, 10.7 Hz, 1 H), 3.82 (d, *J* = 13.8 Hz, 1 H), 3.65 (d, *J* = 13.6 Hz, 1 H), 3.26 -2.92 (m, 7 H), 2.89 -2.74 (m, 7 H), 2.74 -2.53 (m, 3 H), 2.26 (d, *J* = 18.3 Hz, 1 H), 1.93 - 0.67 (m, 48 H); LC/MS: m/z calculado 850.5, encontrado 851.4 $(M+1)^+$.

Ejemplo 37: Compuesto 78

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((3-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

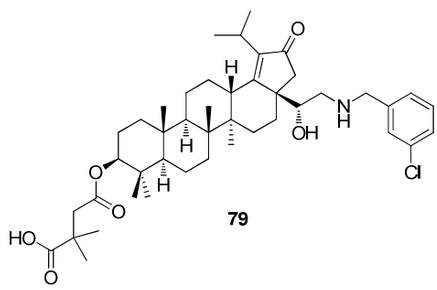


78

El compuesto del título se hizo de una manera similar al ejemplo 20 como una sal del ácido trifluoro-acético. La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ = 7.61 (s, 1 H), 7.56 - 7.43 (m, 3 H), 4.57 - 4.44 (m, 2 H), 4.35 - 4.21 (m, 2 H), 3.38 (dd, *J* = 2.5, 12.5 Hz, 1 H), 3.31 - 3.23 (m, 1 H), 3.09 - 3.01 (m, 1 H), 2.96 (t, *J* = 11.8 Hz, 1 H), 2.71 -2.51 (m, 1 H), 2.46 (d, *J* = 18.3 Hz, 1 H), 2.15 - 0.79 (m, 48 H); LC/MS: m/z calculado 737.4, encontrado 738.3 $(M+1)^+$.

Ejemplo 38: Compuesto 79

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((3-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

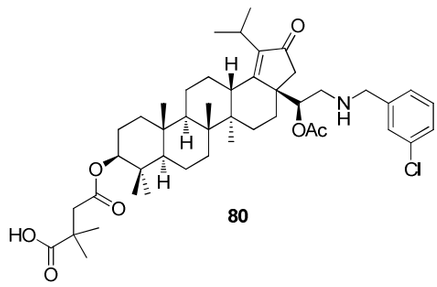


79

El compuesto del título se hizo de una manera similar al ejemplo 20 como una sal del ácido trifluoro-acético. La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ = 7.77 - 7.28 (m, 4 H), 4.68 - 4.15 (m, 4 H), 3.27 - 3.11 (m, 1 H), 2.73 - 2.48 (m, 5 H), 2.38 -2.17 (m, 1 H), 2.16 - 0.71 (m, 4 H); LC/MS: m/z calculado 737.4, encontrado 738.4 $(M+1)^+$.

Ejemplo 39: Compuesto 80

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-acetoxi-2-((3-cloro-bencil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

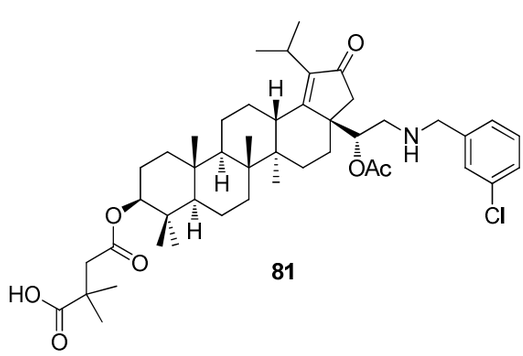


80

El compuesto del título se hizo de una manera similar al ejemplo 16 como una sal del ácido trifluoro-acético. La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7.43 (s, 1 H), 7.42 - 7.32 (m, 3 H), 5.81 (d, *J* = 10.1 Hz, 1 H), 4.49 (dd, *J* = 5.5, 10.2 Hz, 1 H), 4.24 (d, *J* = 13.2 Hz, 1 H), 4.13 - 3.96 (m, 1 H), 3.34 - 3.04 (m, 2 H), 3.05 -2.82 (m, 2 H), 2.75 -2.62 (m, 1 H), 2.62 -2.52 (m, 1 H), 2.37 (d, *J* = 18.0 Hz, 1 H), 1.93 (s, 3 H), 1.90 - 0.65 (m, 47 H); LC/MS: m/z calculado 779.5, encontrado 780.3 $(M+1)^+$.

Ejemplo 40: Compuesto 81

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-acetoxi-2-((3-cloro-bencil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



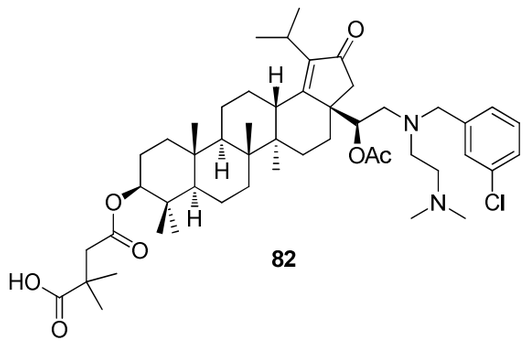
81

El compuesto del título se hizo de una manera similar al ejemplo 16 como una sal

del ácido trifluoro-acético. La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 9.77 (br. s., 1 H), 7.50 - 7.09 (m, 4 H), 5.87 (br. s., 1 H), 4.57 - 4.44 (m, 1 H), 4.12 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 3.96 (d, *J* = 13.2 Hz, 1 H), 3.23 - 3.00 (m, 1 H), 2.86 - 2.37 (m, 5 H), 2.20 - 0.66 (m, 50 H); LC/MS: m/z calculado 779.5, encontrado 780.2 $(M+1)^+$.

Ejemplo 41: Compuesto 82

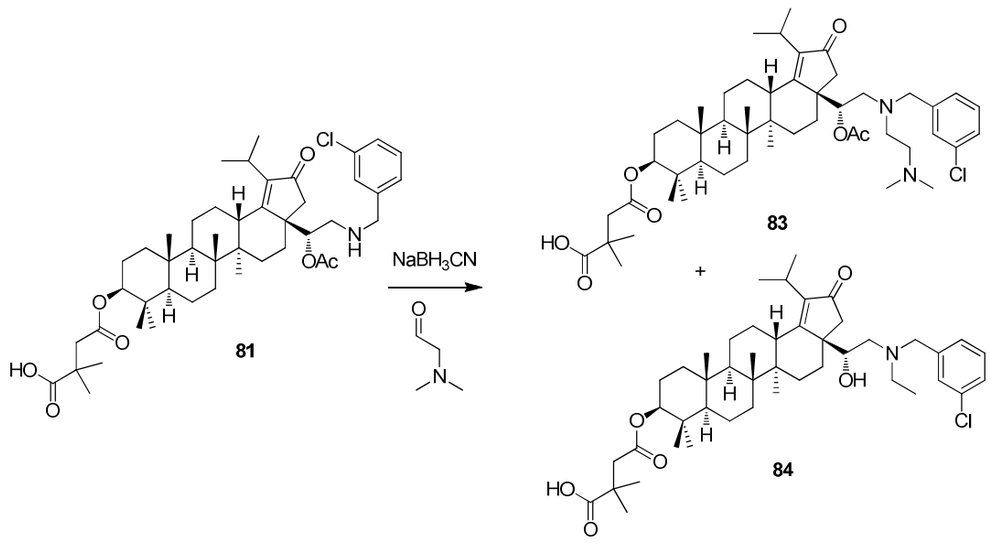
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-acetoxi-2-((3-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



82

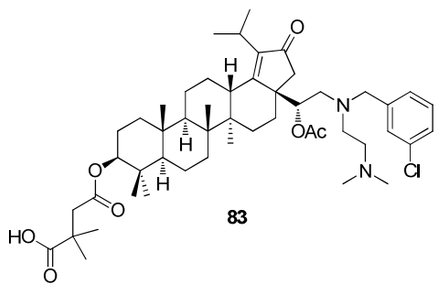
El compuesto del título se hizo de una manera similar al ejemplo 18, como una sal del ácido trifluoro-acético. A una solución del 2-(dimetil-amino)-acetaldehído (553 miligramos, 4.47 milimoles) en metanol (10 mililitros), se le agregó ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-acetoxi-2-((3-cloro-bencil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico, sal de ácido trifluoro-acético (TFA) (**80**) (400 miligramos, 0.447 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se le agregó $NaBH_3CN$ (281 miligramos, 4.47 milimoles). La mezcla se agitó durante la noche. Entonces se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC de preparación para proporcionar el ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-acetoxi-2-((3-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-

etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico (**82**) (80 miligramos, 20 por ciento), como un sólido amarillo claro. La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. LC/MS: m/z calculado 850.5, encontrado 851.5 $(M+1)^+$.

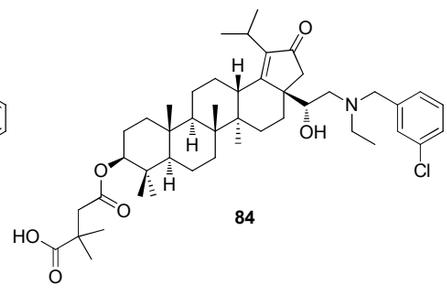


Ejemplo 42 y 43: Compuesto 83 y 84

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-acetoxi-2-((3-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11 ,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico (83), y ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((3-cloro-bencil)-(etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico (84)



83



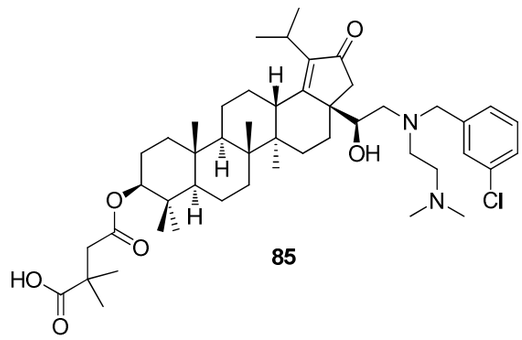
84

A una solución del 2-(dimetil-amino)-acetaldehído, clorhidrato (553 miligramos, 4.47 milimoles) en metanol (10 mililitros), se le agregó (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(4-cloro-bencil-amino)-acetil)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a,4,5,5a,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-hexadecahidro-3H-ciclopenta-[a]-crisen-2(5bH)-ona (**81**) (15 gramos, 24.66 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le agregó ciano-borohidruro de sodio (7.75 gramos, 123 milimoles), y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con solución de cloruro de amonio (40 mililitros), y se extrajo con dicloro-metano (DCM) (60 mililitros, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mililitros), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación para dar el ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-acetoxi-2-((3-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico (**83**) (80 miligramos, 20 por ciento), y el ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((3-cloro-bencil)-(etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico (**84**) (14 miligramos, 3 por ciento) como sus sales ácido trifluoro-acético (TFA) respectivas. La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. Durante 8**3**; ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7.25 - 7.10 (m, 3 H), 7.04 (d, *J* = 3.8 Hz, 1 H), 5.57 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 4.42 (dd, *J* = 5.0, 10.7 Hz, 1 H), 3.72 (d, *J* = 13.9

Hz, 1 H), 3.42 (d, *J* = 14.2 Hz, 1 H), 3.16 -2.90 (m, 6 H), 2.90 -2.79 (m, 1 H), 2.79 -2.65 (m, 7 H), 2.65 -2.41 (m, 3 H), 2.22 (d, *J* = 18.3 Hz, 1 H), 1.89 (s, 3 H), 1.84 - 0.62 (m, 45 H); LC/MS: m/z calculado 850.5, encontrado 851.4 $(M+1)^+$. Durante 8**4**; ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ = 7.65 (s, 1 H), 7.62 - 7.46 (m, 3 H), 4.58 - 4.28 (m, 4 H), 3.49 - 3.38 (m, 1 H), 3.31 - 3.23 (m, 2 H), 3.13 -2.91 (m, 2 H), 2.62 (q, *J* = 15.9 Hz, 2 H), 2.10 - 0.76 (m, 51 H); LC/MS: m/z calculado 765.5, encontrado 766.5 $(M+1)^+$.

Ejemplo 44: Compuesto 85

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((3-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



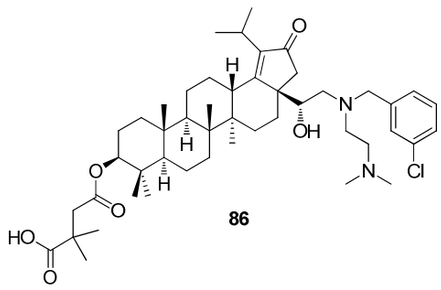
85

El compuesto del título se hizo de una manera similar al ejemplo 33. La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ = 7.57 - 7.31 (m, 4 H), 4.50 (dd, *J* = 5.0, 11.0 Hz, 1 H), 4.28 (br. s., 1 H), 4.02 - 3.69 (m, 2 H), 3.53 - 3.36 (m, 1 H), 3.32 - 3.07 (m, 4 H), 3.08 -2.85 (m, 2 H), 2.78 (s, 6 H), 2.73 -2.51 (m, 3 H), 2.45 (d, *J* = 18.3 Hz, 1 H), 2.13 - 0.75 (m, 46 H); LC/MS: m/z calculado 808.5, encontrado 809.5 $(M+1)^+$.

Ejemplo 45: Compuesto 86

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((3-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-

crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

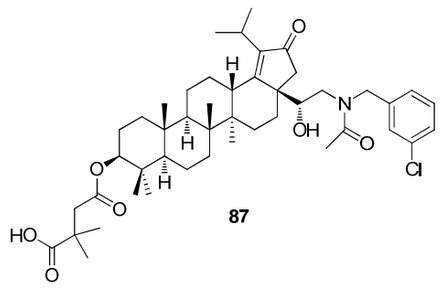


86

El compuesto del título se hizo de una manera similar al ejemplo 33. La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ = 7.46 - 7.23 (m, 4 H), 4.49 (dd, *J* = 5.1, 10.9 Hz, 1 H), 4.19 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 3.95 - 3.78 (m, 1 H), 3.78 - 3.66 (m, 1 H), 3.41 - 3.33 (m, 1 H), 3.27 - 3.00 (m, 3 H), 2.87 (s, 6 H), 2.70 -2.50 (m, 3 H), 2.37 (br. s., 1 H), 2.34 -2.16 (m, 3 H), 2.08 - 0.82 (m, 46 H); LC/MS: m/z calculado 808.5, encontrado 809.5 $(M+1)^+$.

Ejemplo 46: Compuesto 87

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(N-(3-cloro-bencil)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

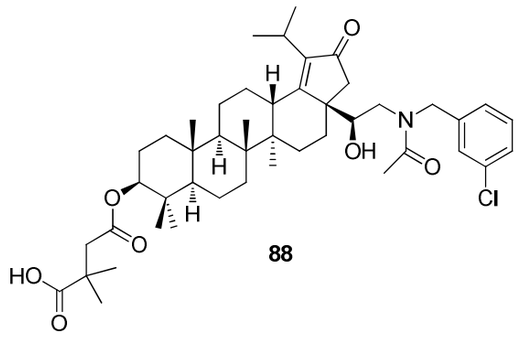


87

El compuesto del título se hizo de una manera similar al ejemplo 33 a partir del compuesto **81**. La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. El compuesto existe como una mezcla de rotámeros. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ = 7.42 - 7.04 (m, 4 H), 5.42 - 3.97 (m, 3 H), 3.55 - 3.00 (m, 3 H), 2.82 - 0.79 (m, 53 H); LC/MS: m/z calculado 779.5, encontrado 780.3 $(M+1)^+$.

Ejemplo 47: Compuesto 88

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(N-(3-cloro-bencil)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

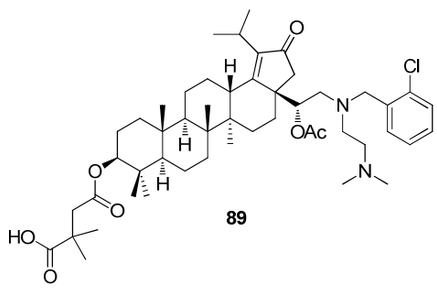


88

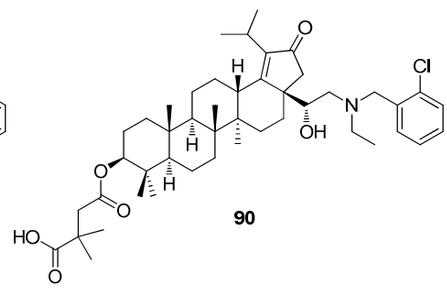
El compuesto del título se hizo de una manera similar al ejemplo 33 a partir del compuesto **80**. La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ = 7.36 - 6.99 (m, 4 H), 4.89 - 3.88 (m, 4 H), 3.39 -2.83 (m, 3 H), 2.73 - 0.66 (m, 53 H); LC/MS: m/z calculado 779.5, encontrado 780.3 $(M+1)^+$.

Ejemplo 48 y 49 Compuestos 89 y 90

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-acetoxi-2-((2-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico (89), y ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-cloro-bencil)-(etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico (90)



89

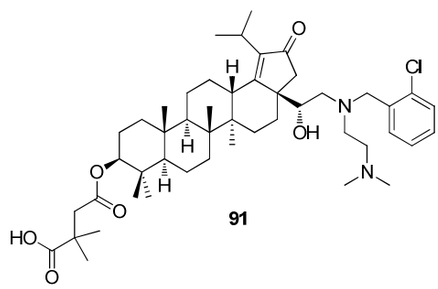


90

Los compuestos del título se hicieron de una manera similar a los ejemplos 42 y 43. La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. Para el **89**; ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7.42 - 7.18 (m, 4 H), 5.70 - 5.56 (m, 1 H), 4.57 - 4.42 (m, 1 H), 3.83 - 3.51 (m, 2 H), 3.21 - 2.85 (m, 3 H), 2.79 (s, 6 H), 2.74 -2.54 (m, 3 H), 2.54 -2.23 (m, 4 H), 2.15 - 0.65 (m, 50 H); LC/MS: m/z calculado 850.5, encontrado 851.4 $(M+1)^+$. Para el **90**; ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ = 7.77 - 7.43 (m, 4 H), 4.69 - 4.27 (m, 4 H), 3.62 - 3.37 (m, 2 H), 3.26 - 3.10 (m, 1 H), 2.97 -2.82 (m, 1 H), 2.61 (q, *J* = 16.0 Hz, 2 H), 2.27 -2.10 (m, 1 H), 2.10 - 0.77 (m, 51 H); LC/MS: m/z calculado 765.5, encontrado 766.3 $(M+1)^+$.

Ejemplo 50: Compuesto 91

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



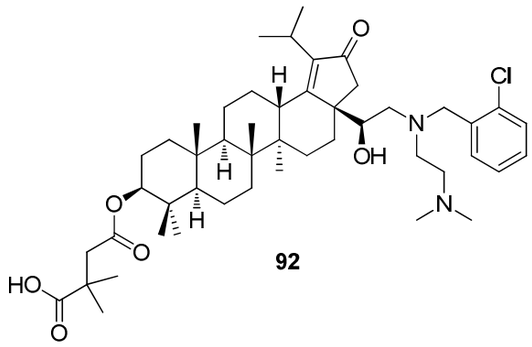
91

El compuesto del título se hizo de una manera similar al ejemplo 33. La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ = 7.55 - 7.42 (m, 2 H), 7.42 - 7.32 (m, 2 H), 4.49 (dd, *J* = 5.5, 11.0 Hz, 1 H), 4.43 - 4.30 (m, 1 H), 4.00 - 3.89 (m, 1 H), 3.87 - 3.76 (m, 1 H), 3.42 - 3.34 (m, 1 H), 3.24 -2.91 (m, 3 H), 2.91 -2.51 (m, 10

H), 2.52 -2.17 (m, 4 H), 2.11 -1.84 (m, 2 H), 1.84 - 0.78 (m, 44 H); LC/MS: m/z calculado 808.5, encontrado 809.4 $(M+1)^+$.

Ejemplo 51: Compuesto 92

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((2-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

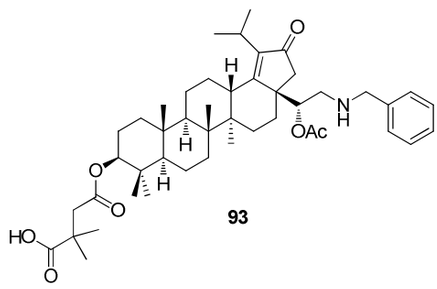


92

El compuesto del título se hizo de una manera similar al ejemplo 33. La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ = 7.57 - 7.45 (m, 2 H), 7.39 (dd, *J* = 3.6, 5.6 Hz, 2 H), 4.56 - 4.40 (m, 2 H), 4.02 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 3.81 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 3.46 - 3.23 (m, 2 H), 3.13 -2.89 (m, 4 H), 2.81 -2.41 (m, 10 H), 2.15 - 1.91 (m, 3 H), 1.89 - 0.82 (m, 44 H); LC/MS: m/z calculado 808.5, encontrado 809.5 $(M+1)^+$.

Ejemplo 52: Compuesto 93

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-acetoxi-2-(bencil-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

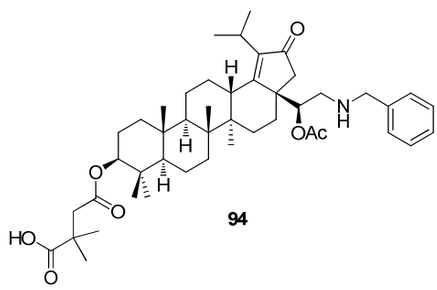


93

El compuesto del título se hizo como una sal del ácido trifluoro-acético (TFA) de una manera similar al ejemplo 16. La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.17 (br. s., 1 H), 9.49 (br. s., 1 H), 9.19 (br. s., 1 H), 7.66 - 7.28 (m, 5 H), 5.86 - 5.53 (m, 1 H), 4.49 - 3.97 (m, 3 H), 3.16 -2.84 (m, 2 H), 2.68 -2.55 (m, 1 H), 2.55 - 2.47 (m, 2 H), 2.41 (d, *J* = 19.5 Hz, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 2.04 - 0.67 (m, 47 H); LC/MS: m/z calculado 745.5, encontrado 746.5 $(M+1)^+$.

Ejemplo 53: Compuesto 94

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-acetoxi-2-(bencil-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



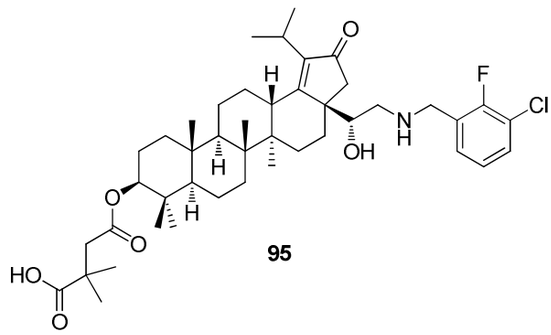
94

El compuesto del título se hizo como una sal del ácido trifluoro-acético (TFA) de una manera similar al ejemplo 16. La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7.41 (br. s., 5 H), 5.81 (d, *J* = 10.1 Hz, 1 H), 4.48 (dd, *J* = 5.5, 10.2 Hz, 1 H), 4.25 (d, *J* = 13.2 Hz, 1 H), 4.06 (d, *J* = 13.2 Hz, 1 H), 3.27 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H), 3.14 (dt, *J* = 6.8, 13.6 Hz, 1 H), 3.08 -2.85 (m, 2 H), 2.74 -2.62 (m, 1 H), 2.62 -2.54 (m, 1 H), 2.36 (d, *J* = 18.0 Hz, 1 H), 1.99 - 0.63 (m, 49 H); LC/MS: m/z calculado 745.5,

encontrado 746.5 $(M+1)^+$.

Ejemplo 54: Compuesto 95

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((3-cloro-2-fluoro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

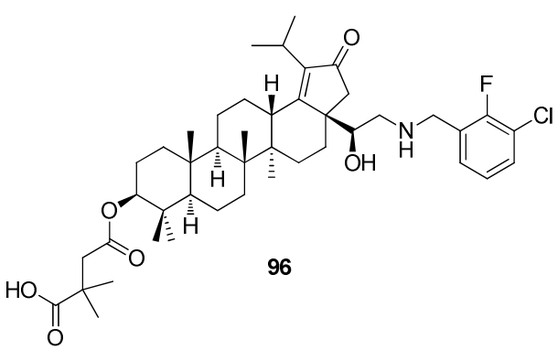


95

El compuesto del título se hizo como una sal del ácido trifluoro-acético (TFA) de una manera similar al ejemplo 14. La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. LC/MS: m/z calculado 755.4, encontrado 756.3 $(M+1)^+$.

Ejemplo 55: Compuesto 96

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((3-cloro-2-fluoro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



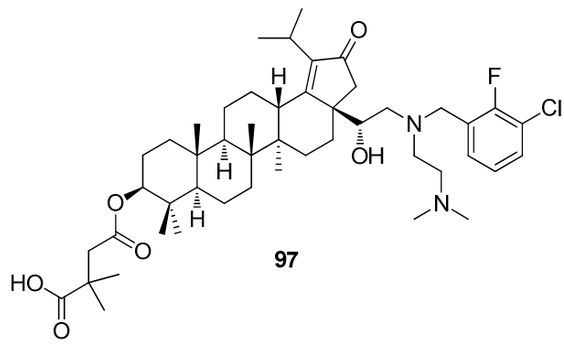
96

El compuesto del título se hizo como una sal del ácido trifluoro-acético (TFA) de

una manera similar al ejemplo 14. La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. LC/MS: m/z calculado 755.4, encontrado 756.2 $(M+1)^+$.

Ejemplo 56: Compuesto 97

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((3-cloro-2-fluoro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a, 8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

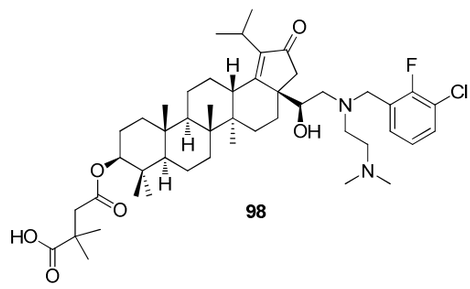


97

El compuesto del título se hizo como una sal del ácido trifluoro-acético (TFA) de una manera similar al ejemplo 18. La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7.49 - 7.35 (m, 2 H), 7.15 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 4.46 (dd, *J* = 6.1, 9.9 Hz, 1 H), 4.22 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 4.05 (d, *J* = 13.9 Hz, 1 H), 3.90 (d, *J* = 13.6 Hz, 1 H), 3.48 (br. s., 1 H), 3.32 - 3.02 (m, 4 H), 2.85 (br. s., 6 H), 2.74 -2.40 (m, 4 H), 2.40 -2.15 (m, 3 H), 1.99 - 0.58 (m, 43 H); LC/MS: m/z calculado 826.5, encontrado 827.3 $(M+1)^+$.

Ejemplo 57: Compuesto 98

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((3-cloro-2-fluoro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

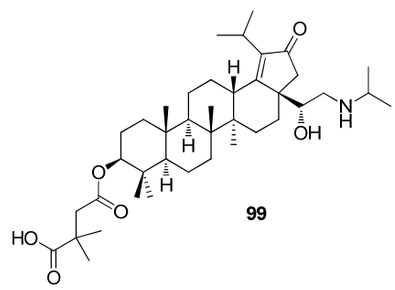


98

El compuesto del título se hizo como una sal del ácido trifluoro-acético (TFA) de una manera similar al ejemplo 18. La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7.56 - 7.32 (m, 2 H), 7.16 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 4.53 - 4.38 (m, 1 H), 4.28 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 4.13 - 3.87 (m, 2 H), 3.44 (br. s., 1 H), 3.33 -2.91 (m, 5 H), 2.93 - 2.21 (m, 11 H), 2.09 -1.95 (m, 1 H), 1.95 - 0.65 (m, 45 H); LC/MS: m/z calculado 826.5, encontrado 827.3 $(M+1)^+$.

Ejemplo 58: Compuesto 99

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-(isopropil-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

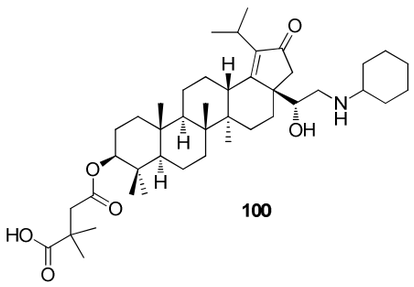


99

El compuesto del título se hizo como una sal del ácido trifluoro-acético (TFA) de una manera similar al ejemplo 18. La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ = 10.30 (br. s., 1 H), 4.71 - 4.26 (m, 2 H), 3.49 -2.98 (m, 2 H), 2.87 - 2.42 (m, 6 H), 2.42 -2.21 (m, 1 H), 2.07 - 0.68 (m, 53 H); LC/MS: m/z calculado 655.5, encontrado 656.5 $(M+1)^+$.

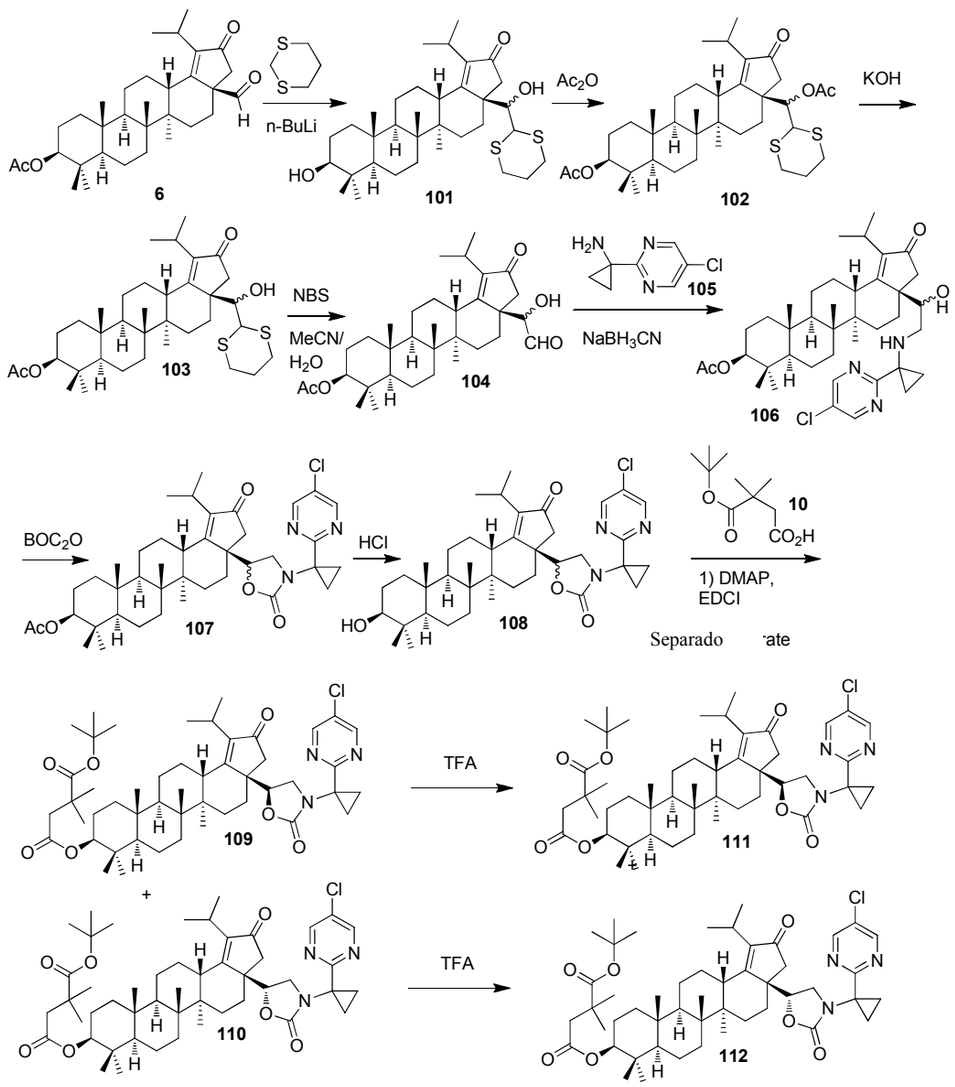
Ejemplo 59: Compuesto 100

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(ciclohexil-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



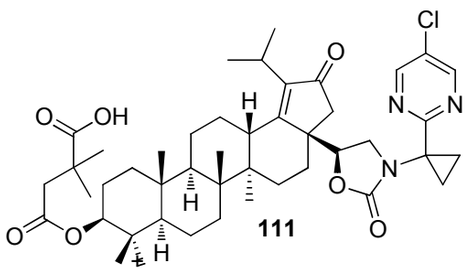
100

El compuesto del título se hizo como una sal del ácido trifluoro-acético (TFA) de una manera similar al ejemplo 18. La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 10.25 (br. s., 1 H), 7.12 (br. s., 1 H), 4.67 - 4.34 (m, 2 H), 3.29 - 3.03 (m, 1 H), 2.92 (br. s., 1 H), 2.83 -2.42 (m, 6 H), 2.42 -2.26 (m, 1 H), 2.11 - 0.72 (m, 55 H); LC/MS: m/z calculado 695.5, encontrado 696.4 $(M+1)^{+}$.

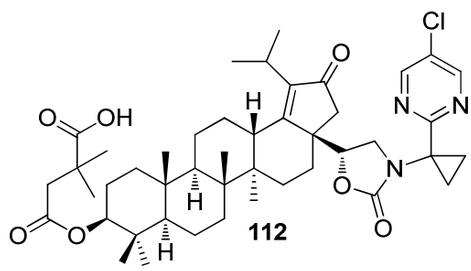


Ejemplo 60 y 61: Compuesto 111 y 112

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-3-(1-(5-cloro-pirimidin-2-il)-ciclopropil)-2-oxo-oxazolidin-5-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10, 11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico (111), y ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-3-(1-(5-cloro-pirimidin-2-il)-ciclopropil)-2-oxo-oxazolidin-5-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico (112)



111



112

Paso A: Intermediario 101

(3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((1,3-ditian-2-il)-(hidroxi)-metil)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-2-ona

A una solución del 1, 3-ditiano (5.7 gramos, 47.4 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) anhidro (THF, 60 mililitros), bajo una atmósfera de nitrógeno a -40˚C se le agregó lentamente una solución de *n*-BuLi (27 mililitros, 67.5 milimoles). Después de la mezcla de reacción se agitó a -20˚C durante otras 2 horas, se agregó una solución del Intermediario **6** (4.2 gramos, 8.46 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) anhidro (40 mililitros) lentamente bajo una atmósfera de nitrógeno a -70˚C. La reacción entonces se agitó a -78˚C durante 1 hora antes de apagar con una solución saturada de $NaHCO_3$. La extracción se condujo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua (50 mililitros), salmuera saturada (50 mililitros), se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó bajo presión reducida, para proporcionar un producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EtOAc = 8:1 a 4:1), para proporcionar el Intermediario **101** (3.0 gramos, 5.22 milimoles, 61.7 por ciento). LC/MS: m/z calculado 574.4, encontrado 575.0 $(M + 1)^+$.

Paso B: Intermediario 102

(3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(Acetoxi(1,3-ditian-2-il)-metil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7, 7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il-acetato

A una solución del Intermediario **101** (3.5 gramos, 6.09 milimoles), Et_3N (2.55 mililitros, 18.26 milimoles), y DMAP (0.149 gramos, 1.218 milimoles) en dicloro-metano

(DCM) (40 mililitros), se le agregó Ac_2O (3.45 mililitros, 36.5 milimoles), a temperatura ambiente. Después de agitar a 50˚C durante 2 horas, la mezcla de reacción se apagó con agua. La fase orgánica se lavó con agua (100 mililitros), se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó bajo presión reducida, para proporcionar el Intermediario **102** (3.41 gramos, 85 por ciento). LC/MS: m/z calculado 658.4, encontrado 659.1 $(M + 1)^+$.

Paso C: Intermediario 103

(3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((1,3-ditian-2-il)-(hidroxi)-metil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il-acetato

Una solución del **102** (6.7 gramos, 10.17 milimoles), e hidróxido de potasio (1.141 gramos, 20.33 milimoles) en una mezcla 1:1 de tolueno y etanol (100 mililitros) se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl acuoso 1N a un pH de 7 y reducido a sequedad. El residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando éter de petróleo/EtOAc (5:1), para proporcionar el (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((1,3-ditian-2-il)-(hidroxi)-metil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il-acetato (**103**) (3.4 gramos, 5.01 milimoles, 49 por ciento), como un compuesto amarillo ligero. LC/MS: m/z calculado 616.4, encontrado 617.3 $(M + 1)^+$.

Paso D: Intermediario 104

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

A una solución del **103** (1.2 gramos, 1.945 milimoles) en acetonitrilo (20 mililitros), y agua (5.00 mililitros) agitada en aire a temperatura ambiente, se le agregó NBS (1.385 gramos, 7.78 milimoles) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 0.5 horas, entonces se apagó con Na_2SO_3 (sólido), se concentró y el residuo se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró al vacío, para dar el (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-hidroxi-2-oxoetil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il-acetato (**104**) (1.09 gramos, 1.083 milimoles, 55.7 por ciento de rendimiento), como un sólido amarillo claro el cual se utilizó sin mayor purificación.

Paso E: Intermediario 106

(3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((1-(5-cloro-pirimidin-2-il)-ciclopropil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il-acetato

A una solución del (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-hidroxi-2-oxoetil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il-acetato (**104**) (545 miligramos, 1.035 milimoles), y 1-(5-cloro-pirimidin-2-il)-ciclopropanamina, clorhidrato (**105**) (213 miligramos, 1.035 milimoles) en metanol (5 mililitros), y 1,2-dicloro-etano (5 mililitros), se le agregó cloruro de zinc (141 miligramos, 1.035 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Entonces se le agregó ciano-borohidruro de sodio (65.0 miligramos, 1.035 milimoles). La mezcla de reacción se dejó agitándose durante 1 hora, entonces se agregó gel de sílice a la mezcla y los solventes se removieron al vacío, para dar el polvo de gel de sílice residual, el cual se purificó sobre una columna de gel de sílice utilizando éter de petróleo/EtOAc (5:1 a 3:1), para proporcionar el (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR, 13aS)-3a-(2-((1-(5-cloro-pirimidin-2-il)-ciclopropil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7, 7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-

octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il-acetato (**105**) como una mezcla de diaestereómeros (200 miligramos, 0.166 milimoles, 16.04 por ciento de rendimiento) como una espuma amarilla. LC/MS: m/z calculado 679.4, encontrado 680.3 $(M + 1)^+$.

Paso F: Intermediario 107

(3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(3-(1-(5-cloro-pirimidin-2-il)-ciclopropil)-2-oxo-oxazolidin-5-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il-acetato

A una solución del (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((1-(5-cloro-pirimidin-2-il)-ciclopropil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il-acetato (**106**) (400 miligramos, 0.588 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (15 mililitros) agitada a temperatura ambiente, se le agregó BOC_2O (1.365 mililitros, 5.88 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, entonces se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice con éter de petróleo/EtOAc (6:1 a 3:1), para dar el (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(3-(1-(5-cloro-pirimidin-2-il)-ciclopropil)-2-oxo-oxazolidin-5-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il-acetato (**107**) (350 miligramos, 0.496 milimoles, 84 por ciento de rendimiento), como un sólido blanco.

Paso G: Intermediario 108

3-(1-(5-cloro-pirimidin-2-il)-ciclopropil)-5-((3aR,5aR,5bR,7aR, 9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-3a-il)oxazolidin-2-ona

A una solución del (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(3-(1-(5-cloro-pirimidin-2-il)-ciclopropil)-2-oxo-oxazolidin-5-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il-acetato (**107**) (350 miligramos, 0.496 milimoles) en 1,4-dioxano (10 mililitros), y metanol (5 mililitros), se le agregó ácido clorhídrico (5 mililitros, 165 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante la noche. Los solventes se removieron bajo presión reducida y se absorbieron en dicloro-metano (DCM) (100 mililitros), se lavaron con $NaHCO_3$ saturado (20 mililitros), agua (20 mililitros), y salmuera (20 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y concentraron para dar el residuo, el cual se sometió a una columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (6:1 a 3:1), para dar la 3-(1-(5-cloro-pirimidin-2-il)-ciclopropil)-5-((3aR,5aR,5bR, 7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-3a-il)oxazolidin-2-ona (130 miligramos, 0.087 milimoles, 17 por ciento), como un sólido blanco. LC/MS: m/z calculado 663.4, encontrado 664.3 $(M + 1)^+$.

<u>Paso H: intermediarios 109 y 110</u>

4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-3-(1-(5-cloro-pirimidin-2-il)-ciclopropil)-2-oxo-oxazolidin-5-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo)-2,2-dimetil-succinato de 1-terbutilo (109), y 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-3-(1-(5-cloro-pirimidin-2-il)-ciclopropil)-2-oxo-oxazolidin-5-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo)-2,2-dimetil-succinato de 1-terbutilo (110)

Una mezcla de ácido 4-terbutoxi-3,3-dimetil-4-oxo-butanoico **10** (119 miligramos, 0.587 milimoles), 3-(1-(5-cloro-pirimidin-2-il)-ciclopropil)-5-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-

2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-3a-il)oxazolidin-2-ona (**108**) (130 miligramos, 0.196 milimoles), EDC (188 miligramos, 0.978 milimoles), y DMAP (71.7 miligramos, 0.587 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (5 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de que la reacción se terminó, la mezcla se diluyó con dicloro-metano (DCM) (25 mililitros), se lavó con agua (15 mililitros, 2 veces), y salmuera (20 mililitros), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando éter de petróleo/EtOAc (6:1 a 3:1) como eluyente para dar el dos productos diaesteeoméricos de 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-3-(1-(5-cloro-pirimidin-2-il)-ciclopropil)-2-oxo-oxazolidin-5-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo)-2,2-dimetil-succinato de 1-terbutilo (**109**), y 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-3-(1-(5-cloro-pirimidin-2-il)-ciclopropil)-2-oxo-oxazolidin-5-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8, 11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13, 13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo)-2,2-dimetil-succinato de 1-terbutilo (**110)** en las cantidades de (80 miligramos, 45 por ciento), y (50 miligramos, 22 por ciento), como sólidos blancos. No se hizo asignación estereoquímica para cada diaesterómero. El compuesto A (tentativamente designado como **109**): LC/MS: m/z calculado 847.5, encontrado 848.3 $(M + 1)^+$. El compuesto B (tentativamente designados como **110**): LC/MS: m/z calculado 847.5, encontrado 848 $(M + 1)^+$.

<u>Paso I: Compuesto 111</u>

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-3-(1-(5-cloro-pirimidin-2-il)-ciclopropil)-2-oxo-oxazolidin-5-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

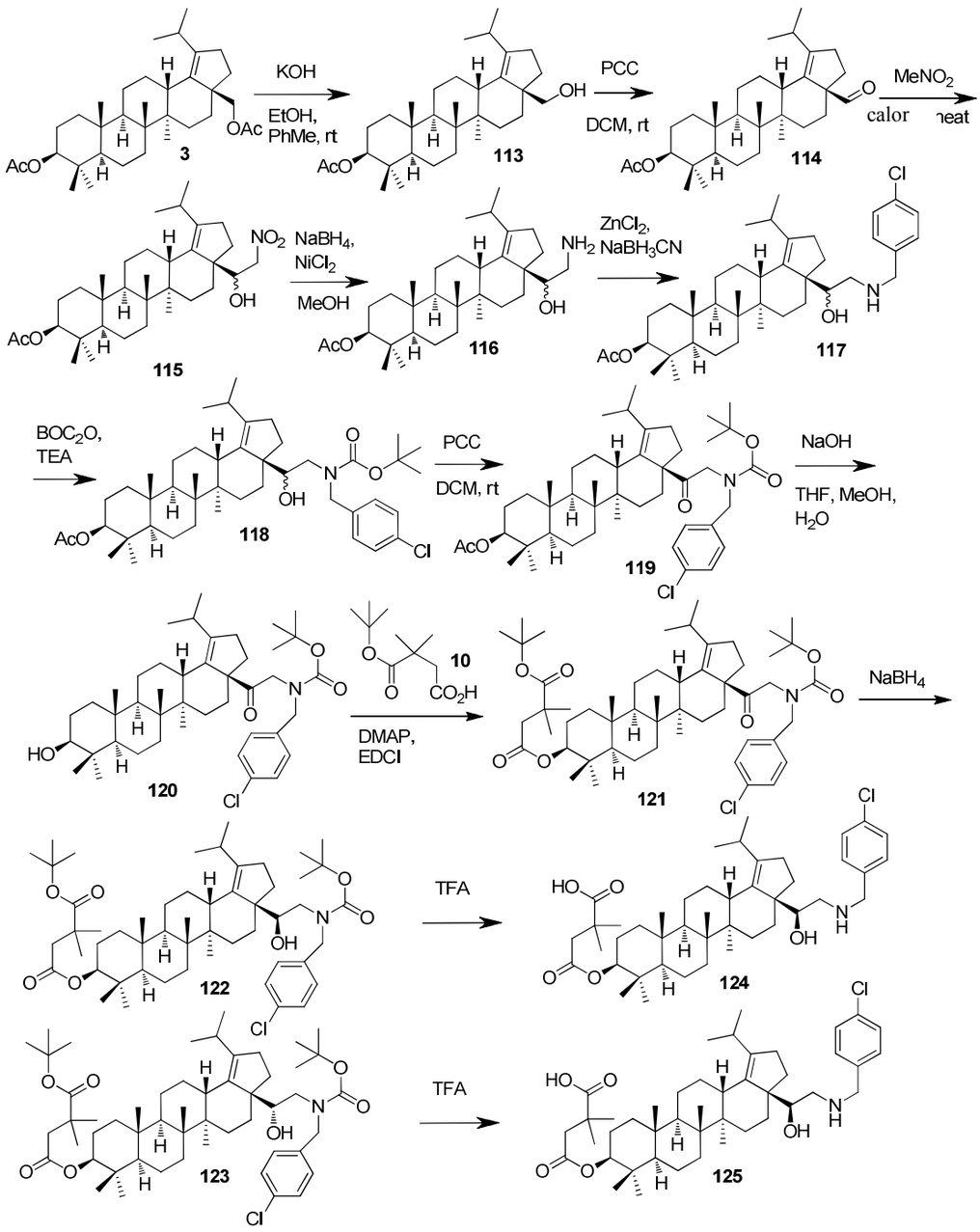
A una solución del 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-3-(1-(5-cloro-pirimidin-2-il)-ciclopropil)-2-oxo-oxazolidin-5-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo)-2,2-dimetil-succinato de 1-terbutilo (**109**) (80 miligramos, 0.094 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (10 mililitros), se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (1 mililitro, 0.094 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, entonces se diluyó con dicloro-metano (DCM) (20 mililitros), y se lavó con agua (15 mililitros, 2 veces), solución de bicarbonato saturado de sodio (20 mililitros), y salmuera (20 mililitros), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para obtener un residuo. El residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando éter de petróleo/EtOAc (4:1 a 1:1) como eluyente para dar el producto del ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-3-(1-(5-cloro-pirimidin-2-il)-ciclopropil)-2-oxo-oxazolidin-5-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico (**111**) (50 miligramos, 67 por ciento), como un sólido blanco. Este material se liofilizó para dar un polvo blanco. La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.58 (s, 2 H), 5.04 (t, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 4.51 (dd, *J* = 4.6, 10.9 Hz, 1 H), 3.41 - 3.04 (m, 4 H), 2.75 -2.44 (m, 3 H), 2.36 (d, *J* = 13.3 Hz, 1 H), 2.12 - 0.72 (m, 49 H); LC/MS: m/z calculado 791.4, encontrado 792.3 $(M + 1)^{+}$.

Paso J: Compuesto 112

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-3-(1-(5-cloro-pirimidin-2-il)-ciclopropil)-2-oxo-oxazolidin-5-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

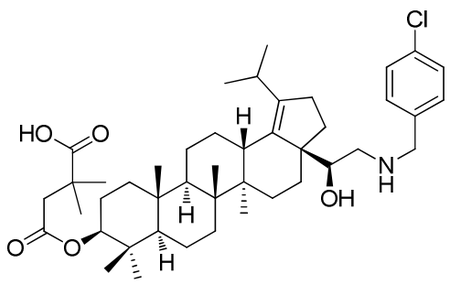
El compuesto del título se hizo de una manera similar a la descrita para el compuesto 111. La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue

completamente confirmado espectroscópicamente. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.59 (s, 2 H), 5.10 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 4.52 (dd, *J* = 5.3, 10.8 Hz, 1 H), 3.70 - 3.54 (m, 2 H), 3.28 - 3.10 (m, 2 H), 3.08 -2.92 (m, 2 H), 2.77 -2.53 (m, 2 H), 2.14 - 0.58 (m, 49 H); LC/MS: m/z calculado 791.4, encontrado 792.3 $(M + 1)^+$.



Ejemplo 62: Compuesto 124

Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



Paso A: Intermediario 113

(3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(Hidroxi-metil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il-acetato

A una solución del Intermediario **3** (5 gramos, 7.59 milimoles) en EtOH (100 mililitros), y tolueno (100 mililitros), se le agregó KOH (0.51 gramos, 9.11 milimoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla de reacción se dividió entonces entre agua (500 mililitros), y EtOAc (500 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua (200 mililitros, 3 veces), salmuera (100 mililitros), y se secó sobre sulfato de sodio. La remoción del solvente proporcionó un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 6:1 a 4:1), para proporcionar el Intermediario **113** (2.5 gramos, 67.9 por ciento), como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 Hz, $CDCl_3$) δ ppm 4.50-4.67 (1H, m), 3.68 (1H, d, *J* = 10.4Hz), 3.32 (1H, d, *J* = 10.4Hz), 3.23-3.15 (1H, m), 2.42-2.28 (3H, m), 2.05 (3H, s), 2.02-1.89 (2H, m), 1.77-0.83 (40H, m).

Paso B: Intermediario 114

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

A una solución del Intermediario **113** (3 gramos, 6.19 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (75 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregaron PCC (4 gramos, 18.57 milimoles), y gel de sílice (3.0 gramos). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la reacción se apagó con agua (100 mililitros). La fase orgánica se separó, se lavó con bicarbonato saturado de sodio (50 mililitros), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró al vacío, para proporcionar un residuo, el cual se purificó mediante

cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 10:1), para proporcionar el Intermediario **114** (3 gramos, 100 por ciento), como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 Hz, $CDCl_3$) δ ppm 9.43 (1H, s), 4.50-4.46 (1H, m), 3.25-3.21 (1H, m), 2.43-2.02 (5H, m), 2.04 (3H, m), 2.00-1.93 (1H, m), 1.75-0.81 (38H, m).

Paso C: Intermediario 115

(3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(1-hidroxi-2-nitroetil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il-acetato

A una solución del Intermediario **114** (5 gramos, 10.36 milimoles) en $MeNO_2$ (128 mililitros, 2382 milimoles), se le agregó Et_3N (10.11 mililitros, 72.5 milimoles). Después de se agitó a 60˚C durante la noche, la mezcla de reacción se dividió entre agua y EtOAc (100 mililitros de cada uno). La fase orgánica se lavó con agua (20 mililitros, 3 veces), salmuera (20 mililitros), y se secó sobre sulfato de sodio. La remoción del solvente proporcionó un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 10:1 a 6:1), para proporcionar el Intermediario **115** (2.8 gramos, 49.7 por ciento), como un polvo blanco. LC/MS: m/z calculado 543.4, encontrado 566.3 (M + Na^+)+.

Paso D: Intermediario 116

(3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-amino-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il-acetato

A una solución del Intermediario **115** (2.8 gramos, 5.15 milimoles) en metanol (166 mililitros) se le agregaron cloruro de níquel(II) (1.67 gramos, 12.87 milimoles), y borohidruro de sodio (4.87 gramos, 129 milimoles) a 0˚C. Después de agitar a 0˚C durante 10 minutos, la mezcla de reacción se dividió entre agua y EtOAc (200 mililitros cada uno), y la fase orgánica se lavó con agua (100 mililitros, 3 veces), salmuera (50 mililitros), y se secó sobre sulfato de sodio. La remoción del solvente proporcionó el Intermediario **116**

(2.65 gramos, 100 por ciento), como un sólido. LC/MS: m/z calculado 513.4, encontrado 514.3 (M + 1)+.

Paso E: Intermediario 118

(3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((terbutoxi-carbonil)-(4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il-acetato

A una solución del Intermediario **116** (350 miligramos, 0.613 milimoles), y 4-cloro-benzaldehído (86 miligramos, 0.613 milimoles) en metanol (15 mililitros), y dicloro-etano (DCE, 15 mililitros), se le agregó cloruro de zinc (50.1 miligramos, 0.368 milimoles). Después de que la mezcla de reacción se agitó a 80˚C durante 1 hora, y se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó ciano-borohidruro de sodio (57.8 miligramos, 0.92 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante otra hora para proporcionar el Intermediario **117**.

A la mezcla de reacción obtenida anteriormente se le agregaron Et_3N (0.18 mililitros, 1.38 milimoles), y dicarbonato de diterbutilo (0.157 mililitros, 0.674 milimoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se dividió entre agua (20 mililitros), y EtOAc (100 mililitros). La fase orgánica se lavó con agua (30 mililitros, 3 veces), salmuera (20 mililitros), y se secó sobre sulfato de sodio. La remoción del solvente proporcionó un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 15:1), para proporcionar el Intermediario **118** (125 miligramos, 27.6 por ciento), como un sólido blanco.

Paso F: Intermediario 119

(3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((terbutoxi-carbonil)-(4-cloro-bencil)-amino)-acetil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il-acetato

A una solución del Intermediario **118** (120 miligramos, 0.162 milimoles) en dicloro-

metano (DCM) (10 mililitros) se le agregaron PCC (35 miligramos, 0.162 milimoles), y gel de sílice (100 miligramos). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, el material insoluble se removió mediante filtración, y el filtrado se concentró para proporcionar el Intermediario **119** (110 miligramos, 92 por ciento), como un sólido blanco.

Paso G: Intermediario 120

4-cloro-bencil-(2-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-3a-il)-2-oxoetil)-carbamato de terbutilo

A una solución del NaOH (597 miligramos, 14.94 milimoles) en metanol (1 mililitro), tetrahidrofurano (THF) (1 mililitro), y agua (0.5 mililitros), se le agregó el Intermediario **119** (110 miligramos, 0.149 milimoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la reacción se diluyó con agua (20 mililitros), y se extrajo con EtOAc (50 mililitros). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 mililitros), se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó al vacío, para proporcionar el Intermediario **120** (100 miligramos, 96 por ciento), como un sólido blanco.

Paso H: Intermediario 121

2,2-dimetil-succinato de 4-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((terbutoxi-carbonil)-(4-cloro-bencil)-amino)-acetil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo)-1-terbutilo

A una solución del ácido 4-terbutoxi-3,3-dimetil-4-oxo-butanoico **10** (1.648 gramos, 8.15 milimoles), DMAP (0.995 gramos, 8.15 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (15 mililitros) agitada a temperatura ambiente, se le agregó EDCI (2.60 gramos, 13.58 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Durante 2 horas. Entonces se le agregó 4-cloro-bencil-(2-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b, 8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13, 13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-3a-il)-2-oxoetil)-carbamato de terbutilo **120** (1.886 gramos, 2.72 milimoles), a la

reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Al completarse, la mezcla se lavó con agua (25 mililitros, 2 veces), y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio se filtró a través de una columna corta de gel de sílice columna y se evaporó al vacío, para dar el producto crudo, el cual se purificó además sobre una columna de gel de sílice utilizando éter de petróleo/EtOAc (50:1 a 10:1), para dar el Intermediario **121** (2.37 gramos, 99 por ciento) como una espuma blanca.

Paso I: intermediarios 122 y 123

2,2-dimetil-succinato de 4-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((terbutoxi-carbonil)-(4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo)-1-terbutilo (122), y 2,2-dimetil-succinato de 4-((3aS,5aR,5bR, 7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((terbutoxi-carbonil)-(4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo)-1-terbutilo (123)

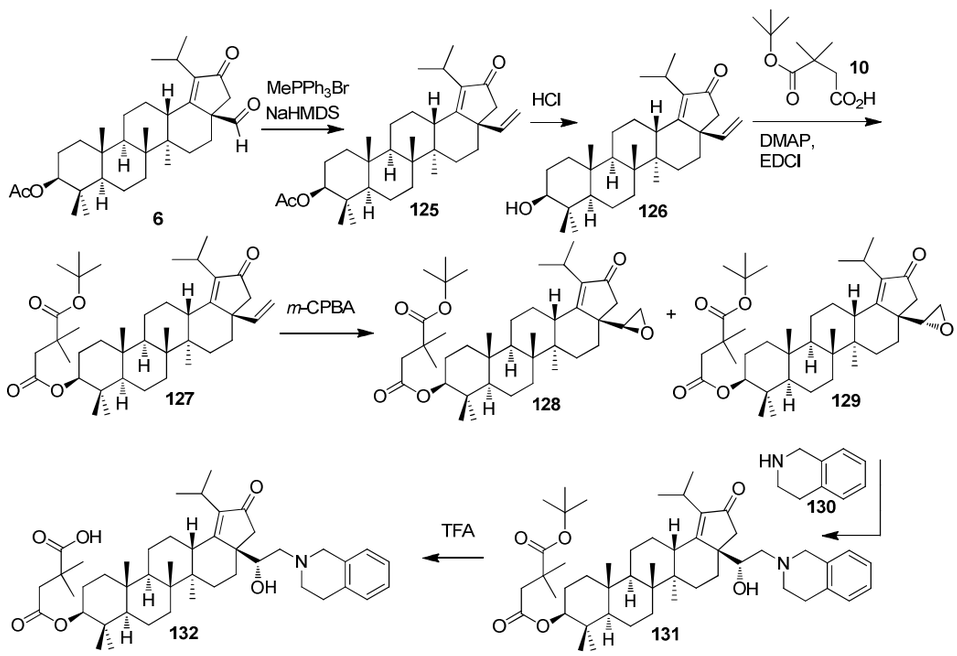
A una solución del 2,2-dimetil-succinato de 4-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((terbutoxi-carbonil)-(4-cloro-bencil)-amino)-acetil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo)-1-terbutilo (**121**) (791 miligramos, 0.90 milimoles) en metanol (10 mililitros), y tetrahidrofurano (THF) (10.00 mililitros) se agitó a 0°C, se le agregó $NaBH_4$ (170 miligramos, 4.50 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas hasta que haya desaparecido el material de partida. Al completarse, se le agregó gel de sílice y la mezcla se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc, 40:1 a 10:1), para dar los dos productos diaestereoméricos: 2,2-dimetil-succinato de 4-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((terbutoxi-carbonil)-(4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8, 11a-pentametil-

3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo)-1-terbutilo y 2,2-dimetil-succinato de 4-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((terbutoxi-carbonil)-(4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo)-1-terbutilo. No se confirmó la estereoquímica, pero se produjeron los diaestereómeros en la cantidad de (410 miligramos, 52 por ciento, asignado tentativamente como el compuesto **122**), y (77 miligramos, el 10 por ciento, asignado tentativamente como el compuesto **123**) como espumas blancas.

Paso J: Compuesto 124

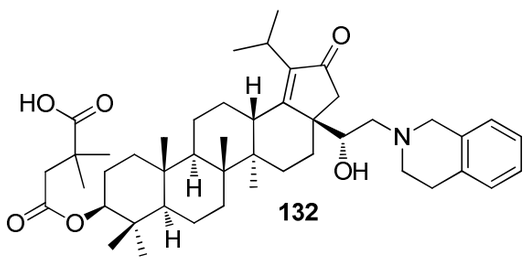
Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

A una solución del **122** (410 miligramos, 0.466 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (10 mililitros), se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (2 mililitros, 26.0 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se purificó mediante HPLC de preparación para proporcionar ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR, 11bR,13aS)-3a-((S)-2-((4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico, sal de ácido trifluoro-acético (TFA) (**124**) (185 miligramos, 0.221 milimoles, 47.4 por ciento de rendimiento), como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7.36 (q, *J* = 8.5 Hz, 4 H), 4.58 - 4.41 (m, 1 H), 4.41 - 4.31 (m, 1 H), 4.20 - 3.97 (m, 2 H), 3.23 - 3.05 (m, 2 H), 2.85 -2.66 (m, 2 H), 2.56 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H), 2.51 -2.38 (m, 1 H), 2.34 -2.19 (m, 2 H), 1.93 -1.82 (m, 1 H), 1.83 - 0.67 (m, 46 H); LC/MS: m/z calculado 723.5, encontrado 724.3 $(M + 1)^+$.



Ejemplo 63: Compuesto 132

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



Paso A: Intermediario 125

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

A una solución fría (-78°C) de bromuro de metil-trifenil-fosfonio (8.63 gramos, 24.16 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (30 mililitros), se le agregó bis-(trimetil-silil)-amida de litio (4.4 gramos, 24.1 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) por goteo. La reacción se agitó a -78ºC durante 1 hora, entonces se le agregó **6** (10.0 gramos, 20.1 milimoles) en

tetrahidrofurano (THF) (60 mililitros). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora. La TLC indicó que la reacción se completó. Se le agregó HCl 2N a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 seguida por filtración y concentración seguida por precipitación del producto deseado (10 gramos del 85 por ciento pureza, 85 por ciento de rendimiento químico) con 5 por ciento de EtOAc/éter de petróleo.

Paso B: Intermediario 126

(3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b, 8,8,11a-pentametil-3a-vinil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-2-ona

A una solución del **125** (16 gramos, 32.3 milimoles) en 1,4-dioxano (300 mililitros), y metanol (30 mililitros) agitada a temperatura ambiente, se le agregó HCl (37 por ciento) (150 mililitros, 32.3 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 3 horas. Las TLC y LCMS indicaron el consumo completo del material de partida. Se agregó agua y los volátiles se concentraron, un precipitado resultante se filtró y se lavó con agua. La torta se secó para dar **126** (14 gramos, 81 por ciento).

Paso C: Intermediario 127

4-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8, 11a-pentametil-2-oxo-3a-vinil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo)-2,2-dimetil-succinato de 1-terbutilo

A una solución del **10** (14.52 gramos, 71.8 milimoles), DMAP (10.52 gramos, 86 milimoles), y **126** (13 gramos, 28.7 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (150 mililitros), se le agregó EDC (27.5 gramos, 144 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, en cuyo tiempo la TLC indicó que la reacción se completó. La reacción se lavó con HCl 2N, y salmuera. Los orgánicos se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el **127** (9.5 gramos, 49 por ciento) a lo largo de 4 gramos adicionales de producto impuro que requiriera repurificación antes del uso adicional.

Paso D: intermediarios 128 y 129

4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8, 11a-pentametil-3a-((S)-oxiran-2-il)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo)-2,2-dimetil-succinato de 1-terbutilo (128), y 4-((3aR,5aR,5bR, 7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((R)-oxiran-2-il)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b, 12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo)-2,2-dimetil-succinato de 1-terbutilo (129)

A una solución del **127** (8.5 gramos, 13.34 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (90 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó *m*-CPBA (5.42 gramos, 26.7 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó además con 150 mililitros de dicloro-metano (DCM), luego se lavó con $NaHCO_3$ saturado, agua y salmuera (nota para razones de seguridad este peróxido de exceso se debería neutralizar pero no estaba en este procedimiento específico). La fase orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/PE del 5 por ciento al 15 por ciento), para dar el **128** (2.0 gramos, 21 por ciento), y el **129** (800 miligramos, 8 por ciento) junto con 2.4 gramos de material de partida recuperado. Para el 1**28**: ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 4.51 (dd, *J* = 5.4, 11.3 Hz, 1 H), 3.26 - 3.12 (m, 3 H), 2.66 (t, *J* = 4.4 Hz, 1 H), 2.54 (s, 2 H), 2.35 (dd, *J* = 2.7, 4.6 Hz, 1 H), 2.18 (d, *J* = 18.3 Hz, 1 H), 2.12 -1.93 (m, 3 H), 1.91 - 0.74 (m, 52 H); LC/MS: m/z calculado 652.5, encontrado 653.3 $(M + 1)^+$. Para el 1**29** : ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 4.51 (dd, *J* = 5.0, 11.3 Hz, 1 H), 3.26 - 3.07 (m, 2 H), 3.00 (dd, *J* = 3.2, 12.6 Hz, 1 H), 2.69 (t, *J* = 4.3 Hz, 1 H), 2.59 -2.41 (m, 3 H), 2.21 - 0.76 (m, 56 H); LC/MS: m/z calculado 652.5, encontrado 653.3 $(M + 1)^+$.

Paso E: Intermediario 131

4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo)-2,2-dimetil-succinato de1-terbutilo

A una solución del 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((R)-oxiran-2-il)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo)-2,2-dimetil-succinato de 1-terbutilo (0.2 gramos, 0.306 milimoles) en terbutanol (3 mililitros), se le agregó 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (0.408 gramos, 3.06 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 5 horas. Al completarse y enfriarse, se agregó EtOAc y la mezcla se lavó con HCl 4N, y salmuera, entonces se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró, para dar el **132** (200 miligramos, 66 por ciento), el cual se utilizó sin mayor purificación. LC/MS: m/z calculado 785.6, encontrado 786.5 $(M + 1)^+$.

Paso F: Compuesto 132

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

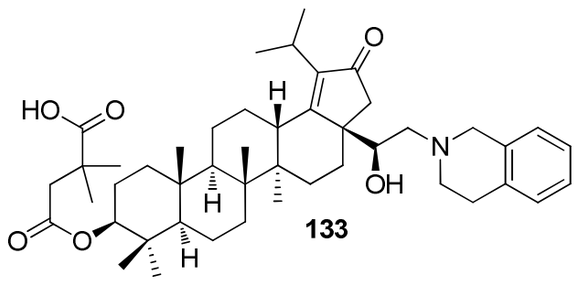
A una solución del **131** (0.2 gramos, 0.254 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (2 mililitros), se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (1 mililitro, 12.98 milimoles) . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, entonces se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de preparación para dar el compuesto del título (106 miligramos, 48 por ciento) como una sal del ácido trifluoro-acético (TFA) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, METANOL-d_4) δ = 7.43 - 7.15 (m, 4 H), 4.66 - 4.41 (m, 4 H), 3.28 - 3.05 (m, 3 H), 3.05 -2.83 (m, 2 H), 2.73 -2.52 (m, 3 H), 2.30 (d, *J* = 13.9 Hz, 1 H), 2.16 -2.03 (m, 1 H), 2.00 - 0.72 (m, 48 H); LC/MS: m/z calculado 729.5, encontrado 730.5 $(M + 1)^+$.

Los Ejemplos más adelante se hicieron de una manera similar a los ejemplos anteriores, o por medio de combinaciones o vuelta a ordenar de los métodos descritos y/o utilizados para otros métodos bien conocidos por los expertos en este campo.

Ejemplo 64: Compuesto 133

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(3,4-dihidro-isoquinolin-

2(1H)-il)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

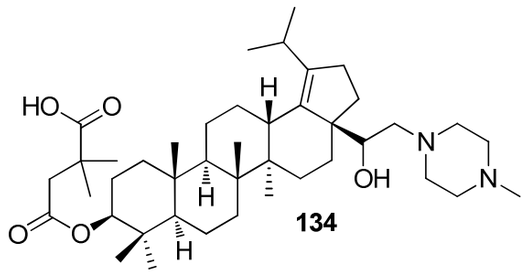


133

La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. LC/MS: m/z calculado 729.5, encontrado 730.5 $(M + 1)^+$.

Ejemplo 65: Compuesto 134

Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

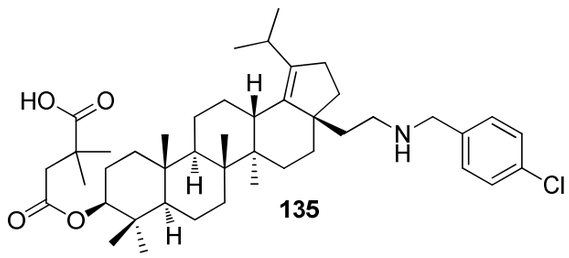


134

Se aisló como una mezcla de diaestereómeros. LC/MS: m/z calculado 682.53, encontrado 683.5 $(M + 1)^+$.

Ejemplo 66: Compuesto 135

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((4-cloro-bencil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

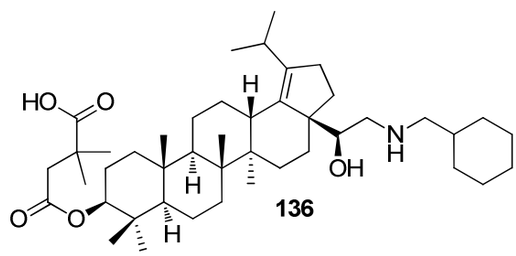


135

LC/MS: m/z calculado 707.5, encontrado 708.3 $(M + 1)^+$.

Ejemplo 67: Compuesto 136

Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((ciclohexil-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

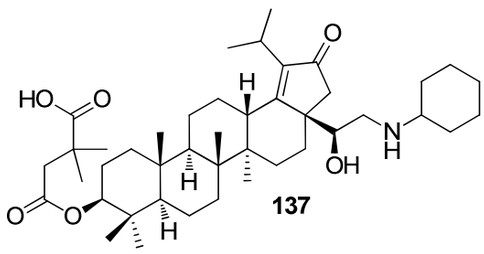


136

La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. LC/MS: m/z calculado 695.6, encontrado 696.5 $(M + 1)^+$.

Ejemplo 68: Compuesto 137

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(ciclohexil-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

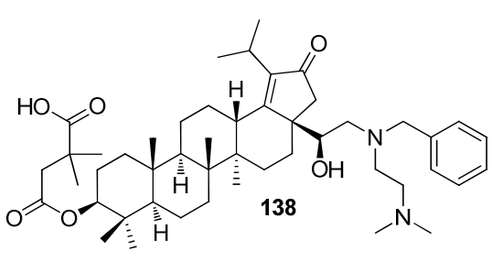


137

La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. LC/MS: m/z calculado 695.5, encontrado 696.5 $(M + 1)^+$.

Ejemplo 69: Compuesto 138

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(bencil-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

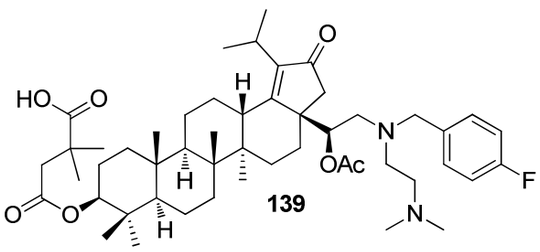


138

La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. LC/MS: m/z calculado 774.6, encontrado 775.5 $(M + 1)^+$.

Ejemplo 70: Compuesto 139

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-acetoxi-2-((2-(dimetil-amino)-etil)-(4-fluoro-bencil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

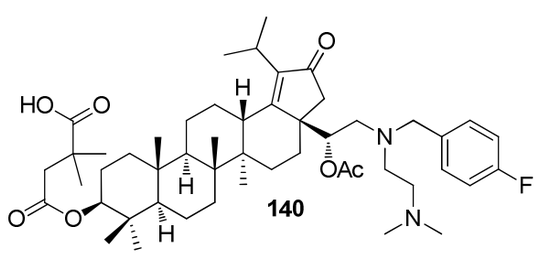


139

La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. LC/MS: m/z calculado 834.6, encontrado 835 $(M + 1)^+$.

Ejemplo 71: Compuesto 140

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-acetoxi-2-((2-(dimetil-amino)-etil)-(4-fluoro-bencil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

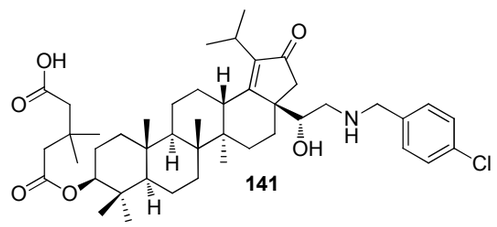


140

La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. LC/MS: m/z calculado 834.6, encontrado 835 $(M + 1)^+$.

Ejemplo 72: Compuesto 141

Ácido 5-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-3,3-dimetil-5-oxopentanoico

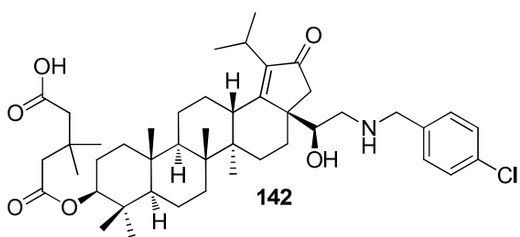


141

La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. LC/MS: m/z calculado 751.5, encontrado 752.3 $(M + 1)^+$.

Ejemplo 73: Compuesto 142

Ácido 5-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-3,3-dimetil-5-oxopentanoico

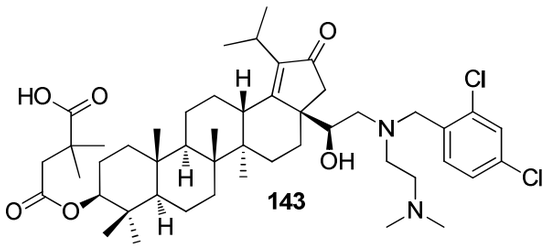


142

La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. LC/MS: m/z calculado 751.5, encontrado 752.3 $(M + 1)^+$.

Ejemplo 74: Compuesto 143

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((2,4-dicloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8, 9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

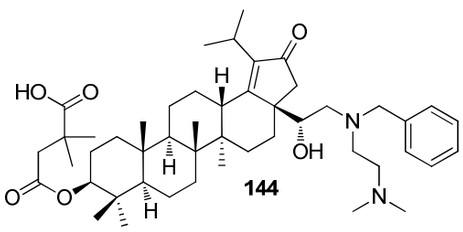


143

La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. LC/MS: m/z calculado 842.5, encontrado 843.3 $(M + 1)^+$.

Ejemplo 75: Compuesto 144

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(bencil-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10, 11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

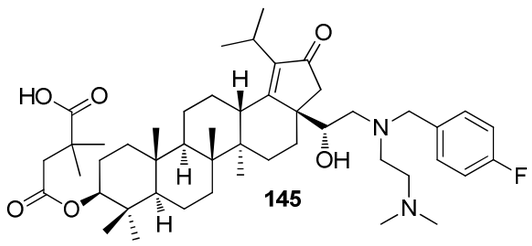


144

La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. LC/MS: m/z calculado 774.6, encontrado 775.4 $(M + 1)^+$.

Ejemplo 76: Compuesto 145

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-(dimetil-amino)-etil)-(4-fluoro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8, 9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

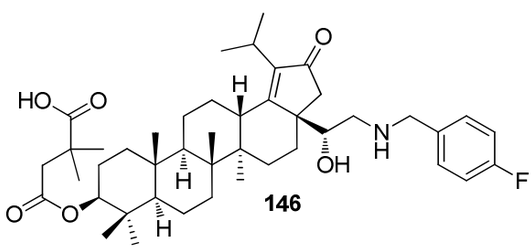


145

La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. LC/MS: m/z calculado 792.5, encontrado 793.5 $(M + 1)^+$.

Ejemplo 77: Compuesto 146

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-fluoro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

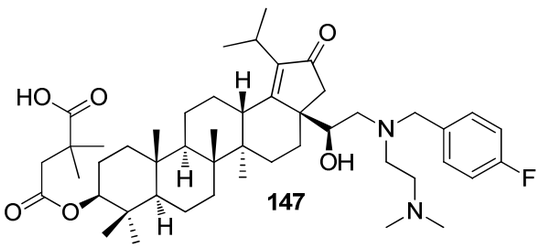


146

La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. LC/MS: m/z calculado 721.5, encontrado 722.3 $(M + 1)^+$.

Ejemplo 78: Compuesto 147

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((2-(dimetil-amino)-etil)-(4-fluoro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a, 8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

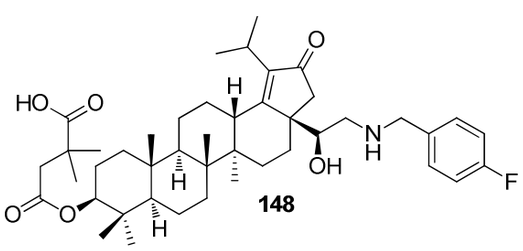


147

La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. LC/MS: m/z calculado 792.5, encontrado 793.5 $(M + 1)^+$.

Ejemplo 79: Compuesto 148

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((4-fluoro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

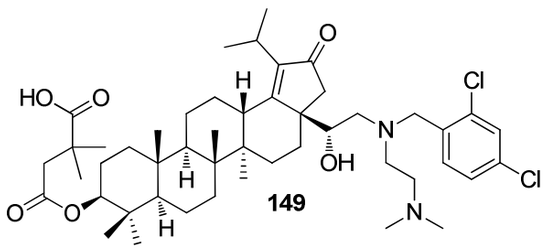


148

La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. LC/MS: m/z calculado 721.5, encontrado 722.3 $(M + 1)^+$.

Ejemplo 80: Compuesto 149

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2,4-dicloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

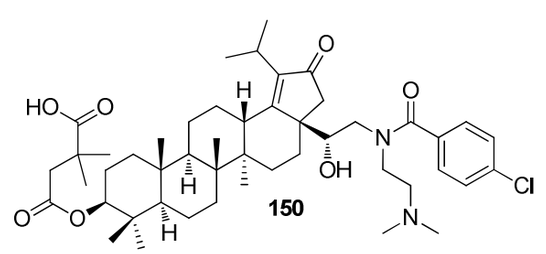


149

La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. LC/MS: m/z calculado 842.5, encontrado 843.5 $(M + 1)^+$.

Ejemplo 81: Compuesto 150

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(4-cloro-N-(2-(dimetil-amino)-etil)-benzamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

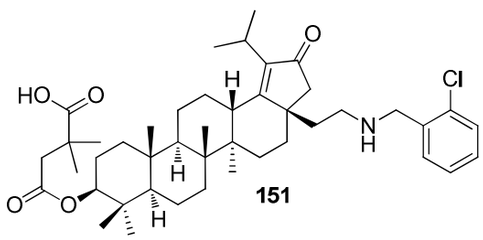


150

La estereoquímica tentativamente se asignó como se dibujó, pero no fue completamente confirmado espectroscópicamente. LC/MS: m/z calculado 822.5, encontrado 823.4 $(M + 1)^+$.

Ejemplo 82: Compuesto 151

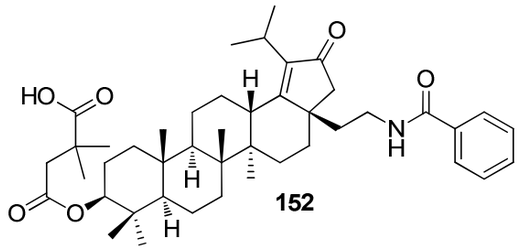
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((2-cloro-bencil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 721.5, encontrado 722.3 $(M + 1)^+$.

Ejemplo 83: Compuesto 152

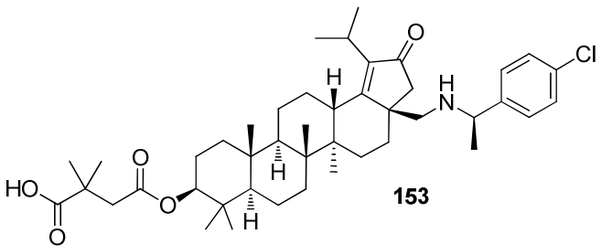
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-benzamido-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 701.5, encontrado 702.5 $(M + 1)^+$.

Ejemplo 84: Compuesto 153

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((((R)-1-(4-cloro-fenil)-etil)-amino)-metil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

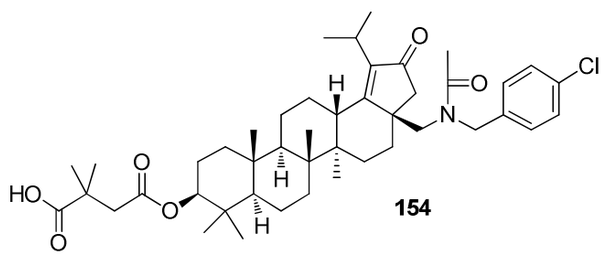


LC/MS: m/z calculado 721.5, encontrado 722.3 $(M + 1)^+$.

Ejemplo 85: Compuesto 154

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((N-(4-cloro-bencil)-acetamido)metil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-

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

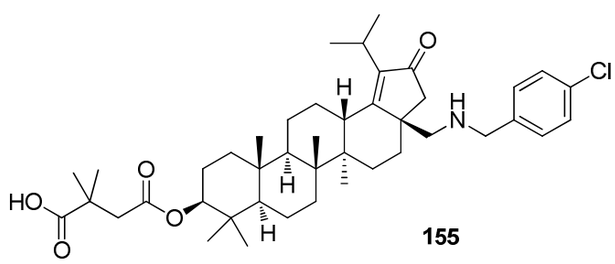


154

LC/MS: m/z calculado 749.4, encontrado 750.3 $(M + 1)^+$.

Ejemplo 86: Compuesto 155

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(((4-cloro-bencil)-amino)-metil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

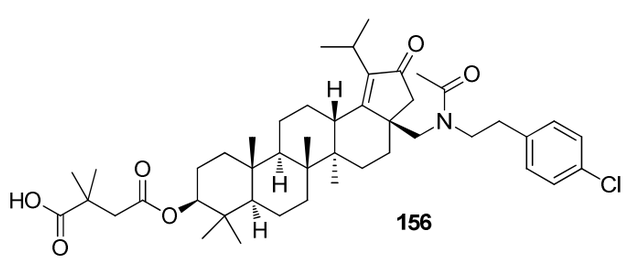


155

LC/MS: m/z calculado 707.4, encontrado 708.3 $(M + 1)^+$.

Ejemplo 87: Compuesto 156

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((N-(4-clorofenetil)-acetamido)metil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

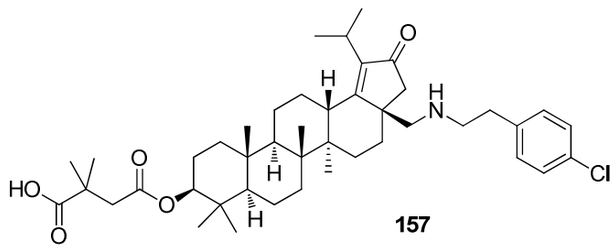


156

LC/MS: m/z calculado 763.5, encontrado 764.3 $(M + 1)^+$.

Ejemplo 88: Compuesto 157

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(((4-clorofenetil)-amino)-metil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

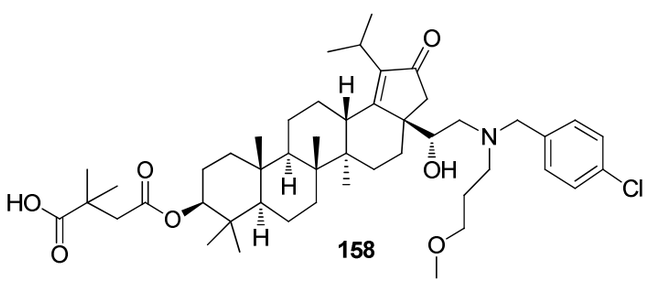


157

LC/MS: m/z calculado 721.5, encontrado 722.3 $(M + 1)^+$

Ejemplo 89: Compuesto 158

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-(3-metoxi-propil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico.

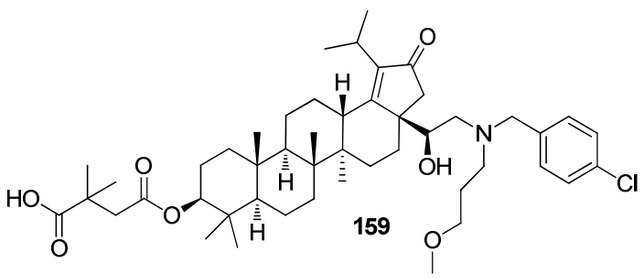


158

LC/MS: m/z calculado 809.50, encontrado 810.7 $(M + 1)^+$

Ejemplo 90: Compuesto 159

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((4-cloro-bencil)-(3-metoxi-propil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico.

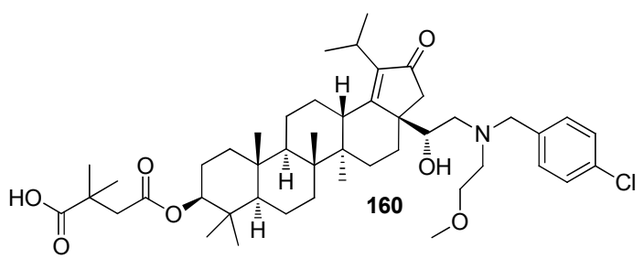


159

LC/MS: m/z calculado 809.5, encontrado 810.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 91: Compuesto 160

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-(2-metoxi-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

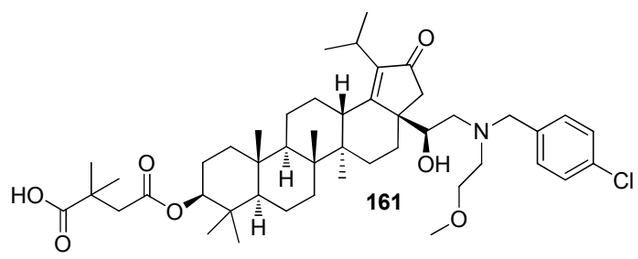


160

LC/MS: m/z calculado 795.5, encontrado 796.3 $(M + 1)^+$

Ejemplo 92: Compuesto 161

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((4-cloro-bencil)-(2-metoxi-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8, 8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12, 13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico.

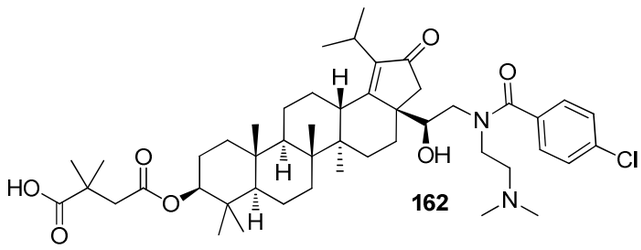


161

LC/MS: m/z calculado 795.5, encontrado 796.3 $(M + 1)^+$

Ejemplo 93: Compuesto 162

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(4-cloro-N-(2-(dimetil-amino)-etil)-benzamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico.

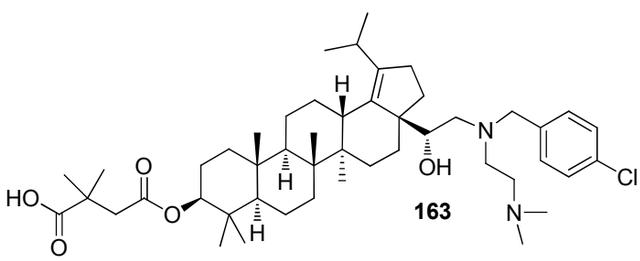


162

LC/MS: m/z calculado 822.5, encontrado 823.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 94: Compuesto 163

Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12, 13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico.

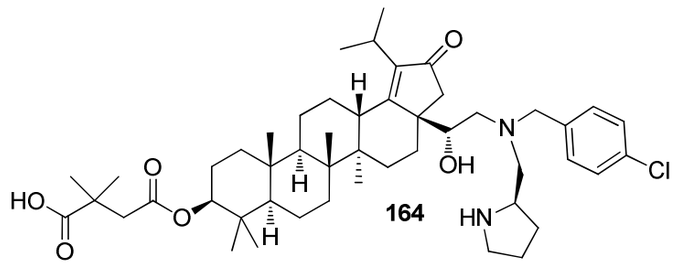


163

LC/MS: m/z calculado 794.5, encontrado 795.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 95: Compuesto 164

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-((R)-pirrolidin-2-il-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico.

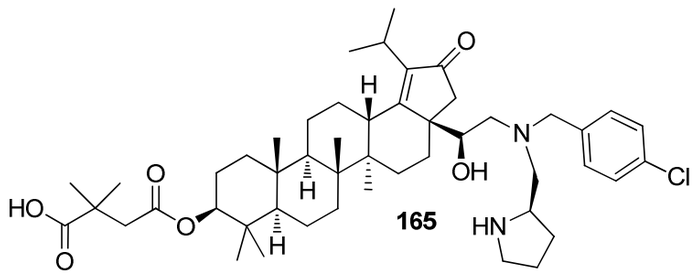


164

LC/MS: m/z calculado 820.5, encontrado 821.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 96: Compuesto 165

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((4-cloro-bencil)-((R)-pirrolidin-2-il-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico.

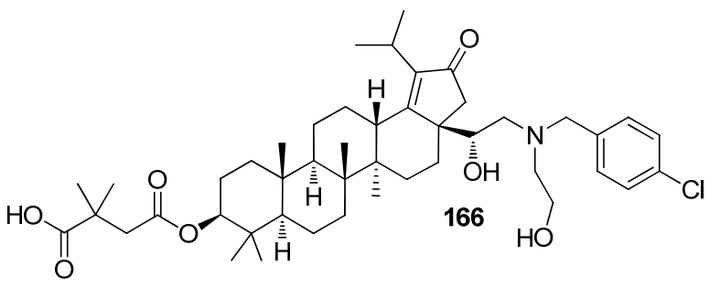


165

LC/MS: m/z calculado 820.5, encontrado 821.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 97: Compuesto 166

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-(2-hidroxi-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8, 8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12, 13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico.

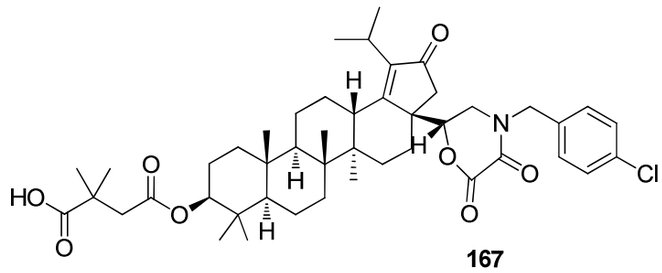


166

LC/MS: m/z calculado 781.5, encontrado 782.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 98: Compuesto 167

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-4-(4-cloro-bencil)-5,6-dioxomorfolin-2-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico.

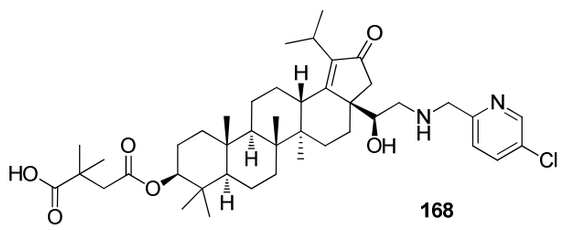


167

LC/MS: m/z calculado 791.4, encontrado 792.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 99: Compuesto 168

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(((5-cloro-piridin-2-il)-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico.

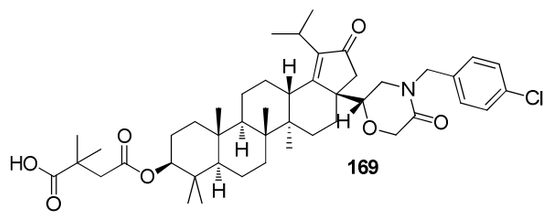


168

LC/MS: m/z calculado 738.4, encontrado 739.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 100: Compuesto 169

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-4-(4-cloro-bencil)-5-oxomorfolin-2-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadeca-hidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

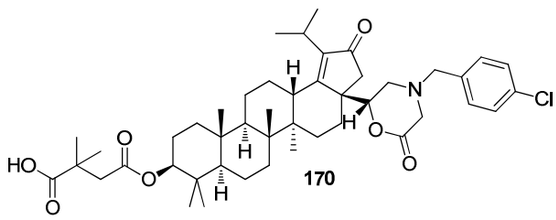


169

LC/MS: m/z calculado 777.4, encontrado 778.6 $(M + 1)^+$

Ejemplo 101: Compuesto 170

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-4-(4-cloro-bencil)-6-oxomorfolin-2-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadeca-hidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico.

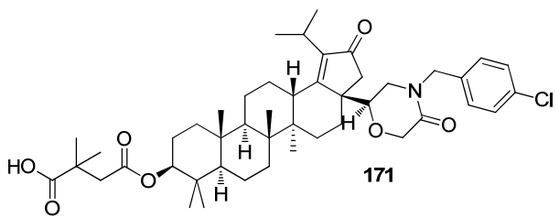


170

LC/MS: m/z calculado 777.4, encontrado 777.9 $(M + 1)^+$

Ejemplo 102: Compuesto 171

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-4-(4-cloro-bencil)-5-oxomorfolin-2-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



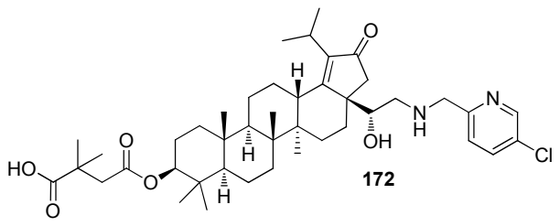
171

LC/MS: m/z calculado 777.4, encontrado 777.9 $(M + 1)^+$

Ejemplo 103: Compuesto 172

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(((5-cloro-piridin-2-il)-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8, 11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b, 12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-

crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico.

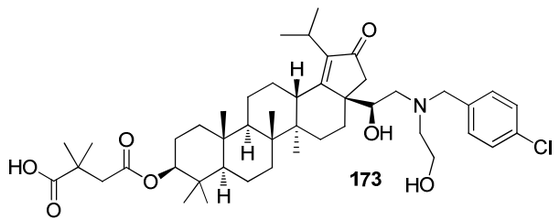


172

LC/MS: m/z calculado 737.4, encontrado 739.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 104: Compuesto 173

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((4-cloro-bencil)-(2-hidroxi-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8, 8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b, 12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico.

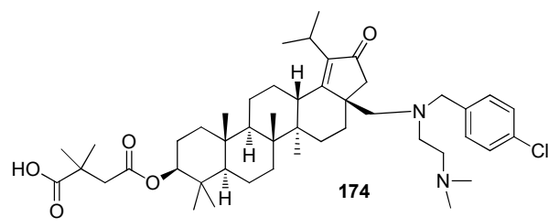


173

LC/MS: m/z calculado 781.5, encontrado 782.3 $(M + 1)^+$

Ejemplo 105: Compuesto 174

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-metil)-1-isopropil-5a,5b,8, 8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12, 13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



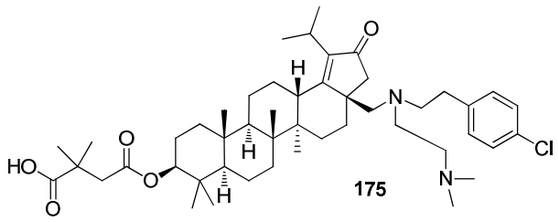
174

LC/MS: m/z calculado 778.5, encontrado 779.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 106: Compuesto 175

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(((4-clorofenetil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-metil)-1-isopropil-5a,5b,8, 8,11a-pentametil-2-oxo-

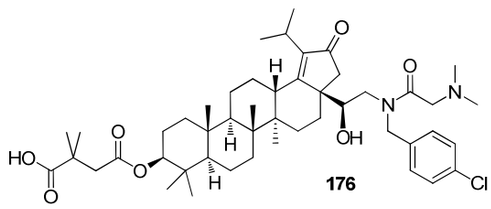
3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b, 12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 792.5, encontrado 793.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 107: Compuesto 176

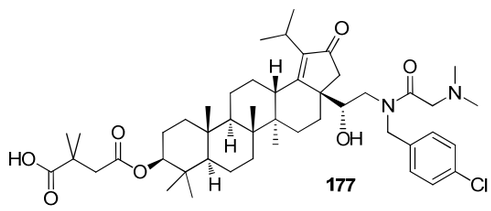
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(N-(4-cloro-bencil)-2-(dimetil-amino)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 822.5, encontrado 823.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 108: Compuesto 177

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(N-(4-cloro-bencil)-2-(dimetil-amino)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico.

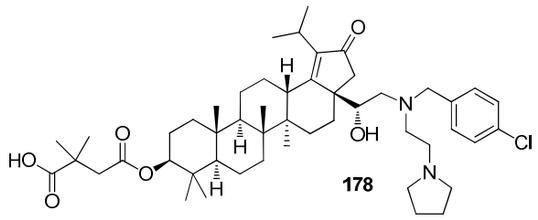


LC/MS: m/z calculado 822.5, encontrado 823.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 109: Compuesto 178

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(pirrolidin-1-il)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-

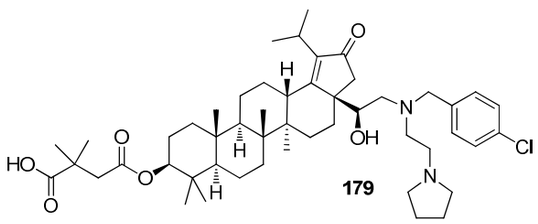
3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 834.5, encontrado 835.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 110: Compuesto 179

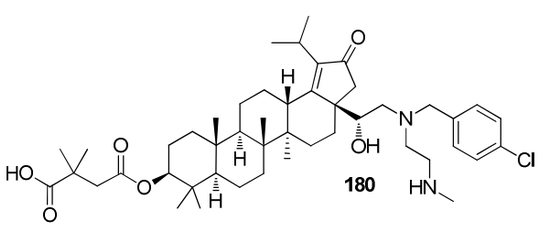
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(pirrolidin-1-il)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 834.5, encontrado 835.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 111: Compuesto 180

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(metil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

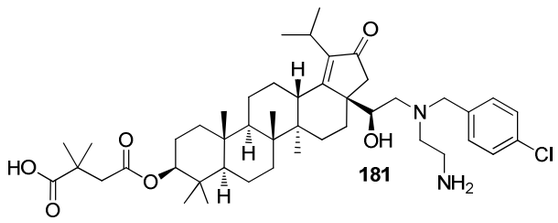


LC/MS: m/z calculado 794.5, encontrado 795.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 112: Compuesto 181

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((2-amino-etil)-(4-cloro-

bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

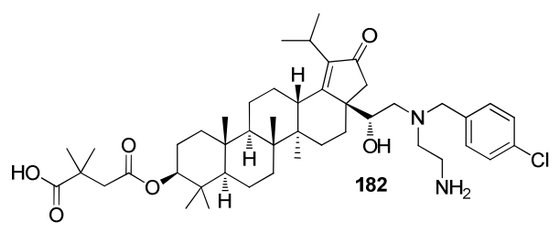


181

LC/MS: m/z calculado 780.5, encontrado 781.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 113: Compuesto 182

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-amino-etil)-(4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

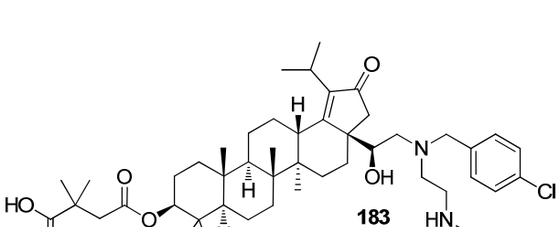


182

LC/MS: m/z calculado 780.5, encontrado 781.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 114: Compuesto 183

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(metil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

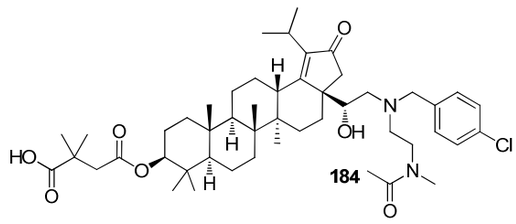


183

LC/MS: m/z calculado 794.5, encontrado 795.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 115: Compuesto 184

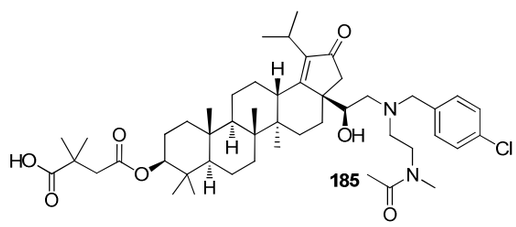
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(N-metil-acetamido)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico.



LC/MS: m/z calculado 836.5, encontrado 837.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 116: Compuesto 185

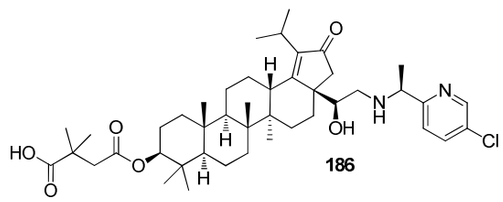
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(N-metil-acetamido)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 836.5, encontrado 837.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 117: Compuesto 186

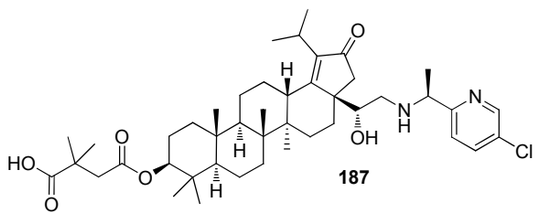
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(((S)-1-(5-cloro-piridin-2-il)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8, 11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13, 13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 752.5, encontrado 753.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 118: Compuesto 187

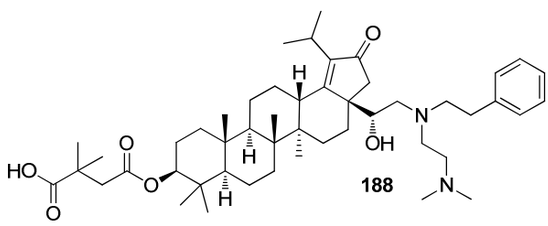
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(((S)-1-(5-cloro-piridin-2-il)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8, 8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b, 12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 752.5, encontrado 753.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 119: Compuesto 188

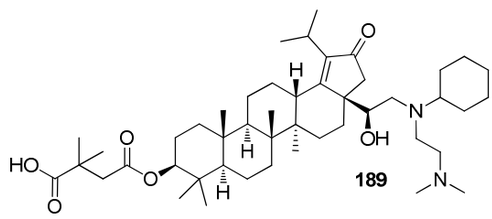
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-(dimetil-amino)-etil)-(fenetil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 788.6, encontrado 789.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 120: Compuesto 189

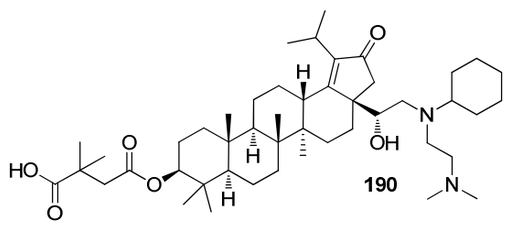
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(ciclohexil-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 766.6, encontrado 767.6 $(M + 1)^+$

Ejemplo 121: Compuesto 190

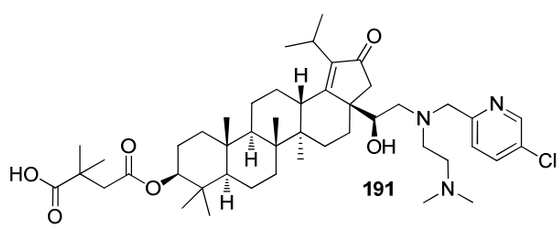
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(ciclohexil-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 766.6, encontrado 767.6 $(M + 1)^+$

Ejemplo 122: Compuesto 191

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(((5-cloro-piridin-2-il)-metil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

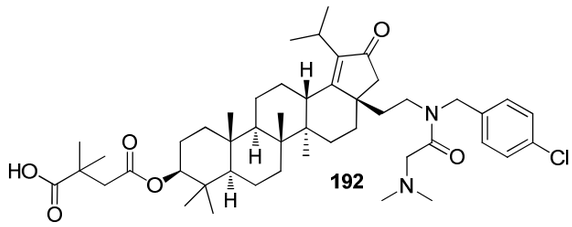


LC/MS: m/z calculado 809.5, encontrado 810.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 123: Compuesto 192

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(N-(4-cloro-bencil)-2-(dimetil-amino)-acetamido)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-

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

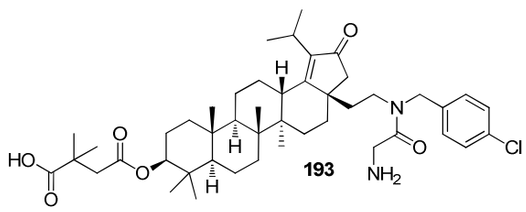


192

LC/MS: m/z calculado 806.5, encontrado 807.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 124: Compuesto 193

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(2-amino-N-(4-cloro-bencil)-acetamido)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

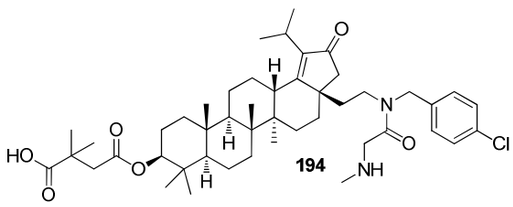


193

LC/MS: m/z calculado 778.5, encontrado 779.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 125: Compuesto 194

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(N-(4-cloro-bencil)-2-(metil-amino)-acetamido)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



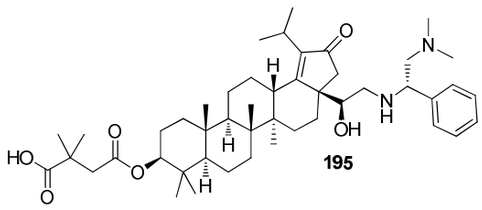
194

LC/MS: m/z calculado 792.5, encontrado 793.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 126: Compuesto 195

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(((S)-2-(dimetil-amino)-1-

fenil-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

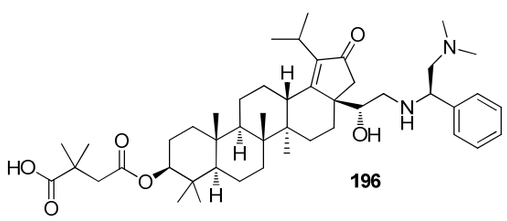


195

LC/MS: m/z calculado 760.5, encontrado 761.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 127: Compuesto 196

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(((R)-2-(dimetil-amino)-1-fenil-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

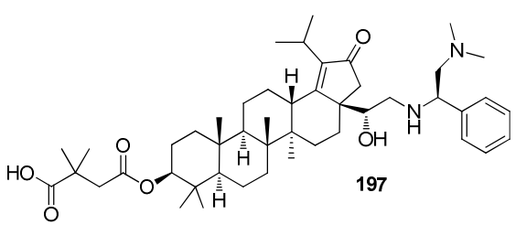


196

LC/MS: m/z calculado 760.5, encontrado 761.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 128: Compuesto 197

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(((R)-2-(dimetil-amino)-1-fenil-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

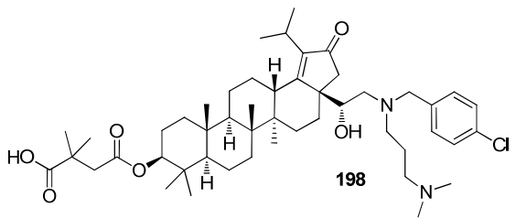


197

LC/MS: m/z calculado 760.5, encontrado 761.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 129: Compuesto 198

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-(3-(dimetil-amino)-propil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8, 9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

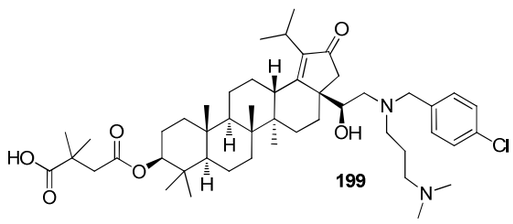


198

LC/MS: m/z calculado 822.5, encontrado 823.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 130: Compuesto 199

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((4-cloro-bencil)-(3-(dimetil-amino)-propil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a, 8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

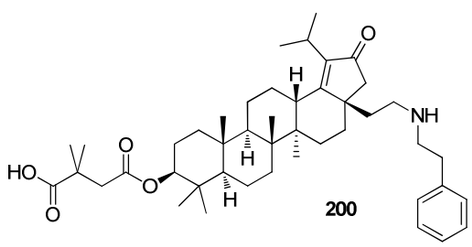


199

LC/MS: m/z calculado 822.5, encontrado 823.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 131: Compuesto 200

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-(2-(fenetil-amino)-etil)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

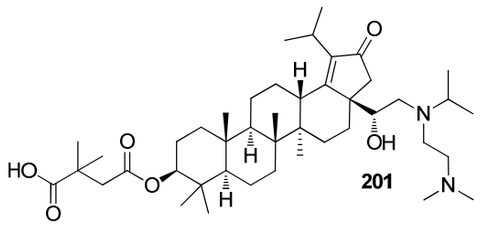


200

LC/MS: m/z calculado 701.5, encontrado 702.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 132: Compuesto 201

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-(dimetil-amino)-etil)-(isopropil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

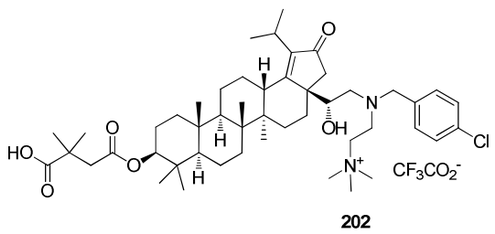


201

LC/MS: m/z calculado 726.5, encontrado 727.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 133: Compuesto 202

Trifluoro-acetato de 2-(((R)-2-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-((3-carboxi-3-metil-butanoil)-oxi)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-3a-il)-2-hidroxi-etil)-(4-cloro-bencil)-amino)-N,N,N-trimetil-etanaminio.

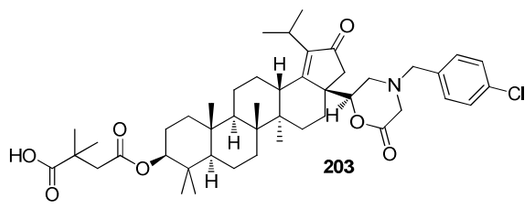


202

LC/MS: m/z calculado 823.5, encontrado 823.5 $(M)^+$

Ejemplo 134: Compuesto 203

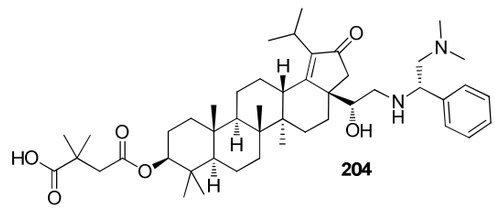
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-4-(4-cloro-bencil)-6-oxomorfolin-2-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadeca-hidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 777.4, encontrado 778.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 135: Compuesto 204

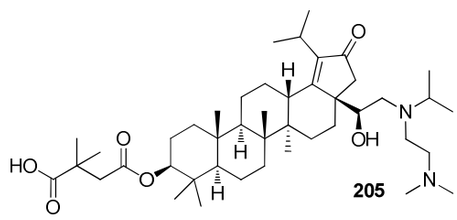
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(((S)-2-(dimetil-amino)-1-fenil-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8, 8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12, 13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 760.5, encontrado 761.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 136: Compuesto 205

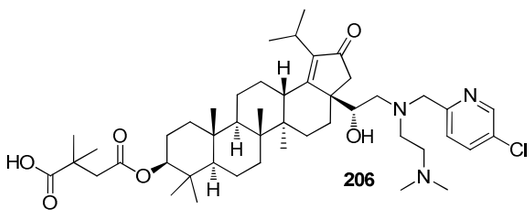
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((2-(dimetil-amino)-etil)-(isopropil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 726.6, encontrado 727.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 137: Compuesto 206

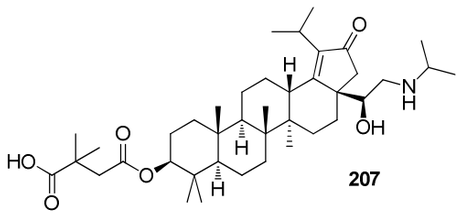
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(((5-cloro-piridin-2-il)-metil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8, 9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 809.5, encontrado 810.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 138: Compuesto 207

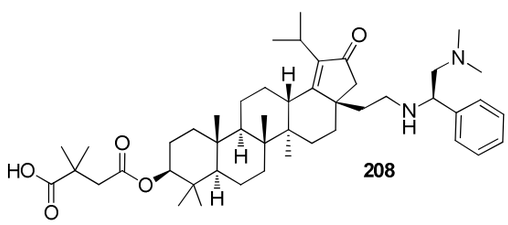
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-hidroxi-2-(isopropil-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 655.5, encontrado 656.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 139: Compuesto 208

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(((R)-2-(dimetil-amino)-1-fenil-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

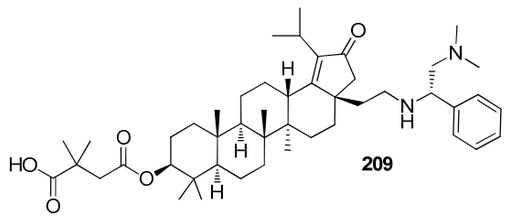


LC/MS: m/z calculado 744.5, encontrado 745.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 140: Compuesto 209

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(((S)-2-(dimetil-amino)-1-fenil-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-

crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

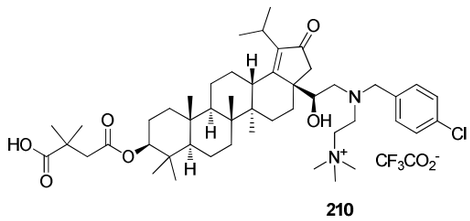


209

LC/MS: m/z calculado 744.5, encontrado 745.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 141: Compuesto 210

Trifluoro-acetato de 2-(((S)-2-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S, 11aR,11bR,13aS)-9-((3-carboxi-3-metil-butanoil)-oxi)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-3a-il)-2-hidroxi-etil)-(4-cloro-bencil)-amino)-N,N,N-trimetil-etanaminio.

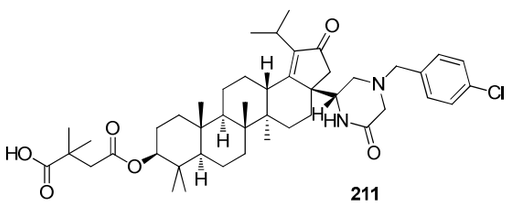


210

LC/MS: m/z calculado 823.5, encontrado 823.5 $(M)^+$

Ejemplo 142: Compuesto 211

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-4-(4-cloro-bencil)-6-oxo-piperazin-2-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadeca-hidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



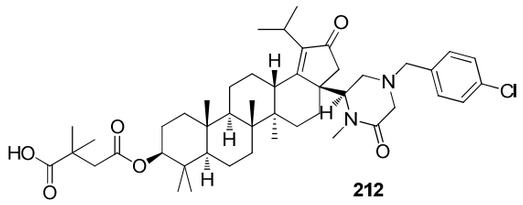
211

LC/MS: m/z calculado 776.5, encontrado 777.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 143: Compuesto 212

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-4-(4-cloro-bencil)-1-metil-6-oxo-piperazin-2-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-

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

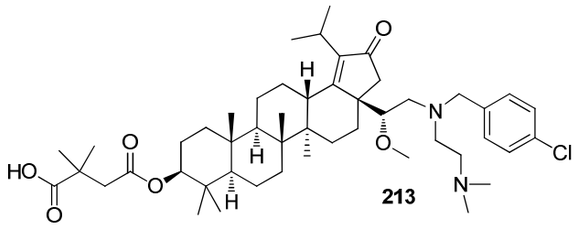


212

LC/MS: m/z calculado 790.5, encontrado 791.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 144: Compuesto 213

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-metoxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

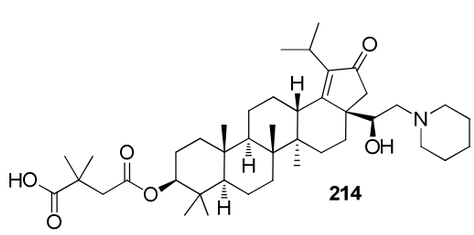


213

LC/MS: m/z calculado 822.5, encontrado 823.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 145: Compuesto 214

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-hidroxi-2-(piperidin-1-il)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

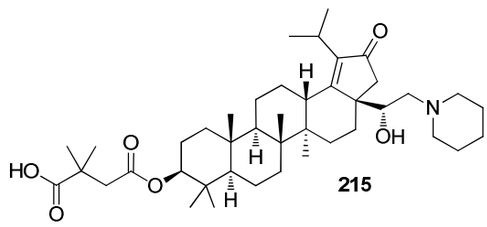


214

LC/MS: m/z calculado 681.5, encontrado 682.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 146: Compuesto 215

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-(piperidin-1-il)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

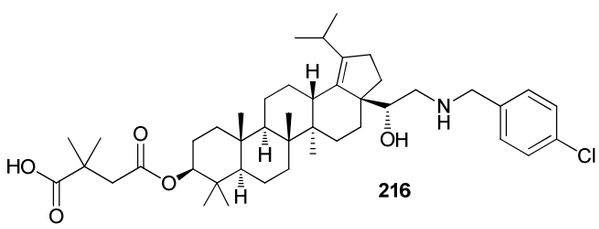


215

LC/MS: m/z calculado 681.5, encontrado 682.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 147: Compuesto 216

Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-penta-metil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadeca-hidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

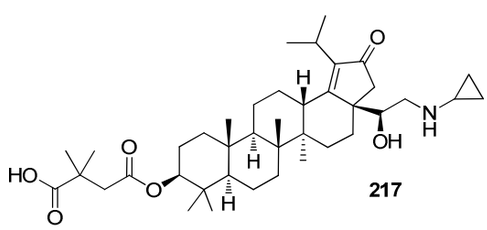


216

LC/MS: m/z calculado 723.5, encontrado 724.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 148: Compuesto 217

Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-penta-metil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadeca-hidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

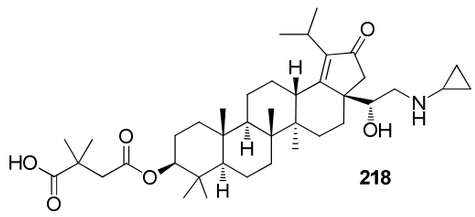


217

LC/MS: m/z calculado 653.5, encontrado 654.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 149: Compuesto 218

Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-penta-metil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadeca-hidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

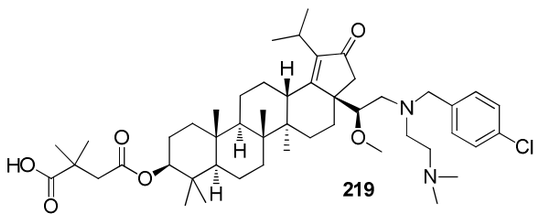


218

LC/MS: m/z calculado 653.5, encontrado 654.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 150: Compuesto 219

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-metoxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

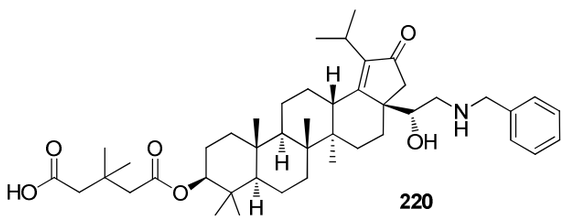


219

LC/MS: m/z calculado 822.5, encontrado 823.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 151: Compuesto 220

Ácido 5-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(bencil-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-3,3-dimetil-5-oxopentanoico

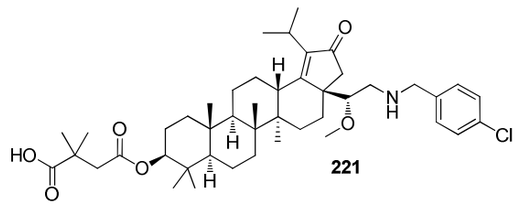


220

LC/MS: m/z calculado 717.5, encontrado 718.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 152: Compuesto 221

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-amino)-1-metoxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

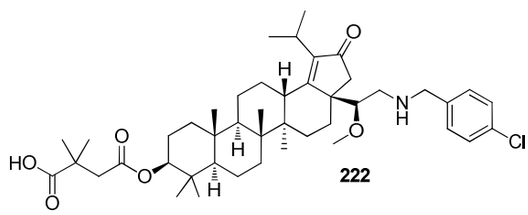


221

LC/MS: m/z calculado 751.5, encontrado 752.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 153: Compuesto 222

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((4-cloro-bencil)-amino)-1-metoxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



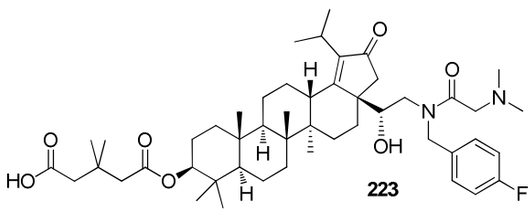
222

LC/MS: m/z calculado 751.5, encontrado 752.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 154: Compuesto 223

Ácido 5-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(2-(dimetil-amino)-N-(4-fluoro-bencil)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-

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

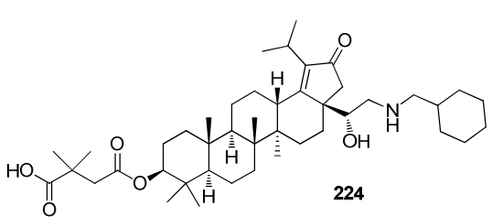


223

LC/MS: m/z calculado 820.5, encontrado 821.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 155: Compuesto 224

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((ciclohexil-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

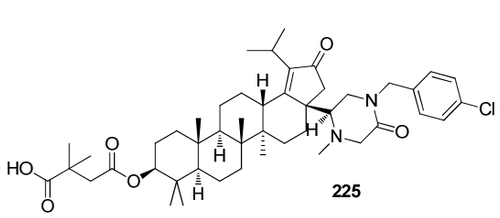


224

LC/MS: m/z calculado 709.5, encontrado 710.6 $(M + 1)^+$

Ejemplo 156: Compuesto 225

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-4-(4-cloro-bencil)-1-metil-5-oxo-piperazin-2-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



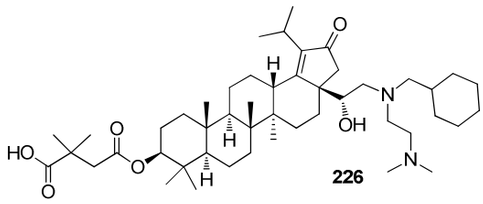
225

LC/MS: m/z calculado 790.5, encontrado 791.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 157: Compuesto 226

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((ciclohexil-metil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-

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

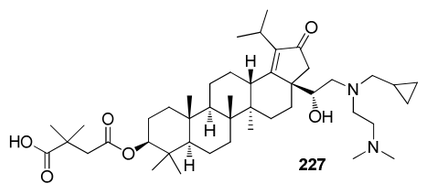


226

LC/MS: m/z calculado 780.6, encontrado 781.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 158: Compuesto 227

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((ciclopropil-metil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

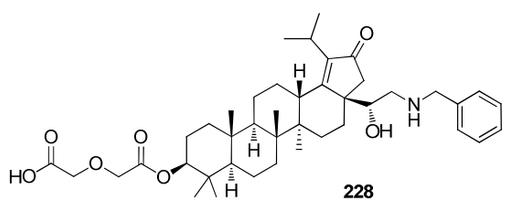


227

LC/MS: m/z calculado 738.6, encontrado 739.8 $(M + 1)^+$

Ejemplo 159: Compuesto 228

Ácido 2-(2-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(bencil-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2-oxoetoxi)-acético



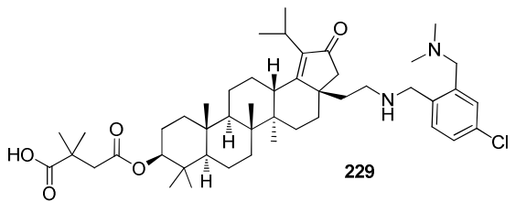
228

LC/MS: m/z calculado 691.4, encontrado 692.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 160: Compuesto 229

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((4-cloro-2-((dimetil-amino)-metil)-bencil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-

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

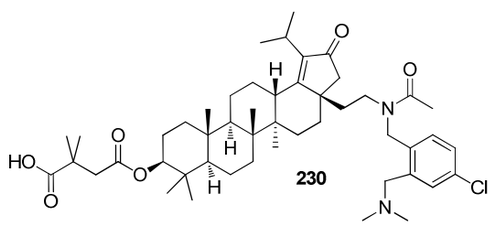


229

LC/MS: m/z calculado 778.5, encontrado 779.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 161: Compuesto 230

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(N-(4-cloro-2-((dimetil-amino)-metil)-bencil)-acetamido)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

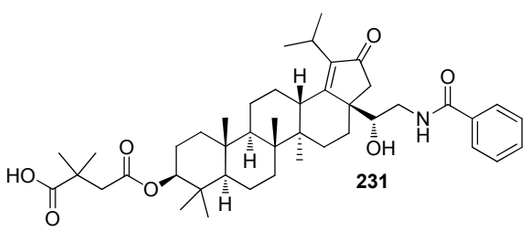


230

LC/MS: m/z calculado 820.5, encontrado 821.7 $(M + 1)^+$

Ejemplo 162: Compuesto 231

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(N-(4-cloro-2-((dimetil-amino)-metil)-bencil)-acetamido)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8, 8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12, 13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

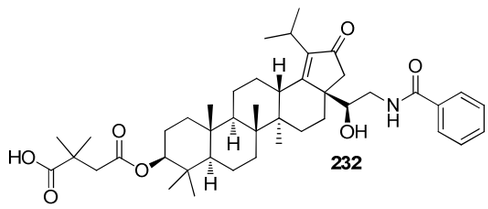


231

LC/MS: m/z calculado 717.5, encontrado 718.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 163: Compuesto 232

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-benzamido-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

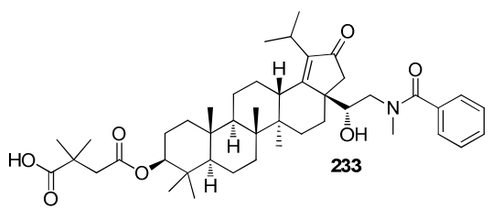


232

LC/MS: m/z calculado 717.5, encontrado 718.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 164: Compuesto 233

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-(N-metil-benzamido)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadeca-hidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

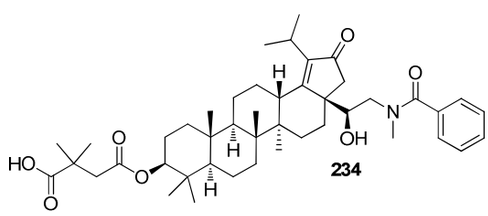


233

LC/MS: m/z calculado 731.5, encontrado 732.3 $(M + 1)^+$

Ejemplo 165: Compuesto 234

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-hidroxi-2-(N-metil-benzamido)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadeca-hidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

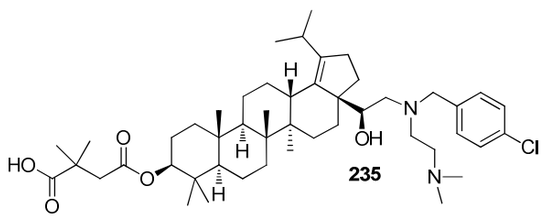


234

LC/MS: m/z calculado 731.5, encontrado 732.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 166: Compuesto 235

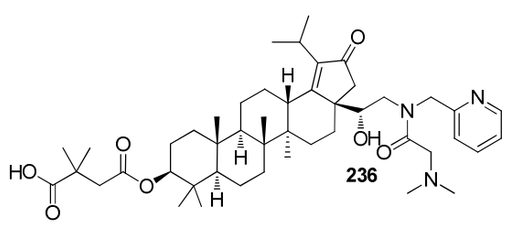
Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b, 12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 794.5, encontrado 795.7 $(M + 1)^+$

Ejemplo 167: Compuesto 236

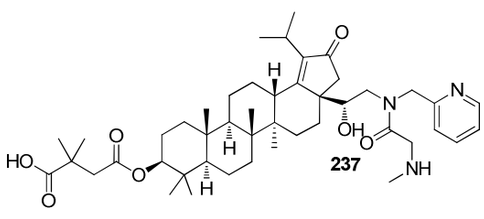
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(2-(dimetil-amino)-N-(piridin-2-il-metil)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 789.5, encontrado 790.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 168: Compuesto 237

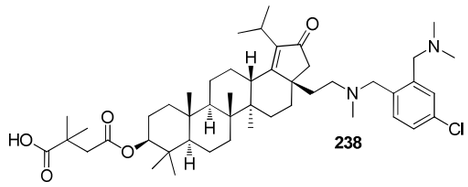
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-(2-(metil-amino)-N-(piridin-2-il-metil)-acetamido)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10, 11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 775.5, encontrado 776.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 169: Compuesto 238

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((4-cloro-2-((dimetil-amino)-metil)-bencil)-(metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8, 8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12, 13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

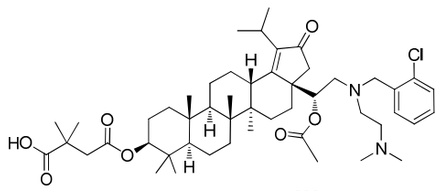


238

LC/MS: m/z calculado 792.5, encontrado 793.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 170: Compuesto 239

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-acetoxi-2-((2-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a, 5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

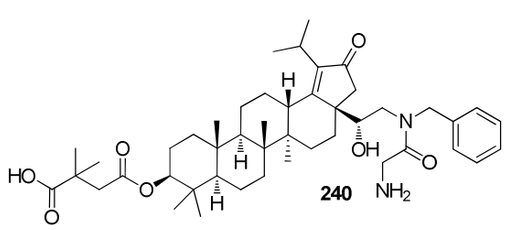


239

LC/MS: m/z calculado 850.5, encontrado 851.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 171: Compuesto 240

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(2-amino-N-bencilacetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

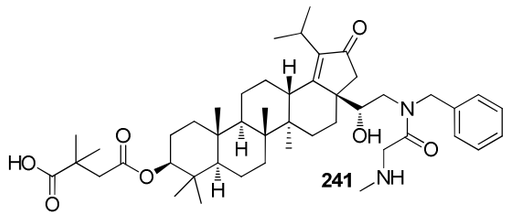


240

LC/MS: m/z calculado 760.5, encontrado 761.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 172: Compuesto 241

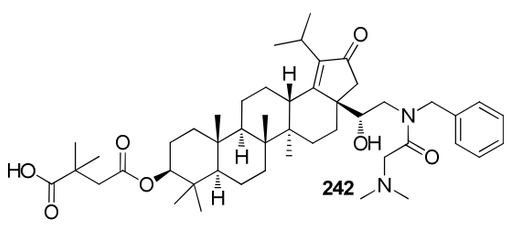
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(N-bencil-2-(metil-amino)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b, 8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 774.5, encontrado 775.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 173: Compuesto 242

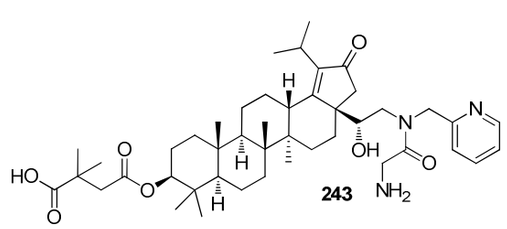
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(N-bencil-2-(dimetil-amino)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10, 11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 788.5, encontrado 789.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 174: Compuesto 243

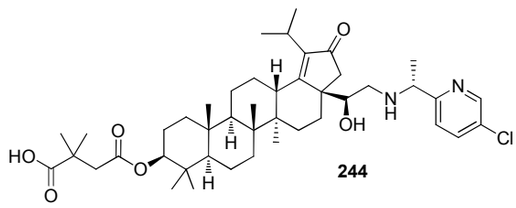
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(2-amino-N-(piridin-2-il-metil)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10, 11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 761.5, encontrado 762.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 175: Compuesto 244

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(((R)-1-(5-cloro-piridin-2-il)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8, 11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13, 13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

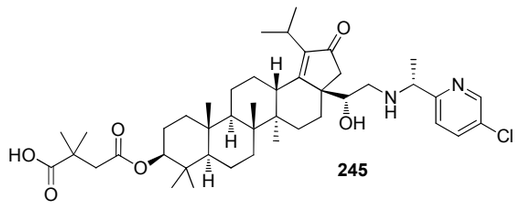


244

LC/MS: m/z calculado 752.5, encontrado 753.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 176: Compuesto 245

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(((R)-1-(5-cloro-piridin-2-il)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8, 11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13, 13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

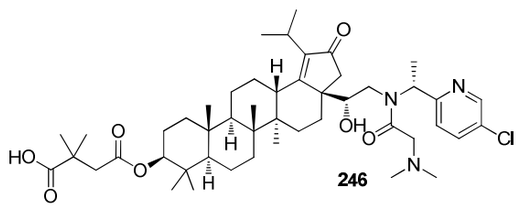


245

LC/MS: m/z calculado 752.5, encontrado 753.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 177: Compuesto 246

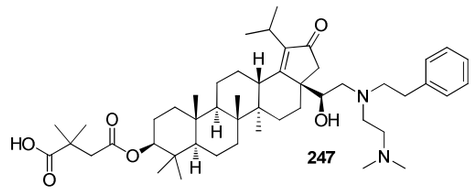
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(N-((R)-1-(5-cloro-piridin-2-il)-etil)-2-(dimetil-amino)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a, 5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 837.5, encontrado 838.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 178: Compuesto 247

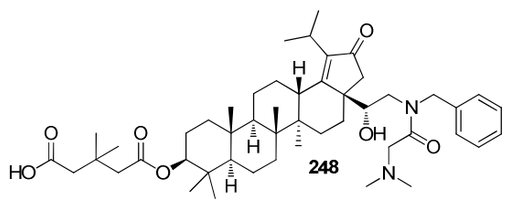
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((2-(dimetil-amino)-etil)-(fenetil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b, 8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 788.6, encontrado 789.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 179: Compuesto 248

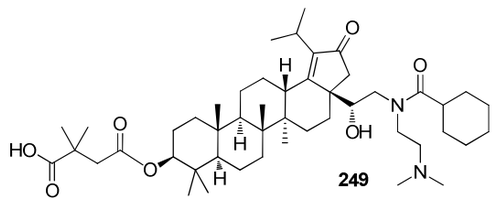
Ácido 5-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(N-bencil-2-(dimetil-amino)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-3,3-dimetil-5-oxopentanoico



LC/MS: m/z calculado 802.6, encontrado 803.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 180: Compuesto 249

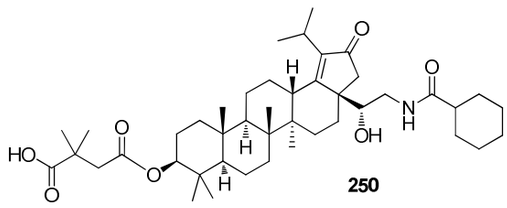
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(N-(2-(dimetil-amino)-etil)-ciclohexan-carboxamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 794.6, encontrado 795.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 181: Compuesto 250

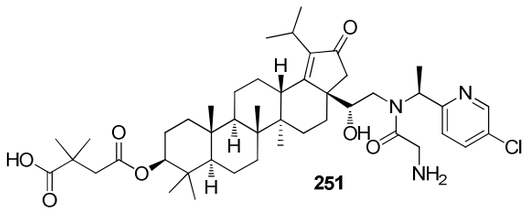
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(ciclohexan-carboxamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 723.5, encontrado 724.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 182: Compuesto 251

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(2-amino-N-((S)-1-(5-cloro-piridin-2-il)-etil)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a, 8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

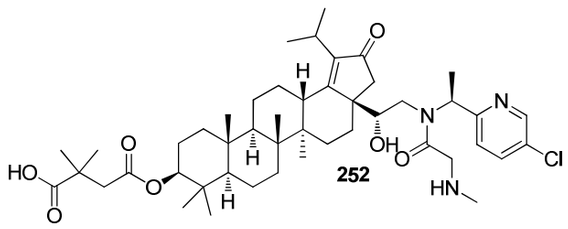


LC/MS: m/z calculado 809.5, encontrado 810.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 183: Compuesto 252

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(N-((S)-1-(5-cloro-piridin-2-il)-etil)-2-(metil-amino)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-

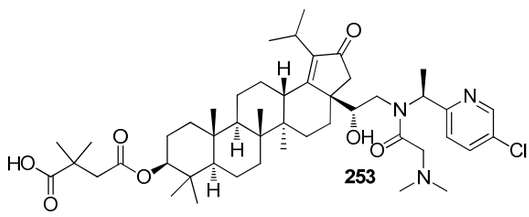
crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 823.5, encontrado 824.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 184: Compuesto 253

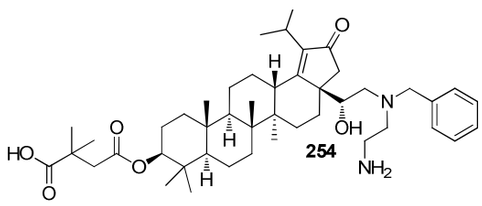
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(N-((S)-1-(5-cloro-piridin-2-il)-etil)-2-(dimetil-amino)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6, 7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 837.5, encontrado 838.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 185: Compuesto 254

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-amino-etil)-(bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

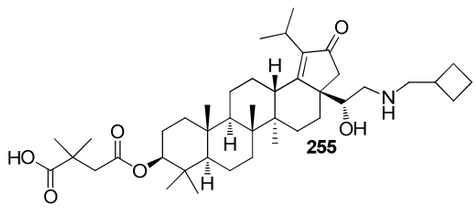


LC/MS: m/z calculado 746.5, encontrado 747.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 186: Compuesto 255

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((ciclo-butil-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentame-til-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octade-cahidro-2H-ciclopenta-[a]-

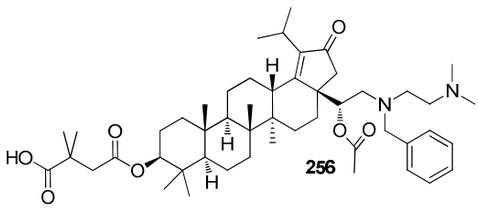
crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 681.5, encontrado 682.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 187: Compuesto 256

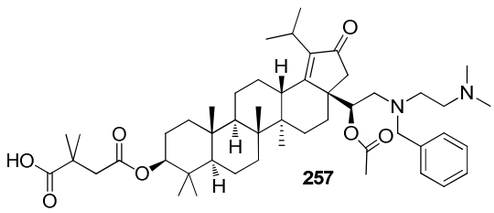
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-acetoxi-2-(bencil-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b, 8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b, 12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 816.6, encontrado 817.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 188: Compuesto 257

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-acetoxi-2-(bencil-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8, 8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12, 13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

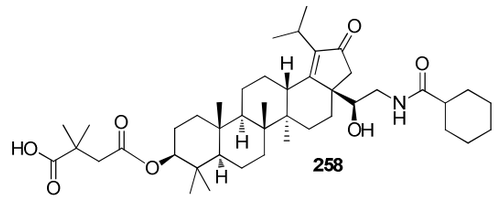


LC/MS: m/z calculado 816.6, encontrado 817.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 189: Compuesto 258

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(ciclohexan-carboxamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-

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

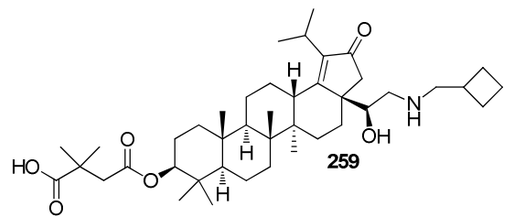


258

LC/MS: m/z calculado 723.5, encontrado 724.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 190: Compuesto 259

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((ciclo-butil-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentame-til-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octade-cahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

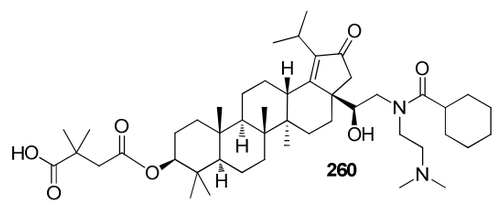


259

LC/MS: m/z calculado 681.5, encontrado 682.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 191: Compuesto 260

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(N-(2-(dimetil-amino)-etil)-ciclohexan-carboxamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a, 8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



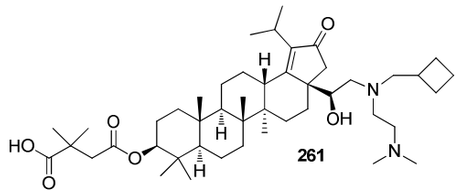
260

LC/MS: m/z calculado 794.6, encontrado 795.6 $(M + 1)^+$

Ejemplo 192: Compuesto 261

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((ciclobutil-metil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-

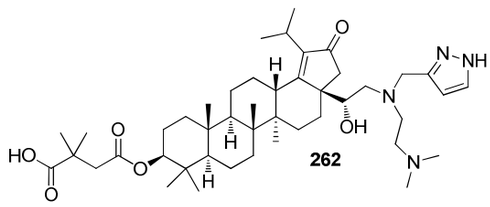
3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 752.6, encontrado 753.6 $(M + 1)^+$

Ejemplo 193: Compuesto 262

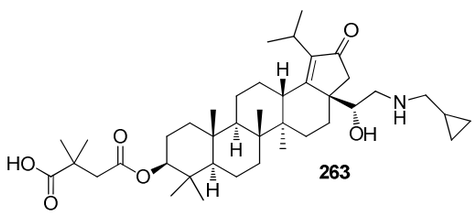
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(((1H-pirazol-3-il)-metil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a, 8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 764.6, encontrado 765.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 194: Compuesto 263

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((ciclopropil-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

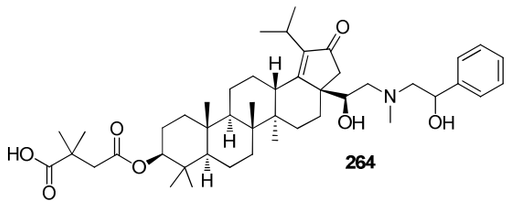


LC/MS: m/z calculado 667.5, encontrado 668.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 195: Compuesto 264

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((1S)-1-hidroxi-2-((2-hidroxi-2-fenil-etil)-(metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b, 8,8,11a-pentametil-2-oxo-

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

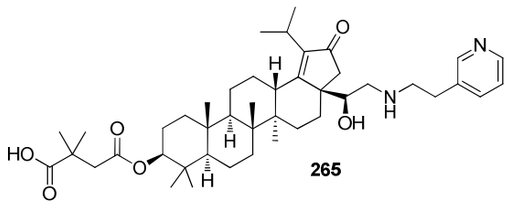


264

LC/MS: m/z calculado 747.5, encontrado 748.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 196: Compuesto 265

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-hidroxi-2-((2-(piridin-3-il)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-penta-metil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

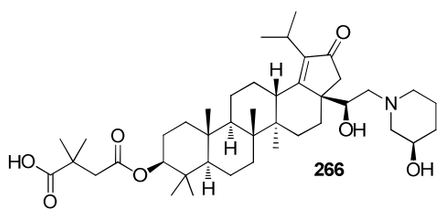


265

LC/MS: m/z calculado 718.5, encontrado 719.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 197: Compuesto 266

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-hidroxi-2-((R)-3-hidroxi-piperidin-1-il)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



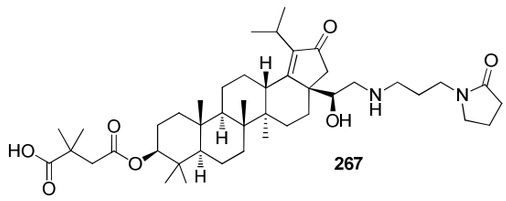
266

LC/MS: m/z calculado 697.5, encontrado 698.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 198: Compuesto 267

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-hidroxi-2-((3-(2-oxo-

pirrolidin-1-il)-propil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8, 8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12, 13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

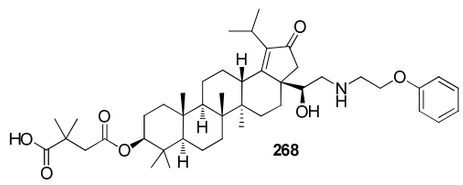


267

LC/MS: m/z calculado 738.5, encontrado 739.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 199: Compuesto 268

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-hidroxi-2-((2-fenoxi-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadeca-hidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

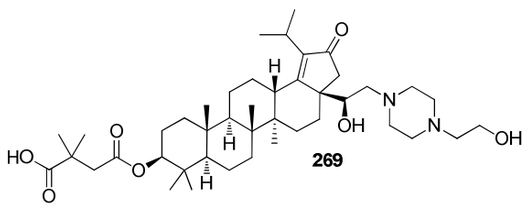


268

LC/MS: m/z calculado 733.5, encontrado 734.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 200: Compuesto 269

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-hidroxi-2-(4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



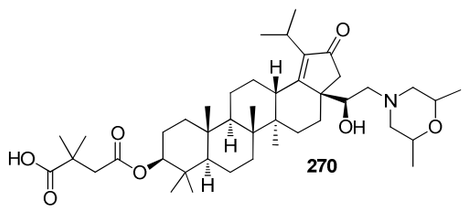
269

LC/MS: m/z calculado 726.5, encontrado 727.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 201: Compuesto 270

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((1S)-2-(2,6-dimetil-morfolino)-1-

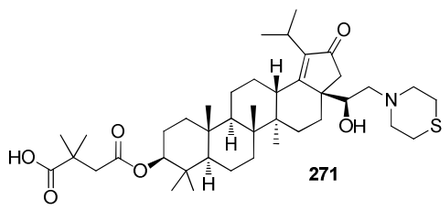
hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octade-cahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 711.5, encontrado 712.5 $(M + 1)^+$

<u>Ejemplo 202: Compuesto 271</u>

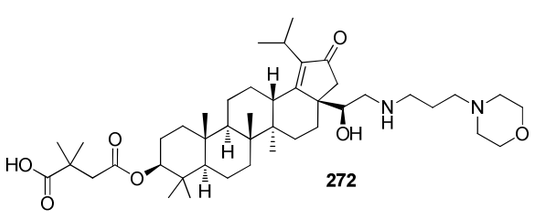
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-hidroxi-2-tiomorfolinoetil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 699.5, encontrado 700.4 $(M + 1)^+$

<u>Ejemplo 203: Compuesto 272</u>

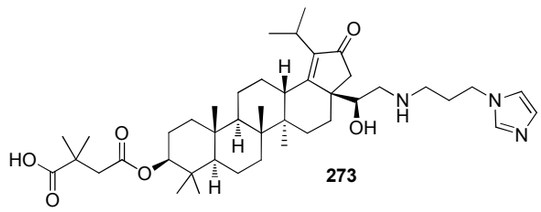
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-hidroxi-2-((3-morfolinopropil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentame-til-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octade-cahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 740.5, encontrado 741.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 204: Compuesto 273

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((3-(1H-imidazol-1-il)-propil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

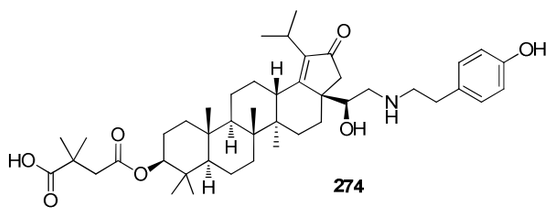


273

LC/MS: m/z calculado 721.5, encontrado 722.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 205: Compuesto 274

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-hidroxi-2-((4-hidroxi-fenetil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

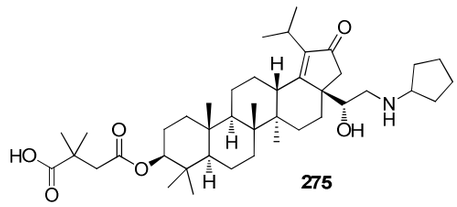


274

LC/MS: m/z calculado 733.5, encontrado 734.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 206: Compuesto 275

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(ciclopentil-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentame-til-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octade-cahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

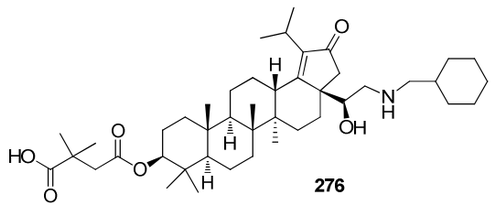


275

LC/MS: m/z calculado 681.5, encontrado 682.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 207: Compuesto 276

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((ciclo-hexil-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentame-til-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octade-cahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

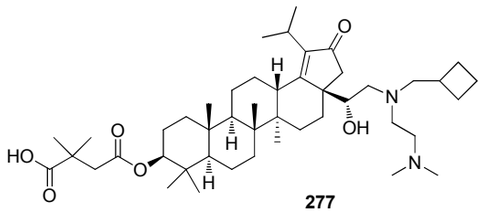


276

LC/MS: m/z calculado 709.5, encontrado 710.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 208: Compuesto 277

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((ciclobutil-metil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



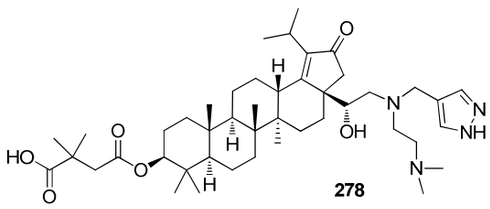
277

LC/MS: m/z calculado 752.6, encontrado 753.6 $(M + 1)^+$

Ejemplo 209: Compuesto 278

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(((1H-pirazol-4-il)-metil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-

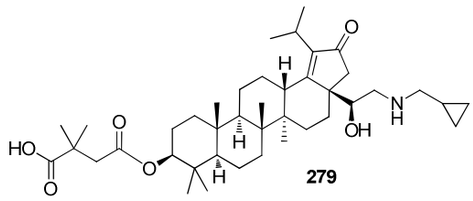
crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 764.6, encontrado 765.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 210: Compuesto 279

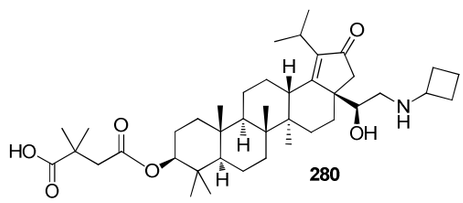
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((ciclopropil-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 667.5, encontrado 668.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 211: Compuesto 280

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(ciclobutil-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

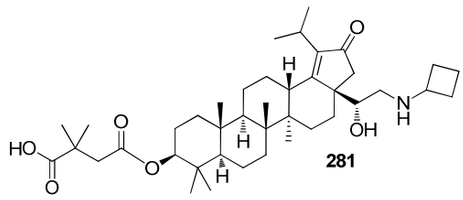


LC/MS: m/z calculado 667.5, encontrado 668.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 212: Compuesto 281

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(ciclobutil-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-

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

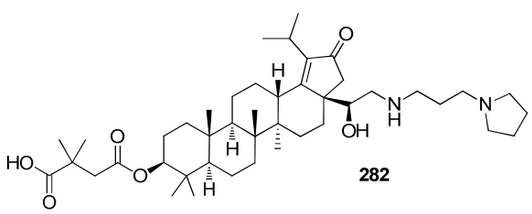


281

LC/MS: m/z calculado 667.5, encontrado 668.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 213: Compuesto 282

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-hidroxi-2-((3-(pirrolidin-1-il)-propil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

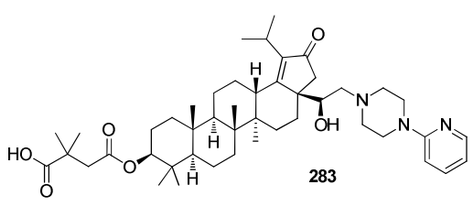


282

LC/MS: m/z calculado 724.5, encontrado 725.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 214: Compuesto 283

4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-hidroxi-2-(4-(piridin-2-il)-piperazin-1-il)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico Ácido



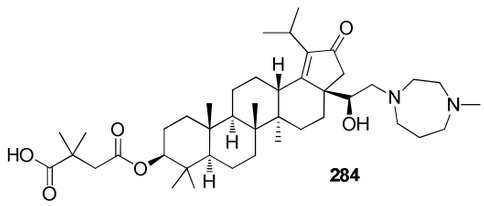
283

LC/MS: m/z calculado 759.5, encontrado 760.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 215: Compuesto 284

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-hidroxi-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-

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

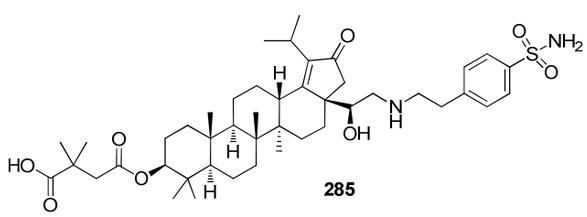


284

LC/MS: m/z calculado 710.5, encontrado 711.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 216: Compuesto 285

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-hidroxi-2-((4-sulfamoil-fenetil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

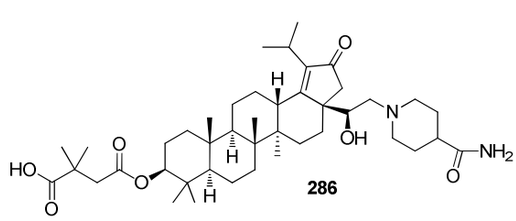


285

LC/MS: m/z calculado 796.5, encontrado 797.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 217: Compuesto 286

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(4-carbamoil-piperidin-1-il)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



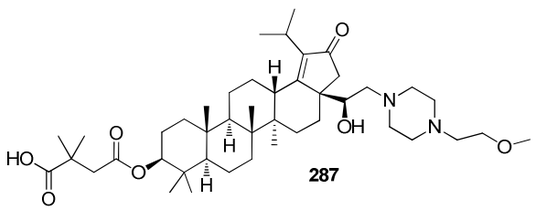
286

LC/MS: m/z calculado 724.5, encontrado 725.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 218: Compuesto 287

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-hidroxi-2-(4-(2-metoxi-etil)-

piperazin-1-il)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

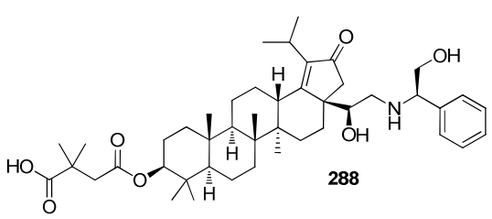


287

LC/MS: m/z calculado 740.5, encontrado 741.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 219: Compuesto 288

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-hidroxi-2-(((R)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

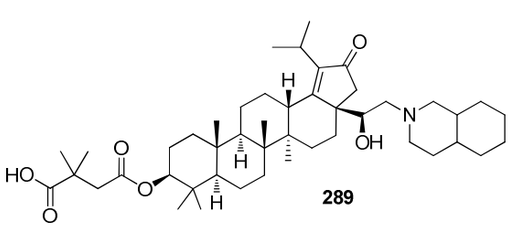


288

LC/MS: m/z calculado 733.5, encontrado 734.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 220: Compuesto 289

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((1S)-1-hidroxi-2-(octahidro-isoquinolin-2(1H)-il)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

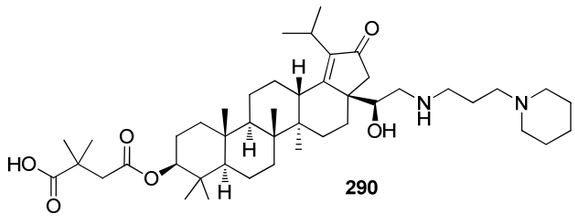


289

LC/MS: m/z calculado 735.5, encontrado 736.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 221: Compuesto 290

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-hidroxi-2-((3-(piperidin-1-il)-propil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

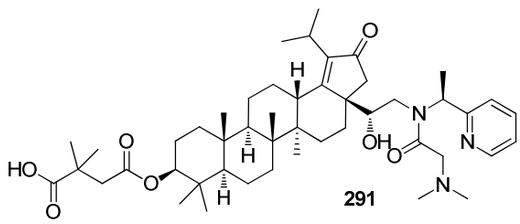


290

LC/MS: m/z calculado 738.5, encontrado 739.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 222: Compuesto 291

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(2-(dimetil-amino)-N-((S)-1-(piridin-2-il)-etil)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a, 8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

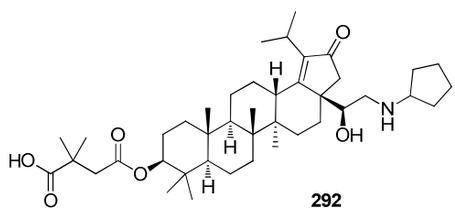


291

LC/MS: m/z calculado 803.5, encontrado 804.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 223: Compuesto 292

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(ciclo-pentil-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadeca-hidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

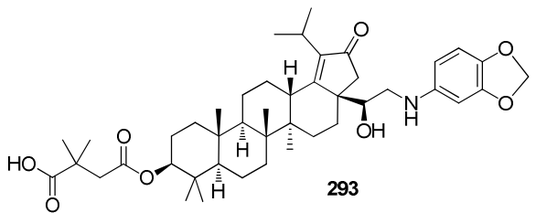


292

LC/MS: m/z calculado 681.5, encontrado 682.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 224: Compuesto 293

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(benzo-[d][1,3]-dioxol-5-il-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

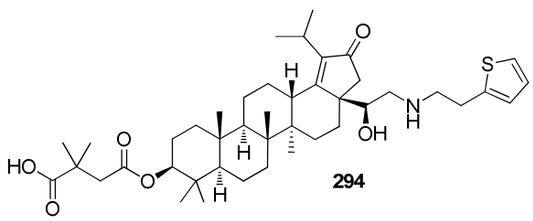


293

LC/MS: m/z calculado 733.5, encontrado 734.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 225: Compuesto 294

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-hidroxi-2-((2-(tiofen-2-il)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

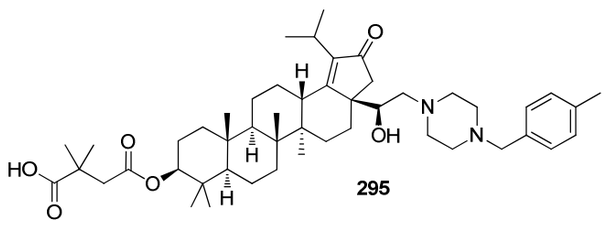


294

LC/MS: m/z calculado 723.5, encontrado 724.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 226: Compuesto 295

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-hidroxi-2-(4-(4-metil-bencil)-piperazin-1-il)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

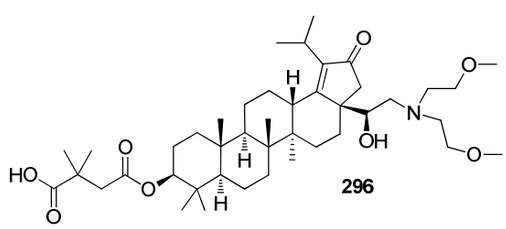


295

LC/MS: m/z calculado 786.5, encontrado 787.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 227: Compuesto 296

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(bis-(2-metoxi-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

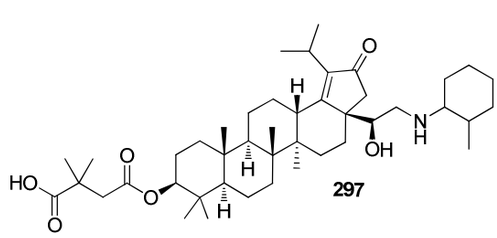


296

LC/MS: m/z calculado 729.5, encontrado 730.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 228: Compuesto 297

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((1S)-1-hidroxi-2-((2-metil-ciclohexil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



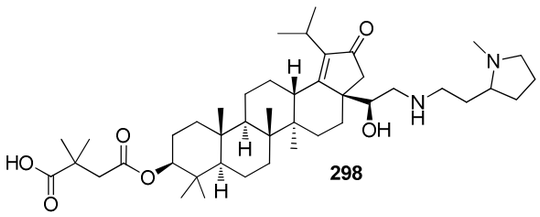
297

LC/MS: m/z calculado 709.5, encontrado 710.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 229: Compuesto 298

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((1S)-1-hidroxi-2-((2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-

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

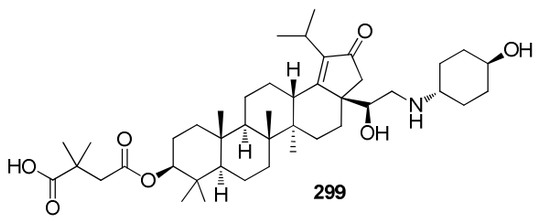


298

LC/MS: m/z calculado 724.5, encontrado 725.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 230: Compuesto 299

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-hidroxi-2-(((1r,4S)-4-hidroxi-ciclohexil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

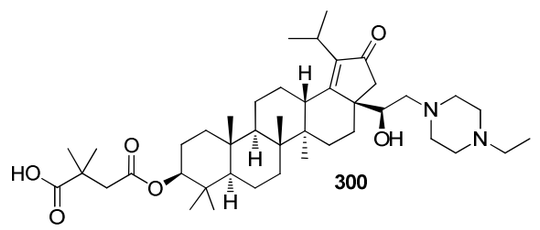


299

LC/MS: m/z calculado 711.5, encontrado 712.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 231: Compuesto 300

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(4-etil-piperazin-1-il)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octade-cahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

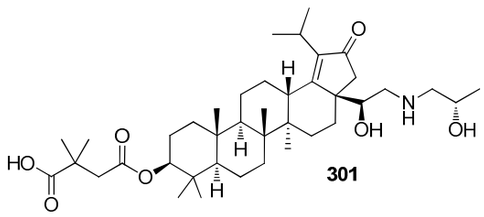


300

LC/MS: m/z calculado 710.5, encontrado 711.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 232: Compuesto 301

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-hidroxi-2-(((S)-2-hidroxi-propil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

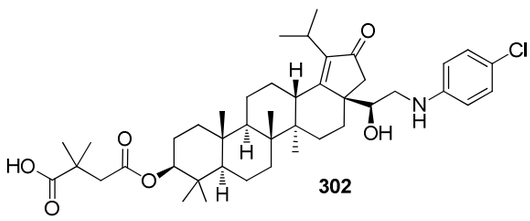


301

LC/MS: m/z calculado 671.5, encontrado 672.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 233: Compuesto 302

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((4-cloro-fenil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

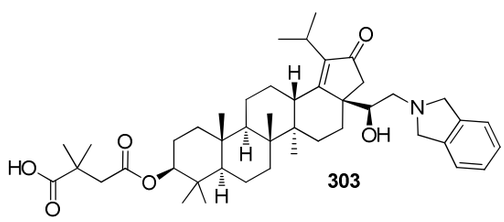


302

LC/MS: m/z calculado 723.4, encontrado 724.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 234: Compuesto 303

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-hidroxi-2-(isoindolin-2-il)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

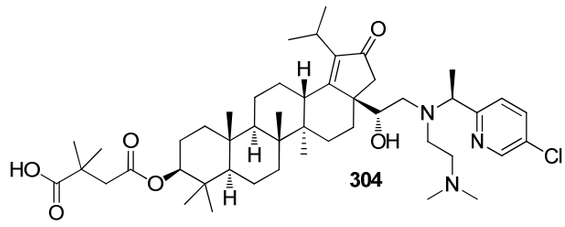


303

LC/MS: m/z calculado 715.5, encontrado 716.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 235: Compuesto 304

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(((S)-1-(5-cloro-piridin-2-il)-etil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

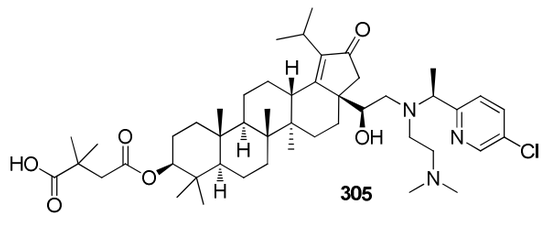


304

LC/MS: m/z calculado 823.5, encontrado 824.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 236: Compuesto 305

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(((S)-1-(5-cloro-piridin-2-il)-etil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

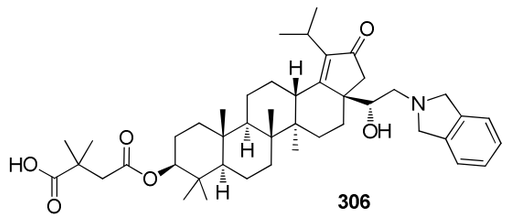


305

LC/MS: m/z calculado 823.5, encontrado 824.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 237: Compuesto 306

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-(isoindolin-2-il)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

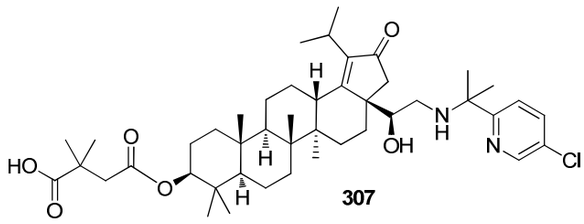


306

LC/MS: m/z calculado 715.5, encontrado 716.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 238: Compuesto 307

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((2-(5-cloro-piridin-2-il)-propan-2-il)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

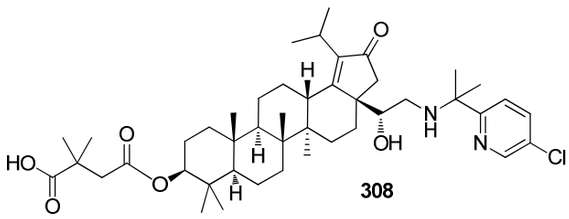


307

LC/MS: m/z calculado 766.5, encontrado 767.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 239: Compuesto 308

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-(5-cloro-piridin-2-il)-propan-2-il)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

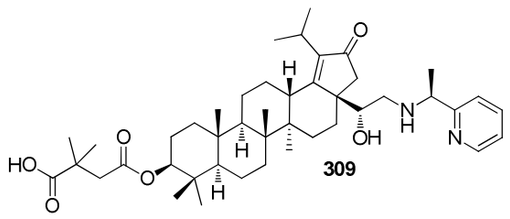


308

LC/MS: m/z calculado 766.5, encontrado 767.6 $(M + 1)^+$

Ejemplo 240: Compuesto 309

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-(((S)-1-(piridin-2-il)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

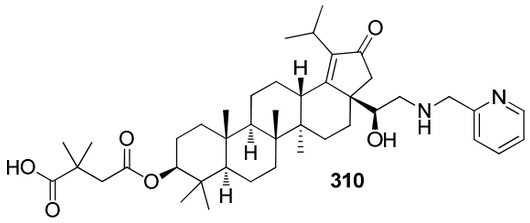


309

LC/MS: m/z calculado 718.5, encontrado 719.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 241: Compuesto 310

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-hidroxi-2-((piridin-2-il-metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentame-til-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octade-cahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

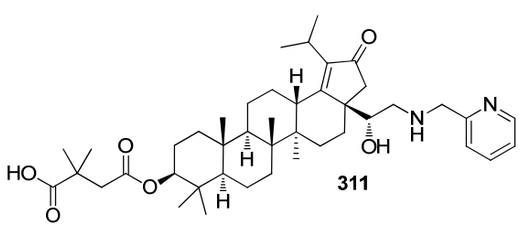


310

LC/MS: m/z calculado 704.5, encontrado 705.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 242: Compuesto 311

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-((piridin-2-il-metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

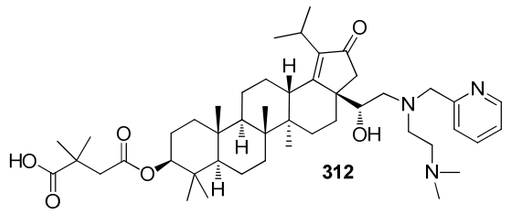


311

LC/MS: m/z calculado 704.5, encontrado 705.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 243: Compuesto 312

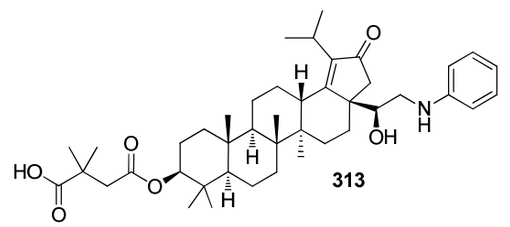
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-(dimetil-amino)-etil)-(piridin-2-il-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7, 7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 775.5, encontrado 776.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 244: Compuesto 313

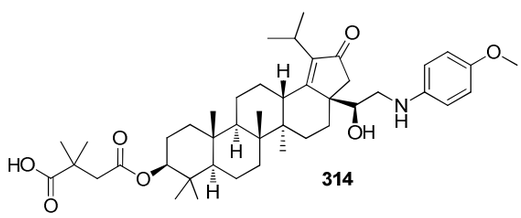
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-hidroxi-2-(fenil-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 689.5, encontrado 690.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 245: Compuesto 314

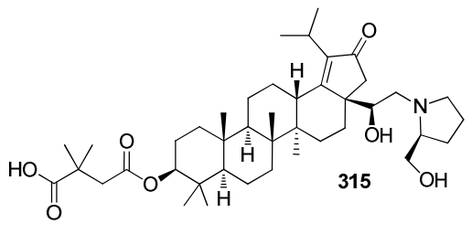
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-hidroxi-2-((4-metoxi-fenil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 719.5, encontrado 720.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 246: Compuesto 315

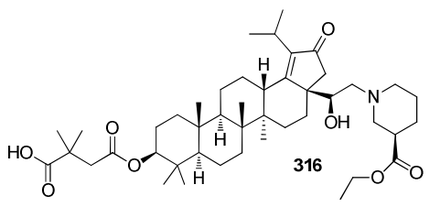
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-hidroxi-2-((S)-2-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 697.5, encontrado 698.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 247: Compuesto 316

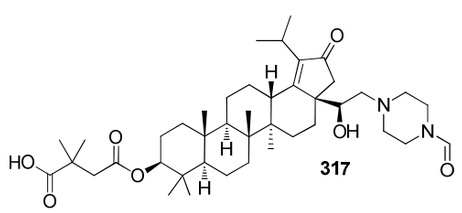
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((R)-3-(etoxi-carbonil)-piperidin-1-il)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8, 11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13, 13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 753.5, encontrado 754.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 248: Compuesto 317

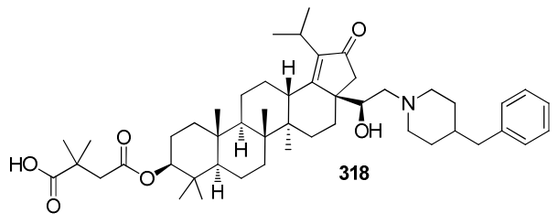
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(4-formil-piperazin-1-il)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-penta-metil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 710.5, encontrado 711.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 249: Compuesto 318

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(4-bencil-piperidin-1-il)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

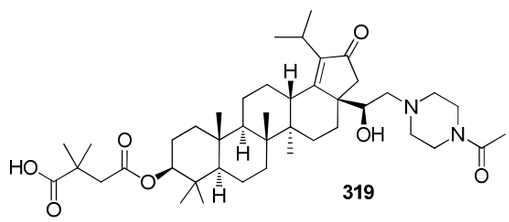


318

LC/MS: m/z calculado 771.5, encontrado 772.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 250: Compuesto 319

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(4-acetil-piperazin-1-il)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

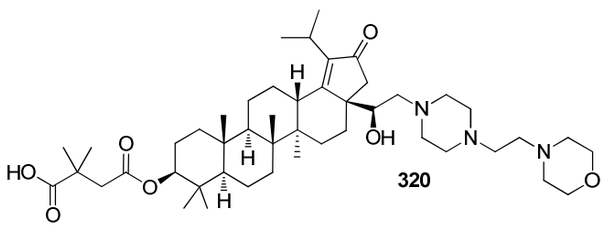


319

LC/MS: m/z calculado 724.5, encontrado 725.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 251: Compuesto 320

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-hidroxi-2-(4-(2-morfolinoetil)-piperazin-1-il)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

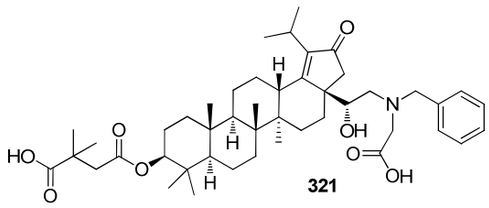


320

LC/MS: m/z calculado 795.6, encontrado 796.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 252: Compuesto 321

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(bencil-(carboxi-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

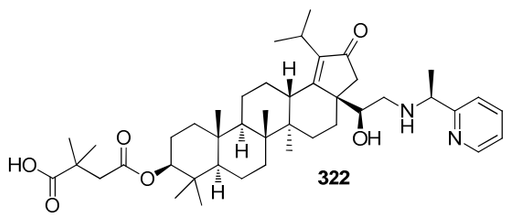


321

LC/MS: m/z calculado 761.5, encontrado 762.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 253: Compuesto 322

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-hidroxi-2-(((S)-1-(piridin-2-il)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



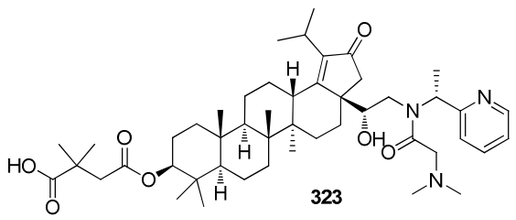
322

LC/MS: m/z calculado 718.5, encontrado 719.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 254: Compuesto 323

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(2-(dimetil-amino)-N-((R)-1-(piridin-2-il)-etil)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-

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

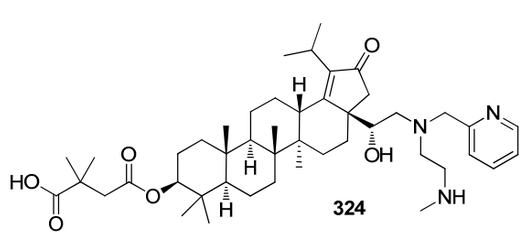


323

LC/MS: m/z calculado 803.5, encontrado 804.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 255: Compuesto 324

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-((2-(metil-amino)-etil)-(piridin-2-il-metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

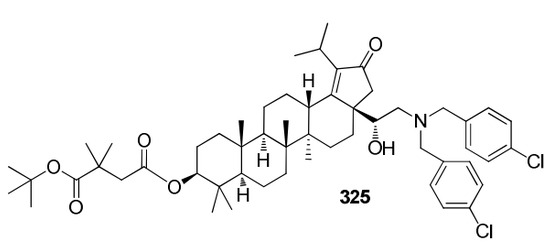


324

LC/MS: m/z calculado 761.5, encontrado 762.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 256: Compuesto 325

2,2-dimetil-succinato de 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(bis-(4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a, 5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo)-1-terbutilo.

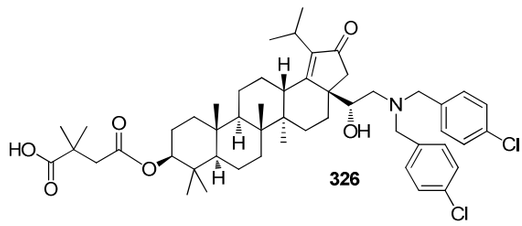


325

LC/MS: m/z calculado 917.5, encontrado 918.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 257: Compuesto 326

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(bis-(4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

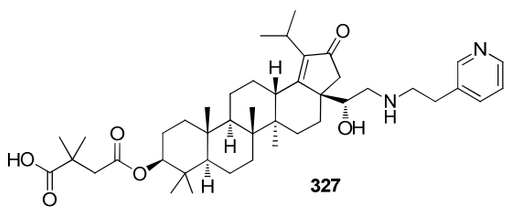


326

LC/MS: m/z calculado 861.4, encontrado 862.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 258: Compuesto 327

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-((2-(piridin-3-il)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

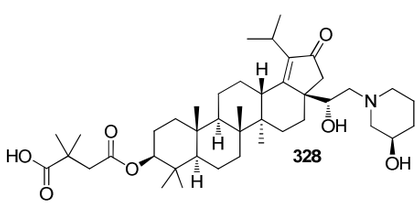


327

LC/MS: m/z calculado 718.5, encontrado 719.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 259: Compuesto 328

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-((R)-3-hidroxi-piperidin-1-il)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

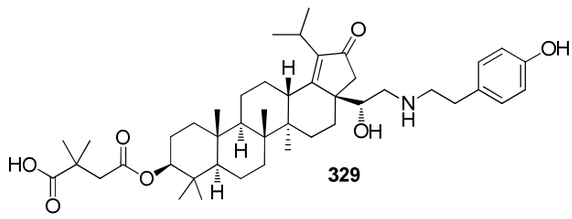


328

LC/MS: m/z calculado 697.5, encontrado 698.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 260: Compuesto 329

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-((4-hidroxi-fenetil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentame-til-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octade-cahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

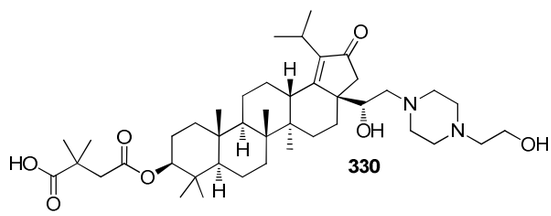


329

LC/MS: m/z calculado 733.5, encontrado 734.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 261: Compuesto 330

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-(4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

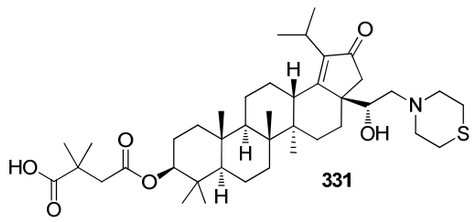


330

LC/MS: m/z calculado 726.5, encontrado 727.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 262: Compuesto 331

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-tiomorfolinoetil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

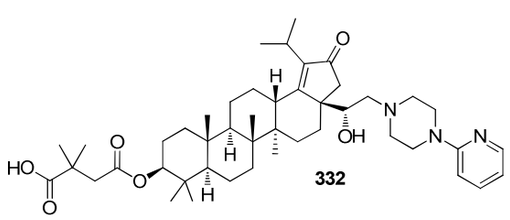


331

LC/MS: m/z calculado 699.4, encontrado 700.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 263: Compuesto 332

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-(4-(piridin-2-il)-piperazin-1-il)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

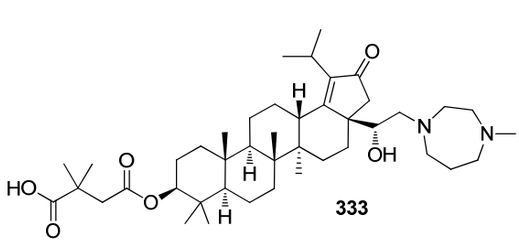


332

LC/MS: m/z calculado 759.5, encontrado 760.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 264: Compuesto 333

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



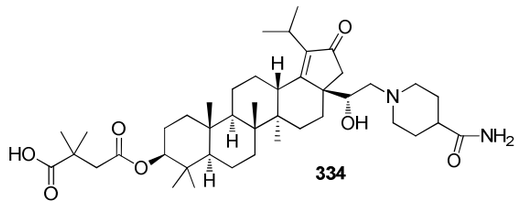
333

LC/MS: m/z calculado 710.5, encontrado 711.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 265: Compuesto 334

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(4-carbamoil-piperidin-1-il)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-

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

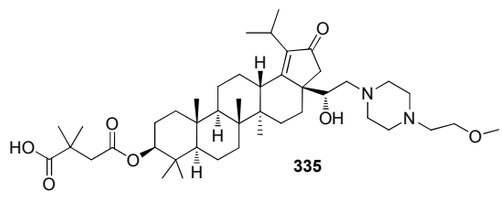


334

LC/MS: m/z calculado 724.5, encontrado 725.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 266: Compuesto 335

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-(4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

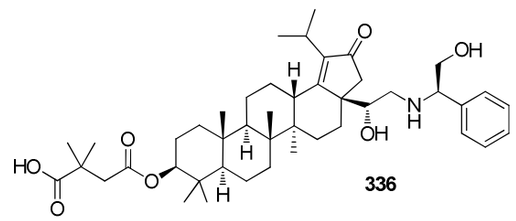


335

LC/MS: m/z calculado 740.5, encontrado 741.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 267: Compuesto 336

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-(((R)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



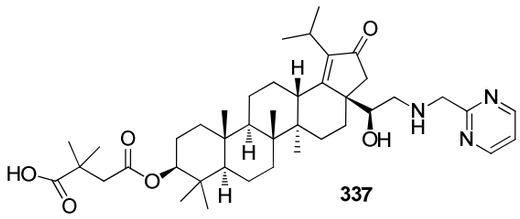
336

LC/MS: m/z calculado 733.5, encontrado 734.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 268: Compuesto 337

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-hidroxi-2-((pirimidin-2-il-metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-

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

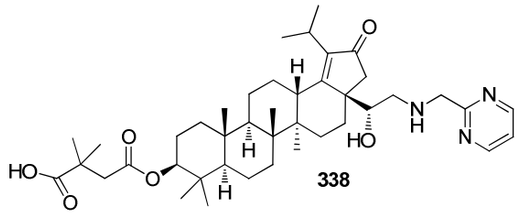


337

LC/MS: m/z calculado 705.5, encontrado 706.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 269: Compuesto 338

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-((pirimidin-2-il-metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

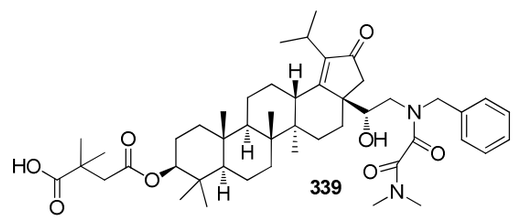


338

LC/MS: m/z calculado 705.5, encontrado 706.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 270: Compuesto 339

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(N-bencil-2-(dimetil-amino)-2-oxoacetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



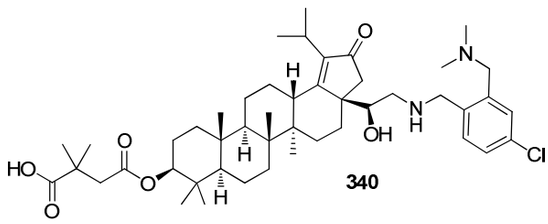
339

LC/MS: m/z calculado 802.5, encontrado 803.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 271: Compuesto 340

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((4-cloro-2-((dimetil-amino)-

metil)-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

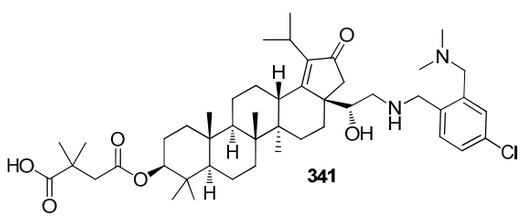


340

LC/MS: m/z calculado 794.5, encontrado 795.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 272: Compuesto 341

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-2-((dimetil-amino)-metil)-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

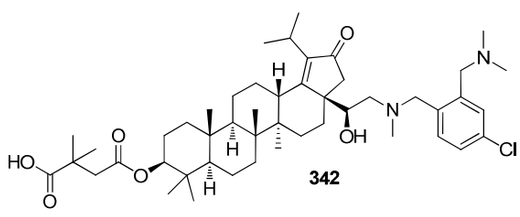


341

LC/MS: m/z calculado 794.5, encontrado 795.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 273: Compuesto 342

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((4-cloro-2-((dimetil-amino)-metil)-bencil)-(metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a, 8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

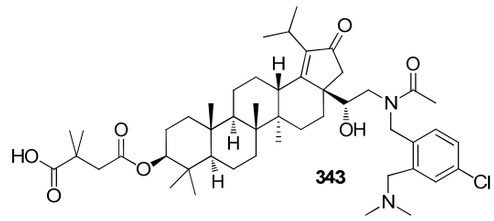


342

LC/MS: m/z calculado 808.5, encontrado 809.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 274: Compuesto 343

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(N-(4-cloro-2-((dimetil-amino)-metil)-bencil)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8, 9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

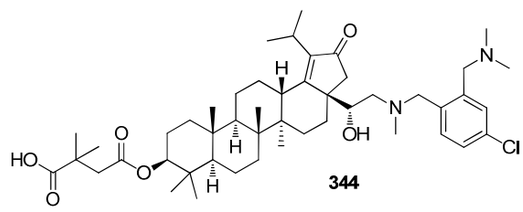


343

LC/MS: m/z calculado 836.5, encontrado 837.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 275: Compuesto 344

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-2-((dimetil-amino)-metil)-bencil)-(metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

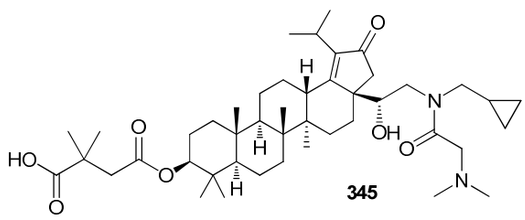


344

LC/MS: m/z calculado 808.5, encontrado 809.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 276: Compuesto 345

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(N-(ciclopropil-metil)-2-(dimetil-amino)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

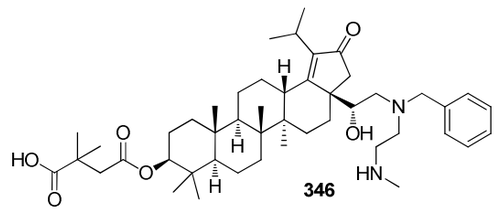


345

LC/MS: m/z calculado 752.5, encontrado 753.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 277: Compuesto 346

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(bencil-(2-(metil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

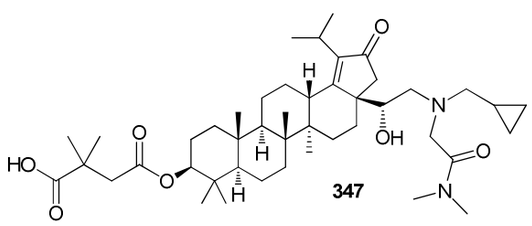


346

LC/MS: m/z calculado 760.5, encontrado 761.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 278: Compuesto 347

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((ciclopropil-metil)-(2-(dimetil-amino)-2-oxoetil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8, 9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

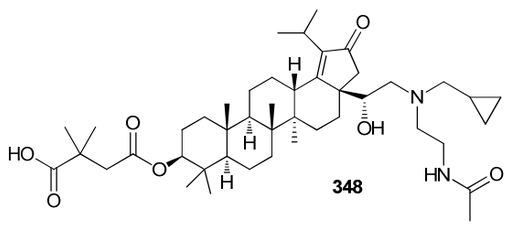


347

LC/MS: m/z calculado 752.5, encontrado 753.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 279: Compuesto 348

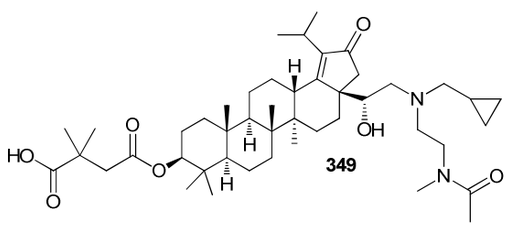
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-acetamidoetil)-(ciclopropil-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 752.5, encontrado 753.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 280: Compuesto 349

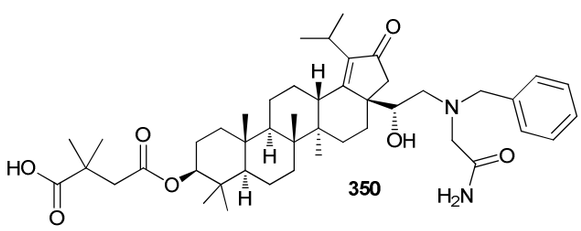
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((ciclopropil-metil)-(2-(N-metil-acetamido)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 766.5, encontrado 767.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 281: Compuesto 350

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-amino-2-oxoetil)-(bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

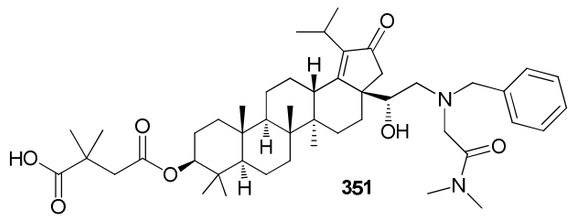


LC/MS: m/z calculado 760.5, encontrado 761.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 282: Compuesto 351

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(bencil-(2-(dimetil-amino)-2-

oxoetil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10, 11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

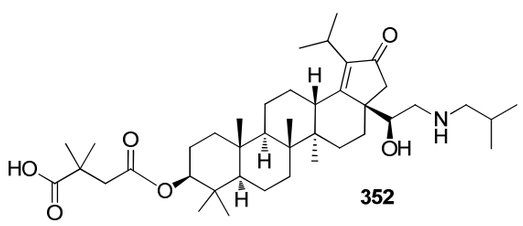


351

LC/MS: m/z calculado 788.5, encontrado 789.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 283: Compuesto 352

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-hidroxi-2-(isobutil-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

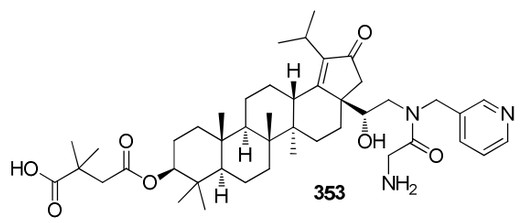


352

LC/MS: m/z calculado 669.5, encontrado 670.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 284: Compuesto 353

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(2-amino-N-(piridin-3-il-metil)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10, 11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

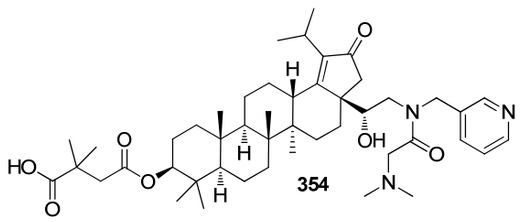


353

LC/MS: m/z calculado 761.5, encontrado 762.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 285: Compuesto 354

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(2-(dimetil-amino)-N-(piridin-3-il-metil)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a, 8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

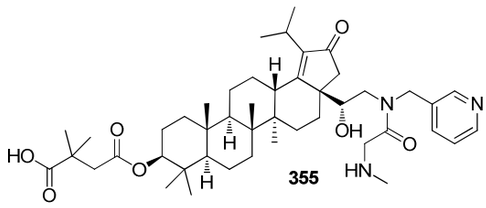


354

LC/MS: m/z calculado 789.5, encontrado 790.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 286: Compuesto 355

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-(2-(metil-amino)-N-(piridin-3-il-metil)-acetamido)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10, 11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

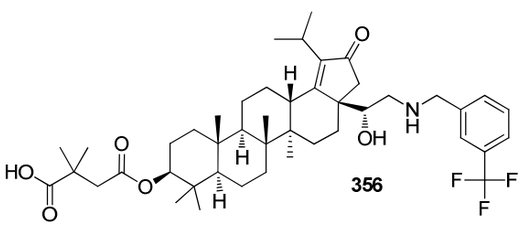


355

LC/MS: m/z calculado 775.5, encontrado 776.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 287: Compuesto 356

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-((3-(trifluoro-metil)-bencil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

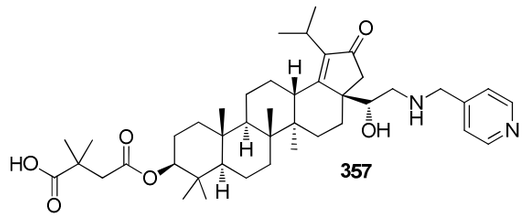


356

LC/MS: m/z calculado 771.5, encontrado 772.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 288: Compuesto 357

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-((piridin-4-il-metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

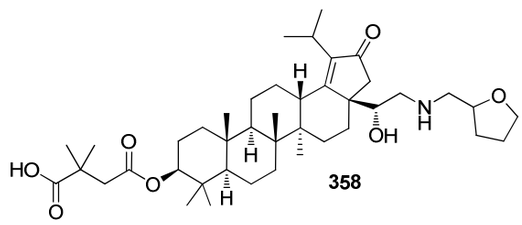


357

LC/MS: m/z calculado 704.5, encontrado 705.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 289: Compuesto 358

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((1R)-1-hidroxi-2-(((tetrahidrofuran-2-il)-metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

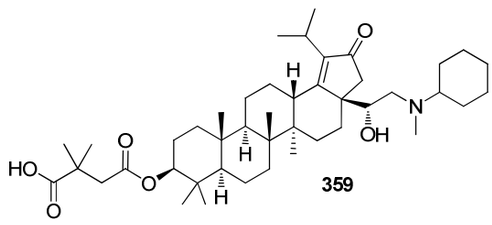


358

LC/MS: m/z calculado 697.5, encontrado 698.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 290: Compuesto 359

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(ciclohexil-(metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

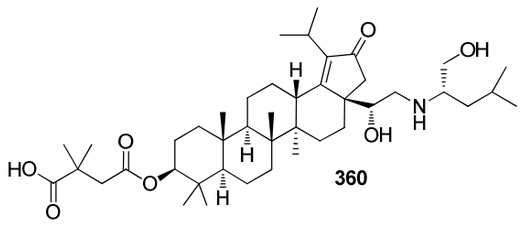


359

LC/MS: m/z calculado 709.5, encontrado 710.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 291: Compuesto 360

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-(((S)-1-hidroxi-4-metil-pentan-2-il)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

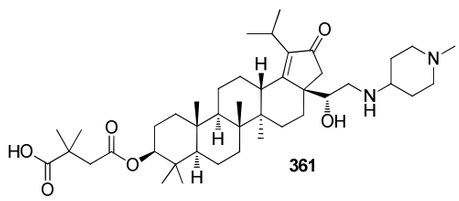


360

LC/MS: m/z calculado 713.5, encontrado 714.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 292: Compuesto 361

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-((1-metil-piperidin-4-il)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



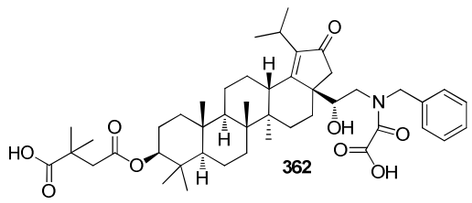
361

LC/MS: m/z calculado 710.5, encontrado 711.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 293: Compuesto 362

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(N-bencil-1-carboxiformamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-

crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

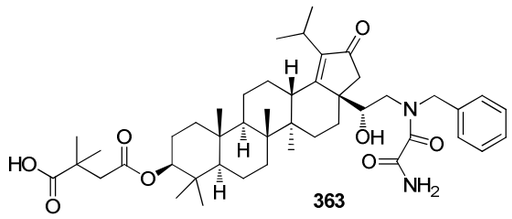


362

LC/MS: m/z calculado 775.5, encontrado 776.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 294: Compuesto 363

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(2-amino-N-bencil-2-oxoacetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10, 11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

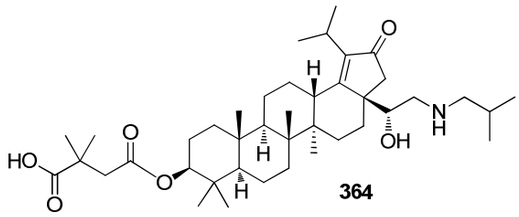


363

LC/MS: m/z calculado 774.5, encontrado 775.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 295: Compuesto 364

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-(isobutil-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



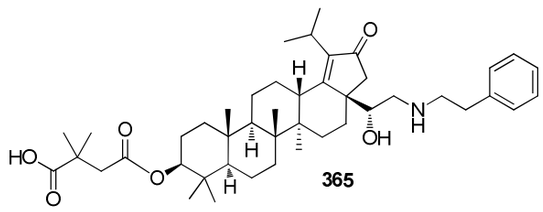
364

LC/MS: m/z calculado 669.5, encontrado 670.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 296: Compuesto 365

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-(fenetil-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-

crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

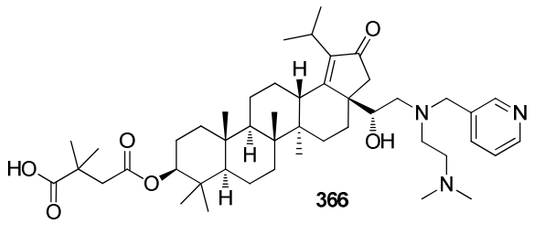


365

LC/MS: m/z calculado 717.5, encontrado 718.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 297: Compuesto 366

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-(dimetil-amino)-etil)-(piridin-3-il-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

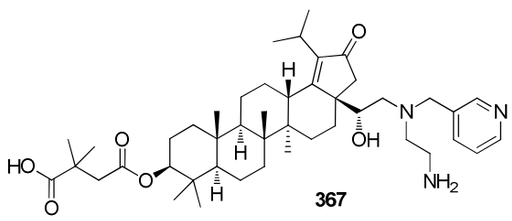


366

LC/MS: m/z calculado 775.5, encontrado 776.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 298: Compuesto 367

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-amino-etil)-(piridin-3-il-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10, 11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



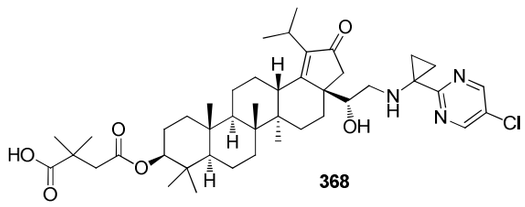
367

LC/MS: m/z calculado 747.5, encontrado 748.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 299: Compuesto 368

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((1-(5-cloro-pirimidin-2-il)-

ciclopropil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a, 5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

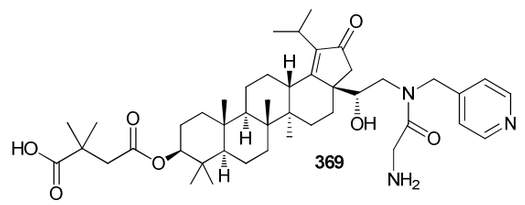


368

LC/MS: m/z calculado 765.5, encontrado 766.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 300: Compuesto 369

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(2-amino-N-(piridin-4-il-metil)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

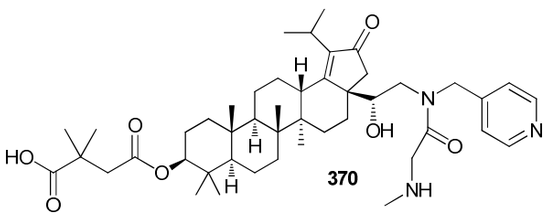


369

LC/MS: m/z calculado 761.5, encontrado 762.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 301: Compuesto 370

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-(2-(metil-amino)-N-(piridin-4-il-metil)-acetamido)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



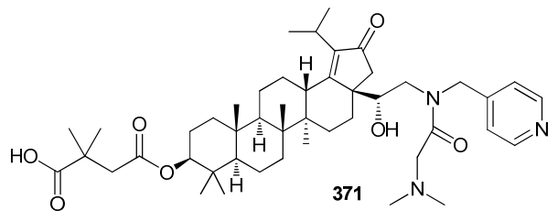
370

LC/MS: m/z calculado 775.5, encontrado 776.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 302: Compuesto 371

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(2-(dimetil-amino)-N-(piridin-

4-il-metil)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

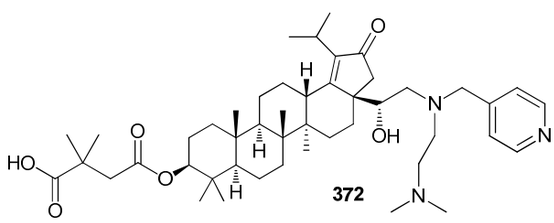


371

LC/MS: m/z calculado 789.5, encontrado 790.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 303: Compuesto 372

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-(dimetil-amino)-etil)-(piridin-4-il-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

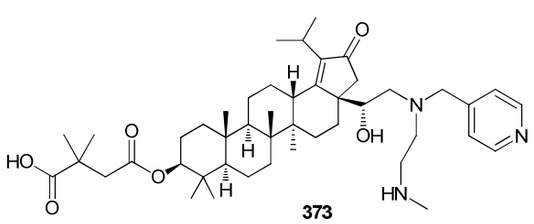


372

LC/MS: m/z calculado 775.5, encontrado 776.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 304: Compuesto 373

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-((2-(metil-amino)-etil)-(piridin-4-il-metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

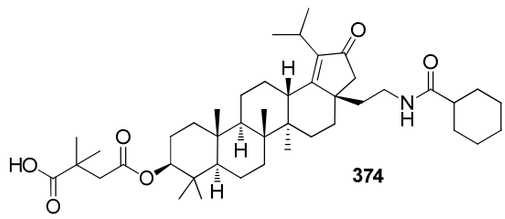


373

LC/MS: m/z calculado 761.5, encontrado 762.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 305: Compuesto 374

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(ciclohexan-carboxamido)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

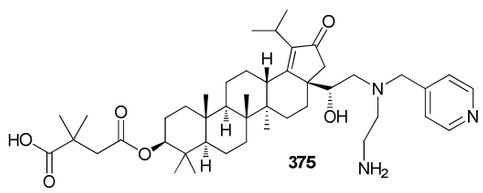


374

LC/MS: m/z calculado 707.5, encontrado 708.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 306: Compuesto 375

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-amino-etil)-(piridin-4-il-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10, 11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

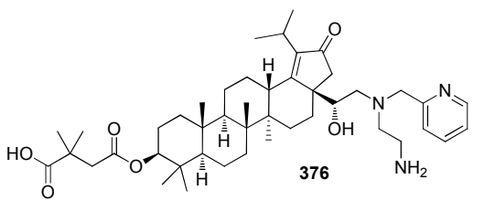


375

LC/MS: m/z calculado 747.5, encontrado 748.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 307: Compuesto 376

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-amino-etil)-(piridin-2-il-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

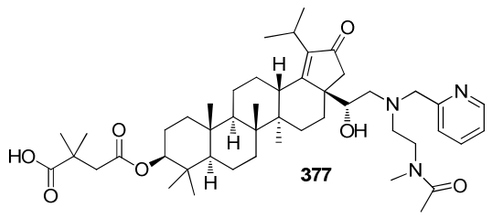


376

LC/MS: m/z calculado 747.5, encontrado 748.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 308: Compuesto 377

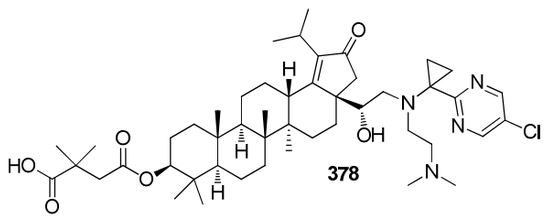
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-((2-(N-metil-acetamido)-etil)-(piridin-2-il-metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 803.5, encontrado 804.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 309: Compuesto 378

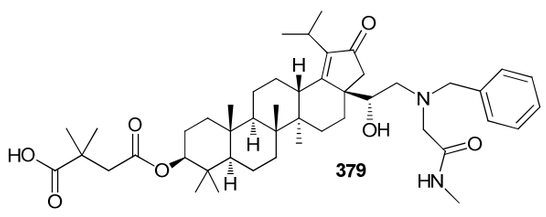
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((1-(5-cloro-pirimidin-2-il)-ciclopropil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 836.5, encontrado 837.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 310: Compuesto 379

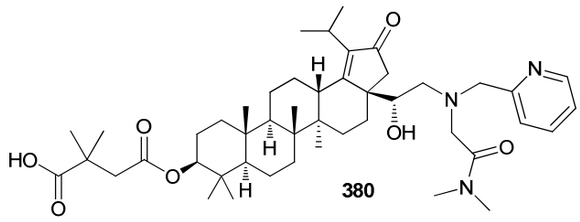
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(bencil-(2-(metil-amino)-2-oxoetil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 774.5, encontrado 775.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 311: Compuesto 380

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-(dimetil-amino)-2-oxoetil)-(piridin-2-il-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

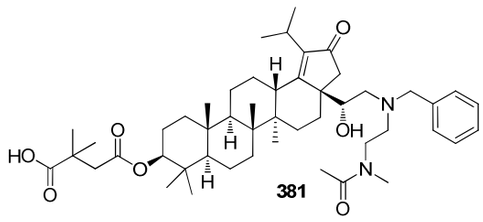


380

LC/MS: m/z calculado 789.5, encontrado 790.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 312: Compuesto 381

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(bencil-(2-(N-metil-acetamido)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

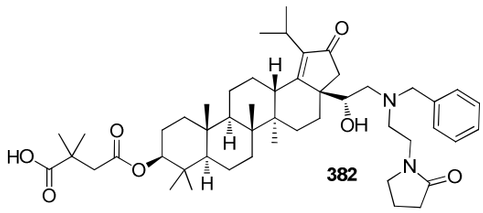


381

LC/MS: m/z calculado 802.5, encontrado 803.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 313: Compuesto 382

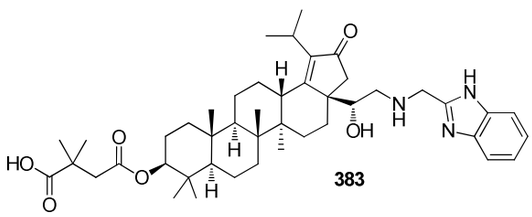
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(bencil-(2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10, 11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 814.5, encontrado 815.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 314: Compuesto 383

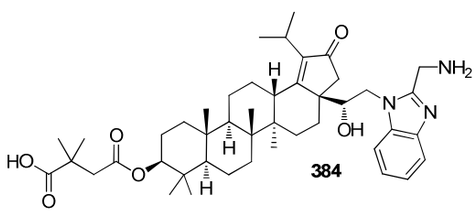
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(((1H-benzo-[d]-imidazol-2-il)-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 743.5, encontrado 744.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 315: Compuesto 384

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(2-(amino-metil)-1H-benzo-[d]-imidazol-1-il)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

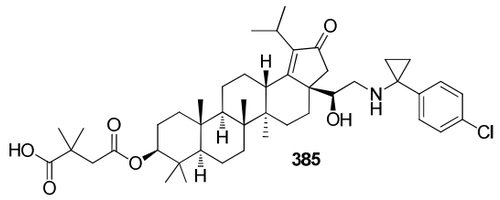


LC/MS: m/z calculado 743.5, encontrado 744.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 316: Compuesto 385

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8, 8,11a-pentametil-2-oxo-

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

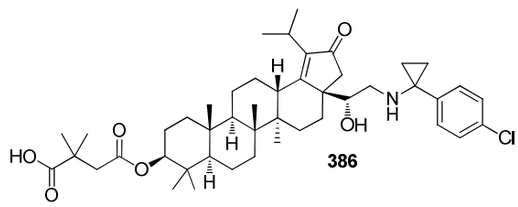


385

LC/MS: m/z calculado 763.5, encontrado 764.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 317: Compuesto 386

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

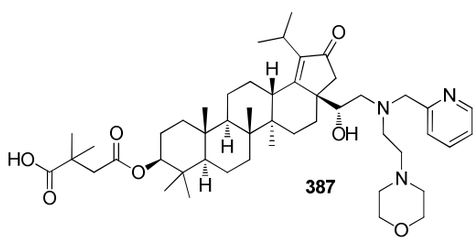


386

LC/MS: m/z calculado 763.5, encontrado 764.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 318: Compuesto 387

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-((2-morfolinoetil)-(piridin-2-il-metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



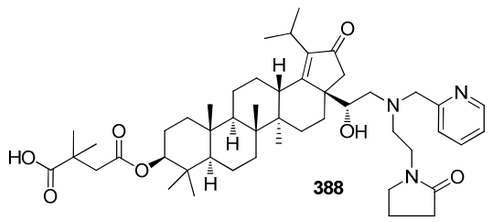
387

LC/MS: m/z calculado 817.6, encontrado 818.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 319: Compuesto 388

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-((2-(2-oxo-

pirrolidin-1-il)-etil)-(piridin-2-il-metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a, 8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

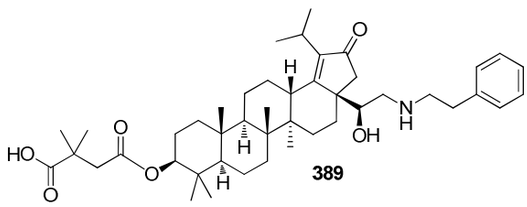


388

LC/MS: m/z calculado 815.5, encontrado 816.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 320: Compuesto 389

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-hidroxi-2-(fenetil-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

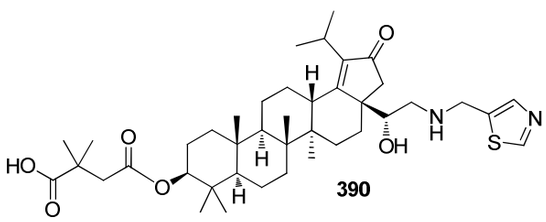


389

LC/MS: m/z calculado 717.5, encontrado 718.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 321: Compuesto 390

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-((tiazol-5-il-metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

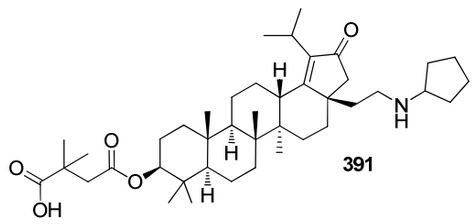


390

LC/MS: m/z calculado 710.4, encontrado 711.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 322: Compuesto 391

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(ciclopentil-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

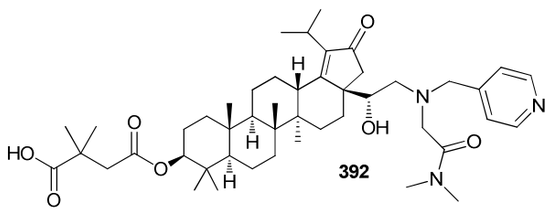


391

LC/MS: m/z calculado 665.5, encontrado 666.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 323: Compuesto 392

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-(dimetil-amino)-2-oxoetil)-(piridin-4-il-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a, 8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

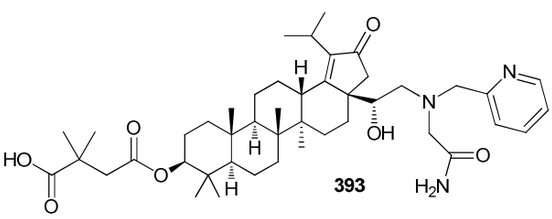


392

LC/MS: m/z calculado 789.5, encontrado 790.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 324: Compuesto 393

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-amino-2-oxoetil)-(piridin-2-il-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

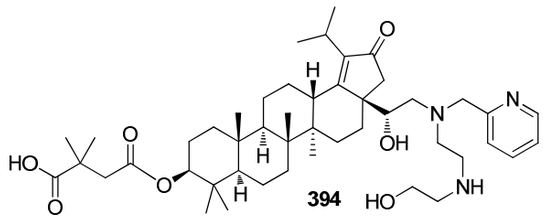


393

LC/MS: m/z calculado 761.5, encontrado 762.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 325: Compuesto 394

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-((2-((2-hidroxi-etil)-amino)-etil)-(piridin-2-il-metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a, 8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

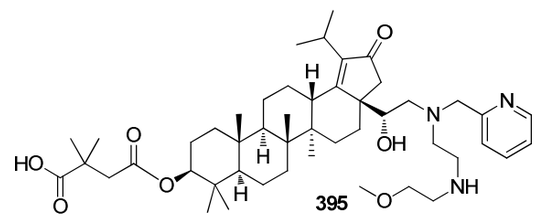


394

LC/MS: m/z calculado 791.5, encontrado 792.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 326: Compuesto 395

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-((2-((2-metoxi-etil)-amino)-etil)-(piridin-2-il-metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a, 8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

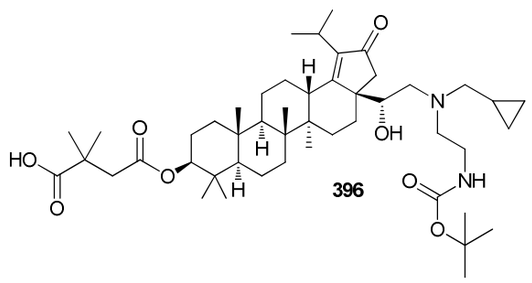


395

LC/MS: m/z calculado 805.6, encontrado 806.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 327: Compuesto 396

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-((terbutoxi-carbonil)-amino)-etil)-(ciclopropil-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6, 7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

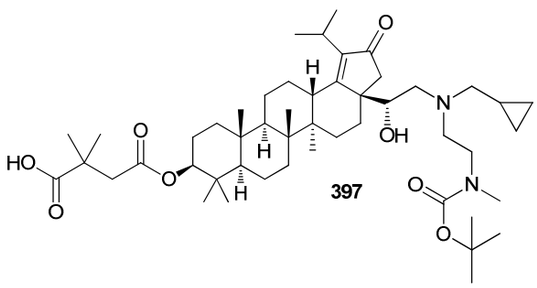


396

LC/MS: m/z calculado 810.6, encontrado 811.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 328: Compuesto 397

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-((terbutoxi-carbonil)-(metil)-amino)-etil)-(ciclopropil-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a, 5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

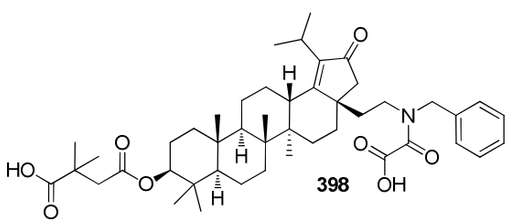


397

LC/MS: m/z calculado 824.6, encontrado 825.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 329: Compuesto 398

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(N-bencil-1-carboxiformamido)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

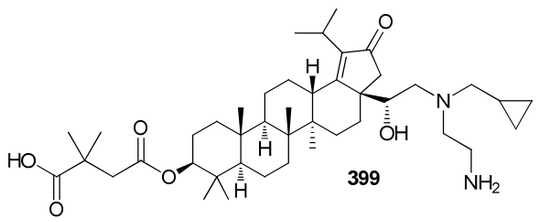


398

LC/MS: m/z calculado 759.5, encontrado 760.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 330: Compuesto 399

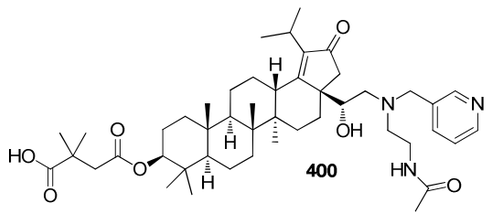
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-amino-etil)-(ciclopropil-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 710.5, encontrado 711.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 331: Compuesto 400

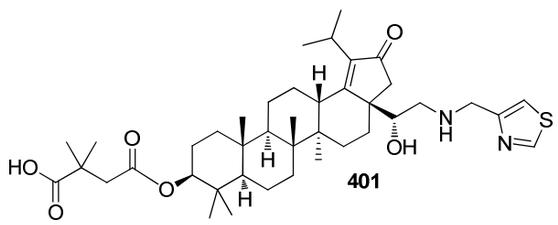
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-acetamidoetil)-(piridin-3-il-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a, 8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 789.5, encontrado 790.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 332: Compuesto 401

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-((tiazol-4-il-metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

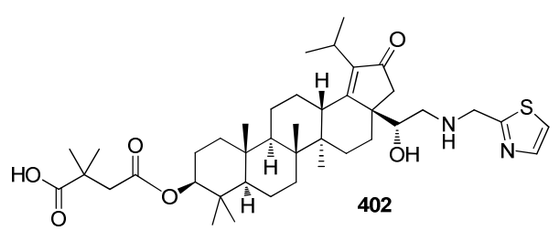


401

LC/MS: m/z calculado 710.4, encontrado 711.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 333: Compuesto 402

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-((tiazol-2-il-metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadeca-hidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

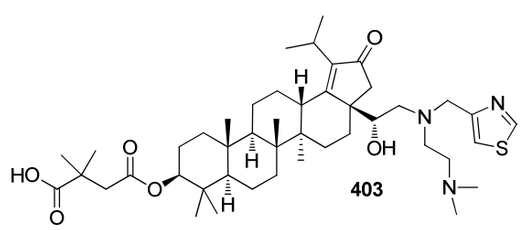


402

LC/MS: m/z calculado 710.4, encontrado 711.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 334: Compuesto 403

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-(dimetil-amino)-etil)-(tiazol-4-il-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



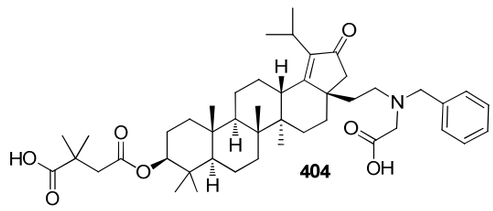
403

LC/MS: m/z calculado 781.5, encontrado 782.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 335: Compuesto 404

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(bencil-(carboxi-metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadeca-hidro-2H-ciclopenta-[a]-

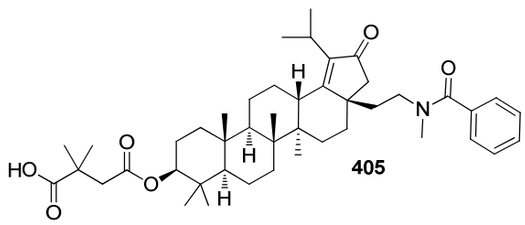
crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 745.5, encontrado 746.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 336: Compuesto 405

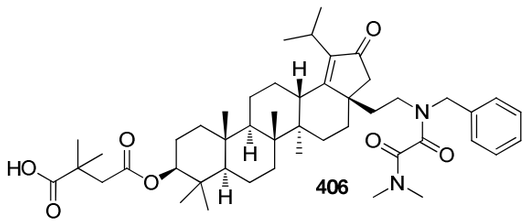
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-(N-metil-benzamido)-etil)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 715.5, encontrado 716.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 337: Compuesto 406

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(N-bencil-2-(dimetil-amino)-2-oxoacetamido)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

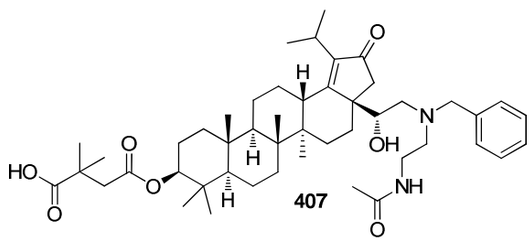


LC/MS: m/z calculado 786.5, encontrado 787.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 338: Compuesto 407

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-acetamidoetil)-(bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10, 11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-

crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

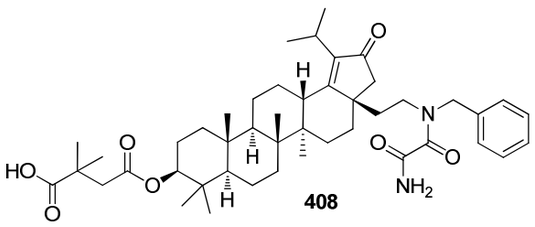


407

LC/MS: m/z calculado 788.5, encontrado 789.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 339: Compuesto 408

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(2-amino-N-bencil-2-oxoacetamido)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

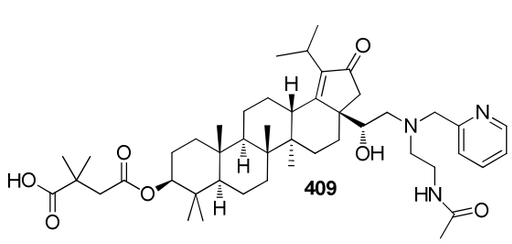


408

LC/MS: m/z calculado 758.5, encontrado 759.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 340: Compuesto 409

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-acetamidoetil)-(piridin-2-il-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

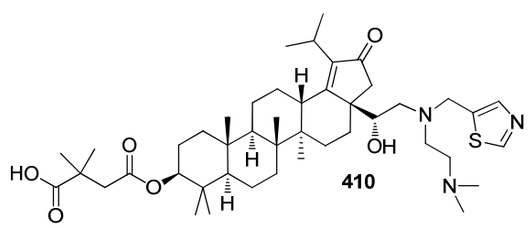


409

LC/MS: m/z calculado 789.5, encontrado 790.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 341: Compuesto 410

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-(dimetil-amino)-etil)-(tiazol-5-il-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a, 8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

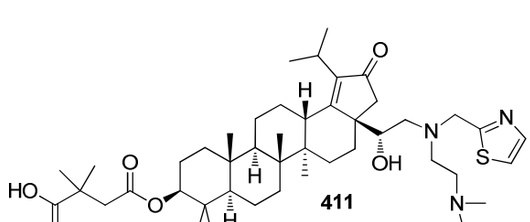


410

LC/MS: m/z calculado 781.5, encontrado 782.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 342: Compuesto 411

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-(dimetil-amino)-etil)-(tiazol-2-il-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a, 8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

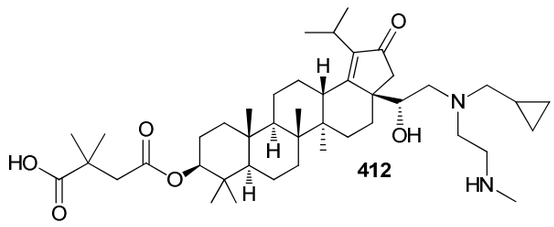


411

LC/MS: m/z calculado 781.5, encontrado 782.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 343: Compuesto 412

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((ciclopropil-metil)-(2-(metil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

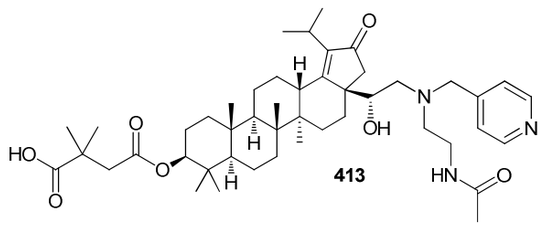


412

LC/MS: m/z calculado 724.5, encontrado 725.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 344: Compuesto 413

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-acetamidoetil)-(piridin-4-il-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10, 11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

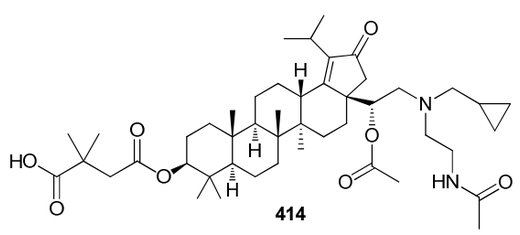


413

LC/MS: m/z calculado 789.5, encontrado 790.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 345: Compuesto 414

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-acetamidoetil)-(ciclopropil-metil)-amino)-1-acetoxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10, 11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

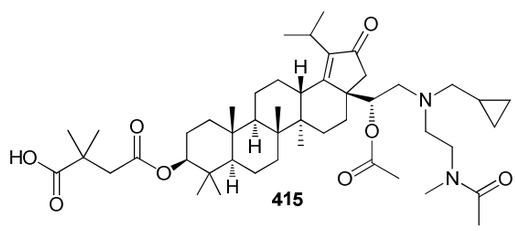


414

LC/MS: m/z calculado 794.5, encontrado 795.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 346: Compuesto 415

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-acetoxi-2-((ciclopropil-metil)-(2-(N-metil-acetamido)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

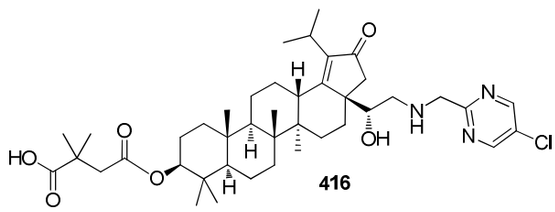


415

LC/MS: m/z calculado 808.6, encontrado 809.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 347: Compuesto 416

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(((5-cloro-pirimidin-2-il)-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

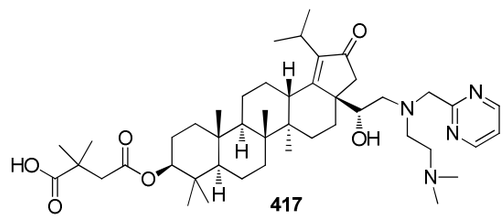


416

LC/MS: m/z calculado 739.4, encontrado 740.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 348: Compuesto 417

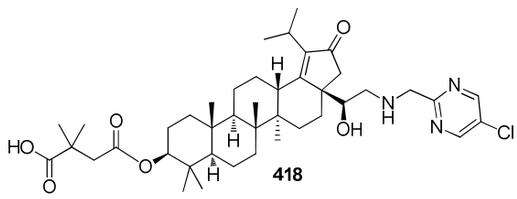
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-(dimetil-amino)-etil)-(pirimidin-2-il-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 776.5, encontrado 777.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 349: Compuesto 418

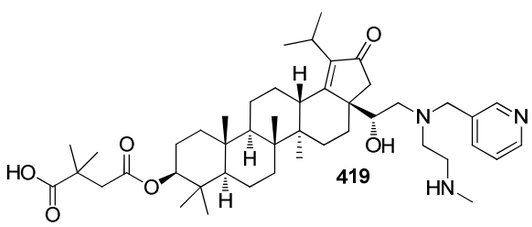
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(((5-cloro-pirimidin-2-il)-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8, 8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12, 13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 739.4, encontrado 740.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 350: Compuesto 419

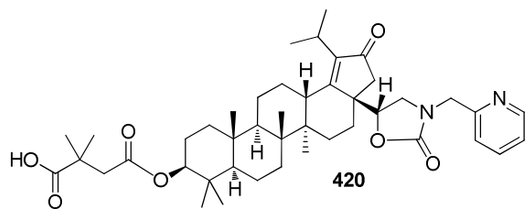
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-((2-(metil-amino)-etil)-(piridin-3-il-metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10, 11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 761.5, encontrado 762.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 351: Compuesto 420

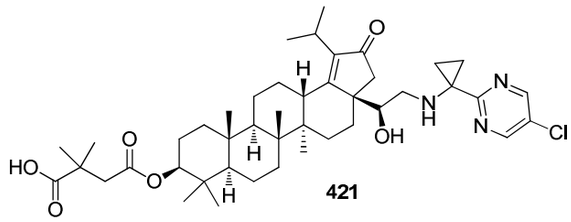
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-((R)-2-oxo-3-(piridin-2-il-metil)oxazolidin-5-il)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12, 13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 730.5, encontrado 731.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 352: Compuesto 421

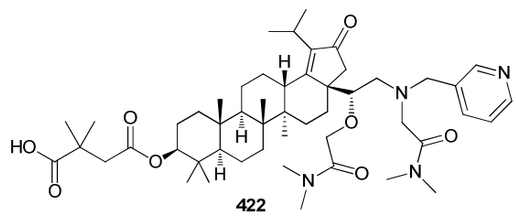
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((1-(5-cloro-pirimidin-2-il)-ciclopropil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 765.4, encontrado 766.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 353: Compuesto 422

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2,11-dimetil-3,10-dioxo-5-(piridin-3-il-metil)-8-oxa-2,5,11-triazadodecan-7-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6, 7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

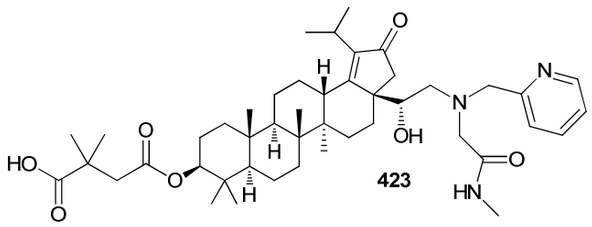


LC/MS: m/z calculado 874.6, encontrado 875.6 $(M + 1)^+$

Ejemplo 354: Compuesto 423

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-((2-(metil-amino)-2-oxoetil)-(piridin-2-il-metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6, 7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-

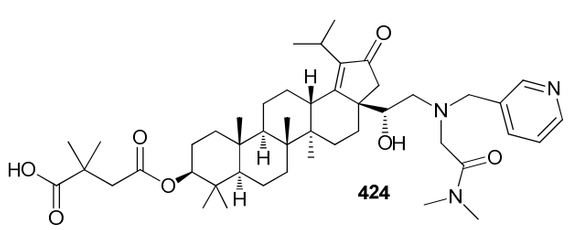
crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 775.5, encontrado 776.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 355: Compuesto 424

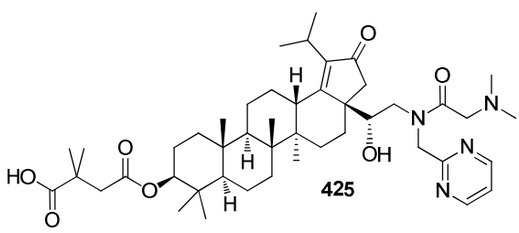
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-(dimetil-amino)-2-oxoetil)-(piridin-3-il-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6, 7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 789.5, encontrado 790.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 356: Compuesto 425

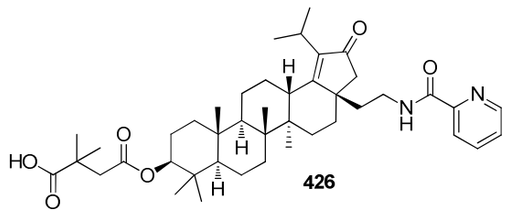
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(2-(dimetil-amino)-N-(pirimidin-2-il-metil)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 790.5, encontrado 791.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 357: Compuesto 426

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-(2-(picolinamido)-etil)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

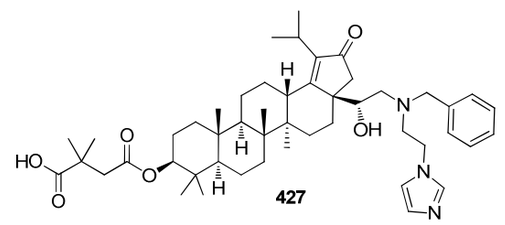


426

LC/MS: m/z calculado 702.5, encontrado 703.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 358: Compuesto 427

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-(1H-imidazol-1-il)-etil)-(bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

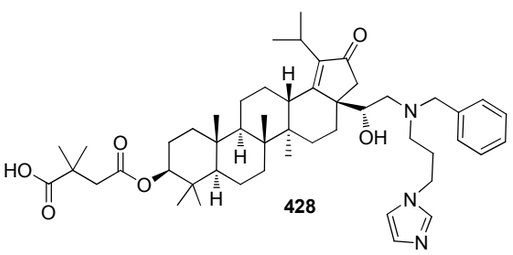


427

LC/MS: m/z calculado 797.5, encontrado 798.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 359: Compuesto 428

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((3-(1H-imidazol-1-il)-propil)-(bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

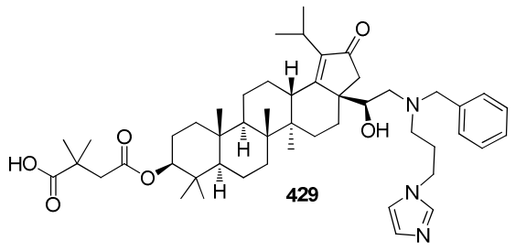


428

LC/MS: m/z calculado 811.5, encontrado 812.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 360: Compuesto 429

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((3-(1H-imidazol-1-il)-propil)-(bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

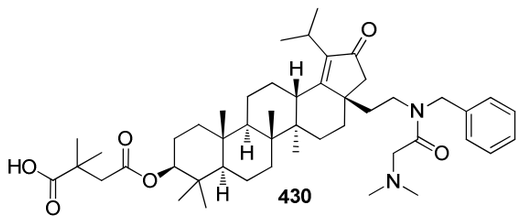


429

LC/MS: m/z calculado 811.5, encontrado 812.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 361: Compuesto 430

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(N-bencil-2-(dimetil-amino)-acetamido)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

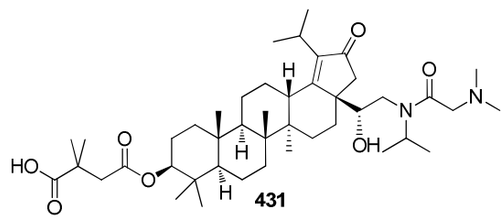


430

LC/MS: m/z calculado 772.5, encontrado 773.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 362: Compuesto 431

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(2-(dimetil-amino)-N-isopropilacetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

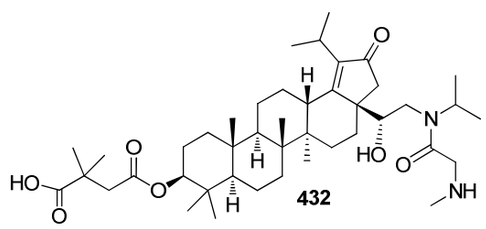


431

LC/MS: m/z calculado 740.5, encontrado 741.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 363: Compuesto 432

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-(N-isopropil-2-(metil-amino)-acetamido)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

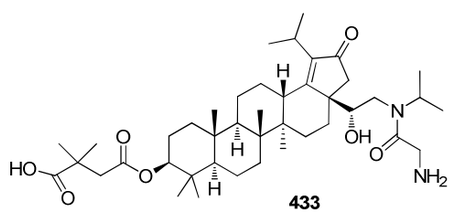


432

LC/MS: m/z calculado 726.5, encontrado 727.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 364: Compuesto 433

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(2-amino-N-isopropilacetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



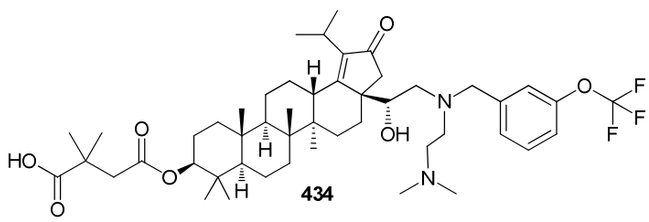
433

LC/MS: m/z calculado 712.5, encontrado 713.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 365: Compuesto 434

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-(dimetil-amino)-etil)-(3-(trifluoro-metoxi)-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-

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

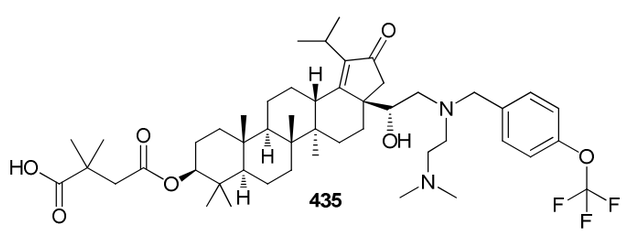


434

LC/MS: m/z calculado 858.5, encontrado 859.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 366: Compuesto 435

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-(dimetil-amino)-etil)-(4-(trifluoro-metoxi)-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b, 6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

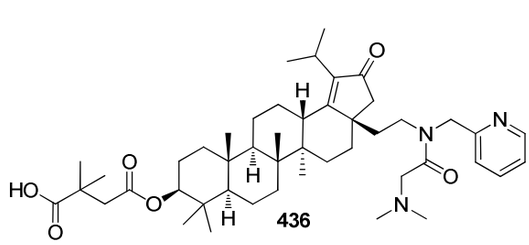


435

LC/MS: m/z calculado 858.5, encontrado 859.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 367: Compuesto 436

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(2-(dimetil-amino)-N-(piridin-2-il-metil)-acetamido)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10, 11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

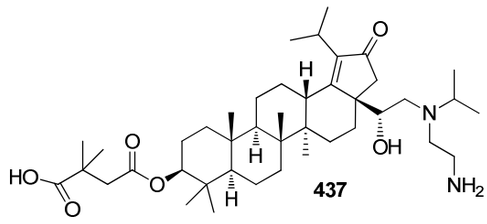


436

LC/MS: m/z calculado 773.5, encontrado 774.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 368: Compuesto 437

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-amino-etil)-(isopropil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8, 11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13, 13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

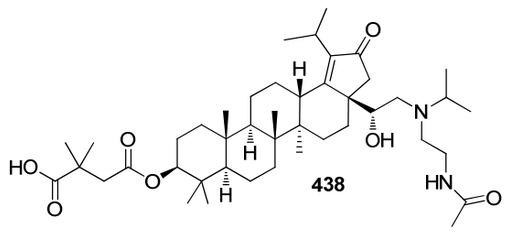


437

LC/MS: m/z calculado 698.5, encontrado 699.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 369: Compuesto 438

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-acetamidoetil)-(isopropil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



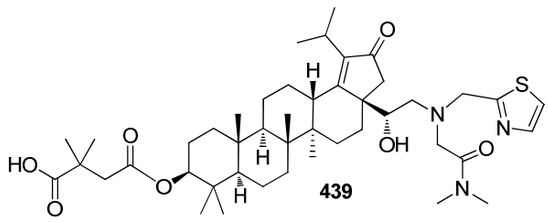
438

LC/MS: m/z calculado 740.5, encontrado 741.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 370: Compuesto 439

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-(dimetil-amino)-2-oxoetil)-(tiazol-2-il-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-

crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

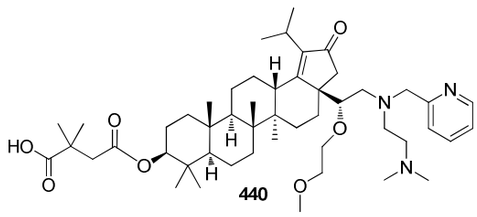


439

LC/MS: m/z calculado 795.5, encontrado 796.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 371: Compuesto 440

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((R)-2-metil-5-(piridin-2-il-metil)-8,11-dioxa-2,5-diazadodecan-7-il)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7, 7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

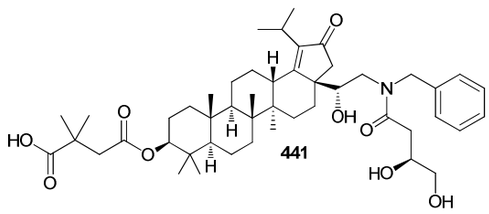


440

LC/MS: m/z calculado 833.6, encontrado 834.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 372: Compuesto 441

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((S)-N-bencil-3,4-dihidroxi-butanamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



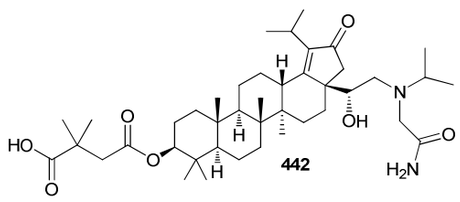
441

LC/MS: m/z calculado 805.5, encontrado 806.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 373: Compuesto 442

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-amino-2-oxoetil)-

(isopropil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

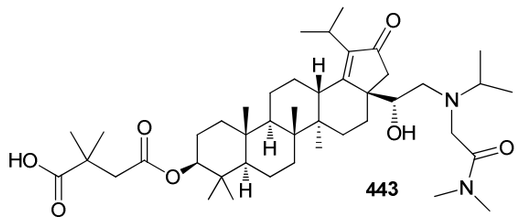


442

LC/MS: m/z calculado 712.5, encontrado 713.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 374: Compuesto 443

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-(dimetil-amino)-2-oxoetil)-(isopropil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

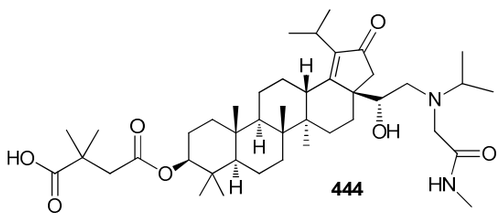


443

LC/MS: m/z calculado 740.5, encontrado 741.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 375: Compuesto 444

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-(isopropil-(2-(metil-amino)-2-oxoetil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



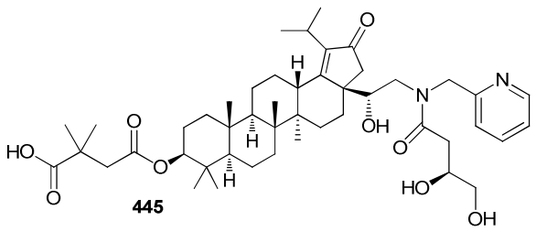
444

LC/MS: m/z calculado 726.5, encontrado 727.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 376: Compuesto 445

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((S)-3,4-dihidroxi-N-(piridin-

2-il-metil)-butanamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10, 11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

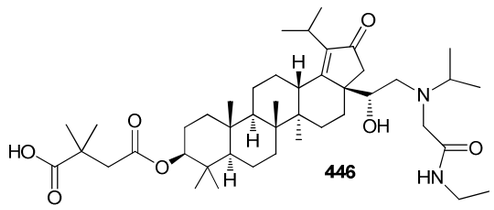


445

LC/MS: m/z calculado 806.5, encontrado 807.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 377: Compuesto 446

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-(etil-amino)-2-oxoetil)-(isopropil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

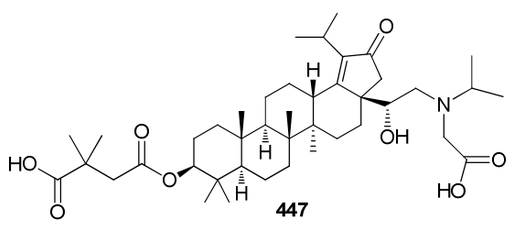


446

LC/MS: m/z calculado 740.5, encontrado 741.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 378: Compuesto 447

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((carboxi-metil)-(isopropil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

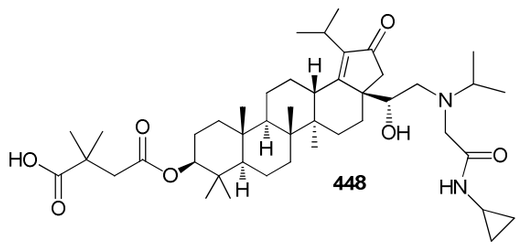


447

LC/MS: m/z calculado 713.5, encontrado 714.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 379: Compuesto 448

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-(ciclopropil-amino)-2-oxoetil)-(isopropil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

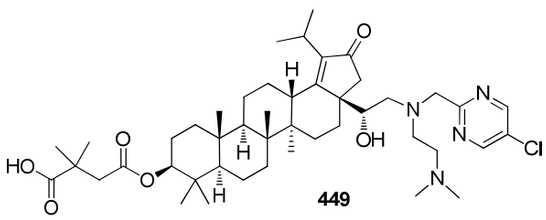


448

LC/MS: m/z calculado 752.5, encontrado 753.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 380: Compuesto 449

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(((5-cloro-pirimidin-2-il)-metil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

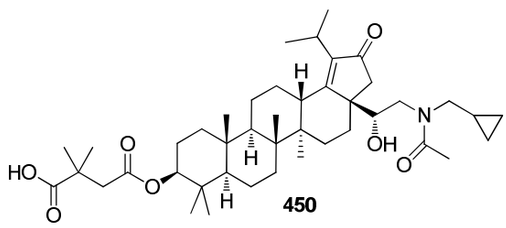


449

LC/MS: m/z calculado 810.5, encontrado 811.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 381: Compuesto 450

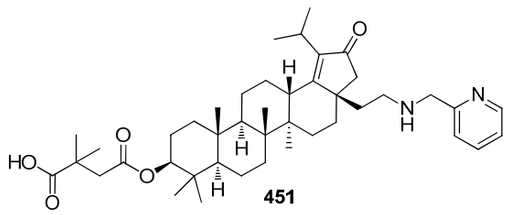
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(N-(ciclopropil-metil)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 709.5, encontrado 710.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 382: Compuesto 451

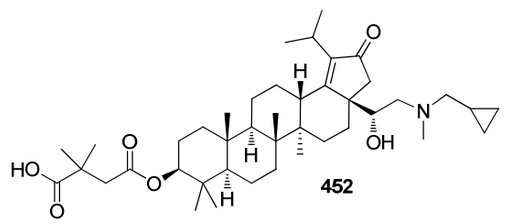
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-(2-((piridin-2-il-metil)-amino)-etil)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 688.5, encontrado 689.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 383: Compuesto 452

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((ciclopropil-metil)-(metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

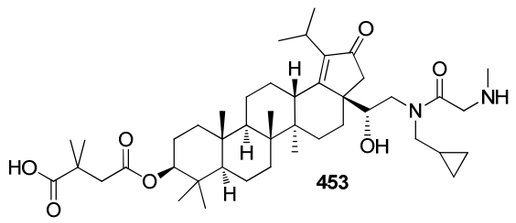


LC/MS: m/z calculado 681.5, encontrado 682.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 384: Compuesto 453

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(N-(ciclopropil-metil)-2-(metil-amino)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-

crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

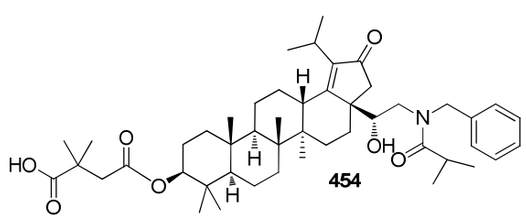


453

LC/MS: m/z calculado 738.5, encontrado 739.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 385: Compuesto 454

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(N-bencil-isobutiramido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

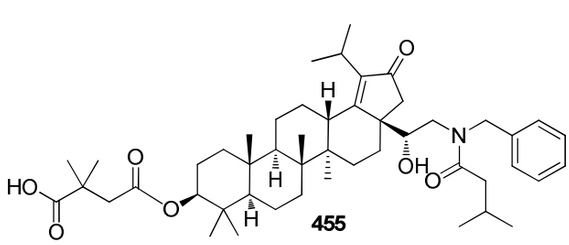


454

LC/MS: m/z calculado 773.5, encontrado 774.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 386: Compuesto 455

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(N-bencil-3-metil-butanamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



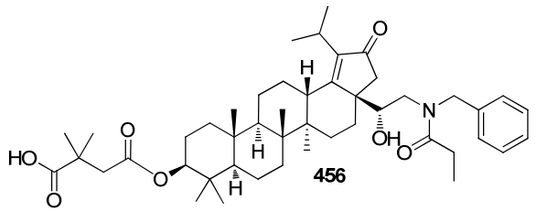
455

LC/MS: m/z calculado 787.5, encontrado 788.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 387: Compuesto 456

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(N-bencil-propionamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-

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

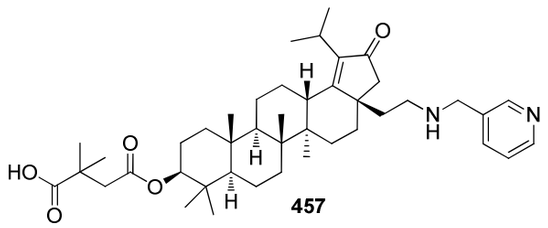


456

LC/MS: m/z calculado 759.5, encontrado 760.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 388: Compuesto 457

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-(2-((piridin-3-il-metil)-amino)-etil)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

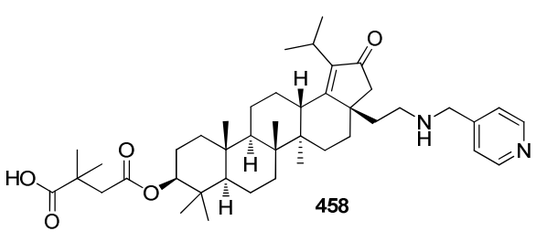


457

LC/MS: m/z calculado 688.5, encontrado 689.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 389: Compuesto 458

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-(2-((piridin-4-il-metil)-amino)-etil)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



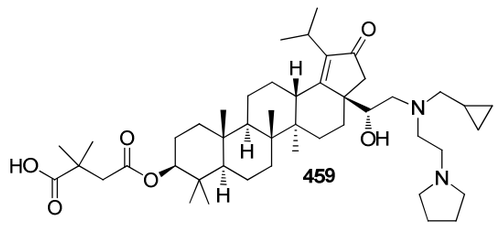
458

LC/MS: m/z calculado 688.5, encontrado 689.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 390: Compuesto 459

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((ciclopropil-metil)-(2-

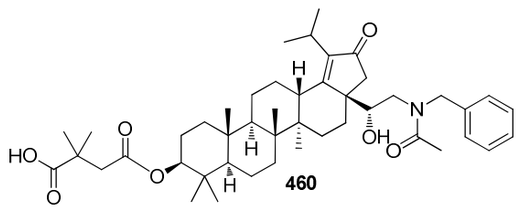
(pirrolidin-1-il)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a, 8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 764.6, encontrado 765.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 391: Compuesto 460

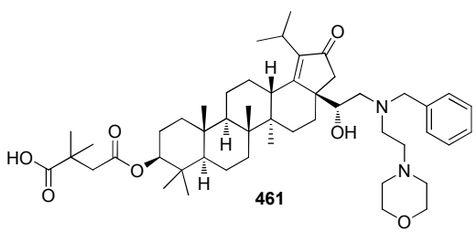
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(N-bencilacetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octade-cahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 745.5, encontrado 746.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 392: Compuesto 461

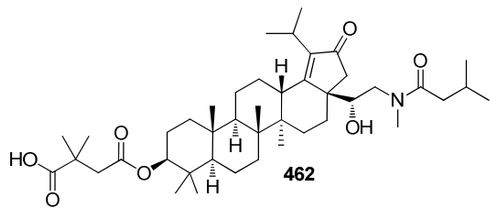
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(bencil-(2-morfolinoetil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 816.6, encontrado 817.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 393: Compuesto 462

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(N,3-dimetil-butanamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

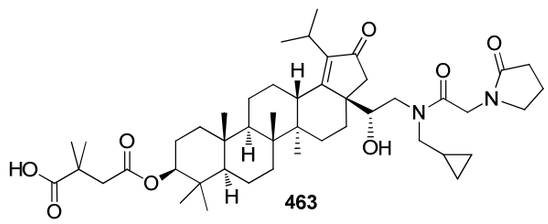


462

LC/MS: m/z calculado 711.5, encontrado 712.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 394: Compuesto 463

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(N-(ciclopropil-metil)-2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

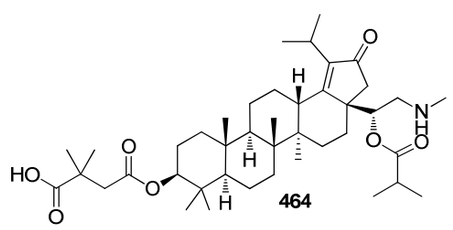


463

LC/MS: m/z calculado 792.5, encontrado 793.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 395: Compuesto 464

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-(isobutiriloxi)-2-(metil-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

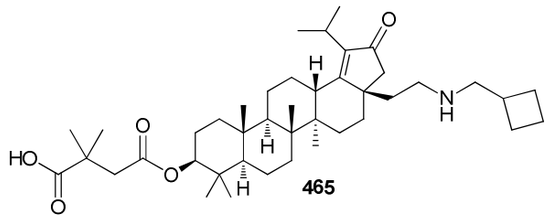


464

LC/MS: m/z calculado 697.5, encontrado 698.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 396: Compuesto 465

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((ciclobutil-metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

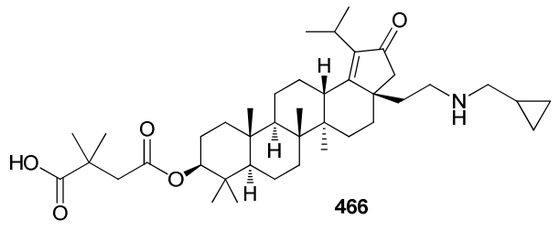


465

LC/MS: m/z calculado 665.5, encontrado 666.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 397: Compuesto 466

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((ciclo-propil-metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

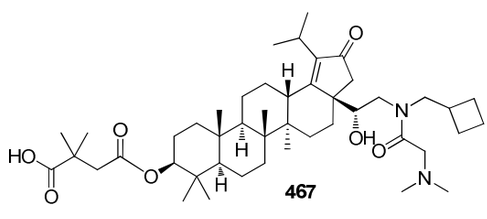


466

LC/MS: m/z calculado 651.5, encontrado 652.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 398: Compuesto 467

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(N-(ciclobutil-metil)-2-(dimetil-amino)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

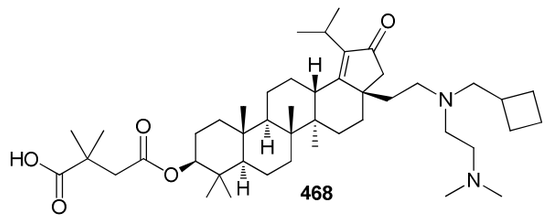


467

LC/MS: m/z calculado 766.5, encontrado 767.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 399: Compuesto 468

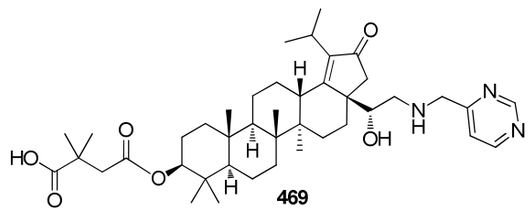
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((ciclobutil-metil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 736.6, encontrado 737.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 400: Compuesto 469

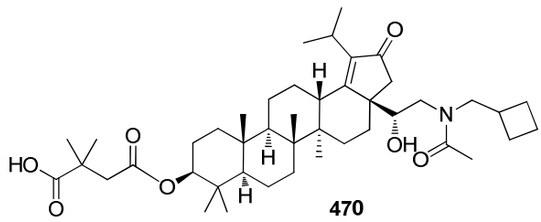
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-((pirimidin-4-il-metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 705.5, encontrado 706.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 401: Compuesto 470

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(N-(ciclobutil-metil)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

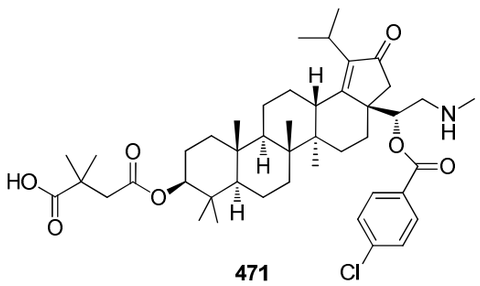


470

LC/MS: m/z calculado 723.5, encontrado 724.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 402: Compuesto 471

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-((4-cloro-benzoil)-oxi)-2-(metil-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

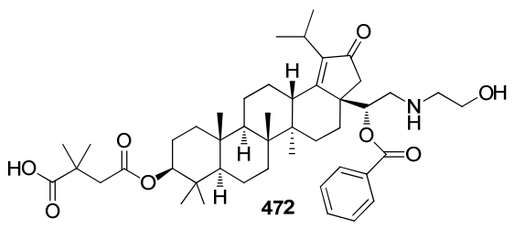


471

LC/MS: m/z calculado 765.4, encontrado 766.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 403: Compuesto 472

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-(benzoiloxi)-2-((2-hidroxi-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

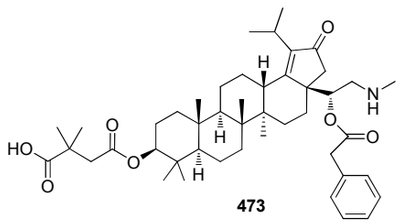


472

LC/MS: m/z calculado 761.5, encontrado 762.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 404: Compuesto 473

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((R)-2-(metil-amino)-1-(2-fenil-acetoxi)-etil)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

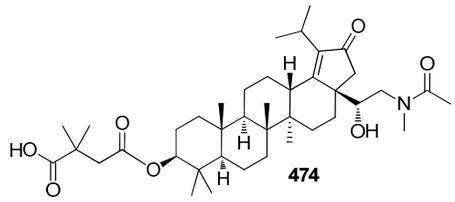


473

LC/MS: m/z calculado 745.5, encontrado 746.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 405: Compuesto 474

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-(N-metil-acetamido)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octade-cahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

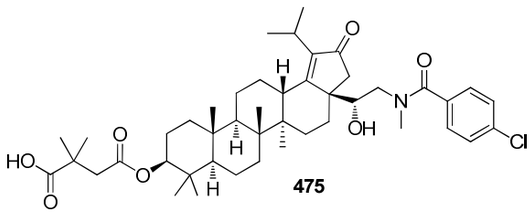


474

LC/MS: m/z calculado 669.5, encontrado 670.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 406: Compuesto 475

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(4-cloro-N-metil-benzamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

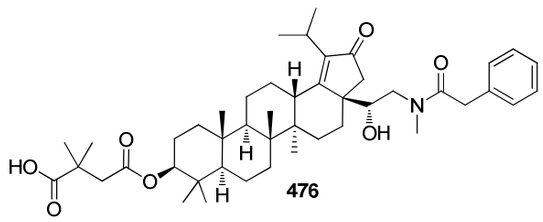


475

LC/MS: m/z calculado 765.4, encontrado 766.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 407: Compuesto 476

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-(N-metil-2-fenil-acetamido)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

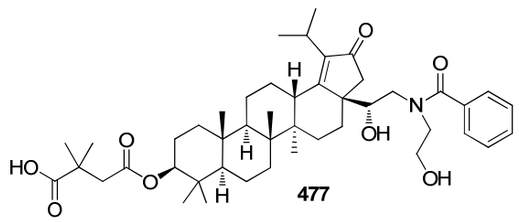


476

LC/MS: m/z calculado 745.5, encontrado 746.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 408: Compuesto 477

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-(N-(2-hidroxi-etil)-benzamido)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

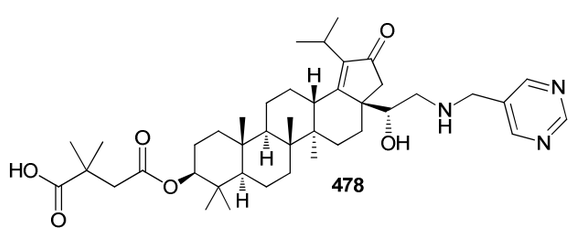


477

LC/MS: m/z calculado 761.5, encontrado 762.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 409: Compuesto 478

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-((pirimidin-5-il-metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

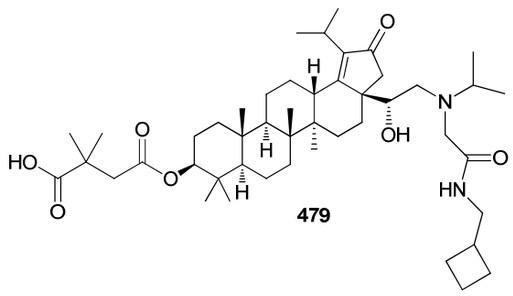


478

LC/MS: m/z calculado 705.5, encontrado 706.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 410: Compuesto 479

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-((ciclobutil-metil)-amino)-2-oxoetil)-(isopropil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

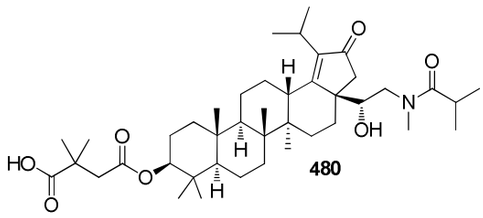


479

LC/MS: m/z calculado 780.6, encontrado 781.6 $(M + 1)^+$

Ejemplo 411: Compuesto 480

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-(N-metil-isobutiramido)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

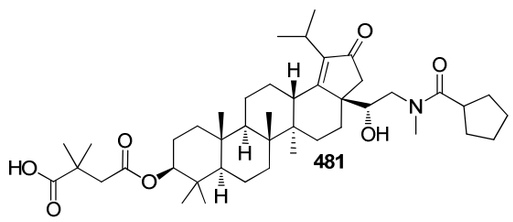


480

LC/MS: m/z calculado 697.5, encontrado 698.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 412: Compuesto 481

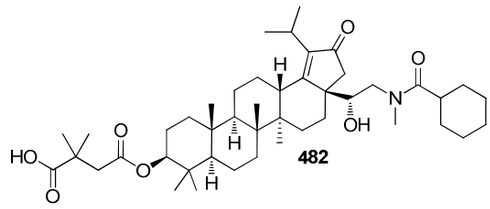
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-(N-metil-ciclopentan-carboxamido)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 723.5, encontrado 724.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 413: Compuesto 482

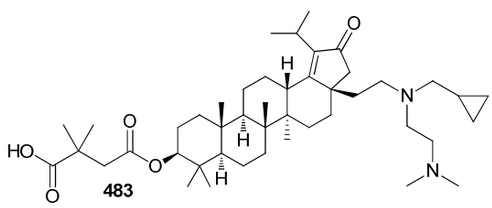
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-(N-metil-ciclohexan-carboxamido)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 737.5, encontrado 738.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 414: Compuesto 483

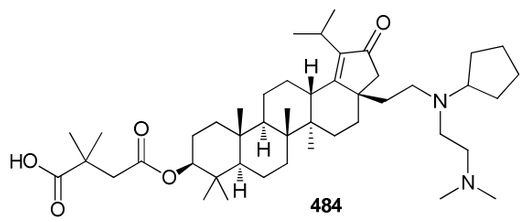
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((ciclopropil-metil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a, 5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 722.6, encontrado 723.6 $(M + 1)^+$

Ejemplo 415: Compuesto 484

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(ciclopentil-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8, 11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12, 13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

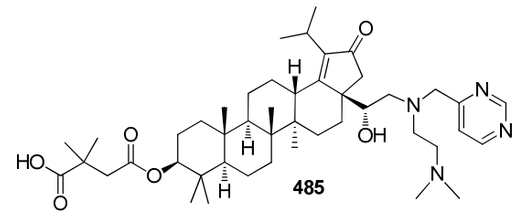


484

LC/MS: m/z calculado 736.6, encontrado 737.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 416: Compuesto 485

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-(dimetil-amino)-etil)-(pirimidin-4-il-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

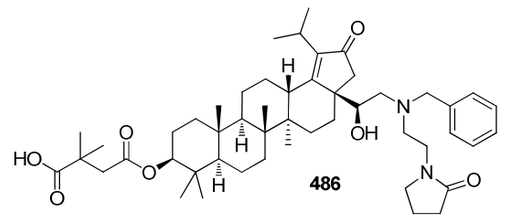


485

LC/MS: m/z calculado 776.5, encontrado 777.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 417: Compuesto 486

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(bencil-(2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



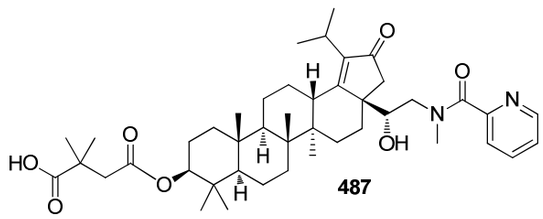
486

LC/MS: m/z calculado 814.5, encontrado 815.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 418: Compuesto 487

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-(N-metilpicolinamido)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadeca-hidro-2H-ciclopenta-[a]-

crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

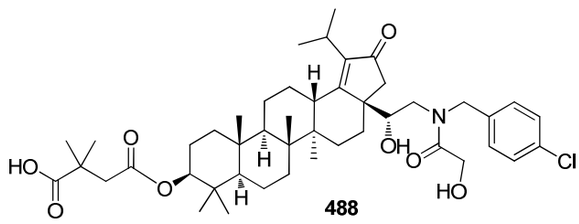


487

LC/MS: m/z calculado 732.5, encontrado 733.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 419: Compuesto 488

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(N-(4-cloro-bencil)-2-hidroxi-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

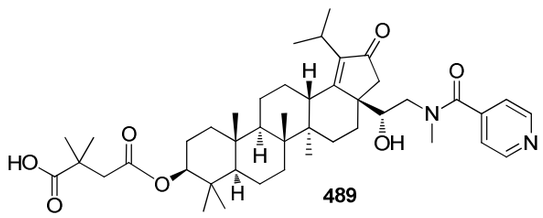


488

LC/MS: m/z calculado 795.4, encontrado 796.3 $(M + 1)^+$

Ejemplo 420: Compuesto 489

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-(N-metil-isonicotinamido)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadeca-hidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



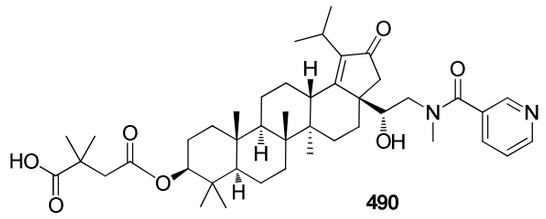
489

LC/MS: m/z calculado 732.5, encontrado 733.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 421: Compuesto 490

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-(N-metil-nicotinamido)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-

3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadeca-hidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

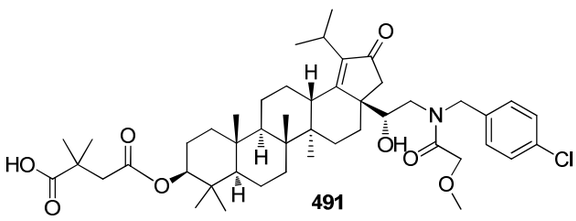


490

LC/MS: m/z calculado 732.5, encontrado 733.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 422: Compuesto 491

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(N-(4-cloro-bencil)-2-metoxi-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

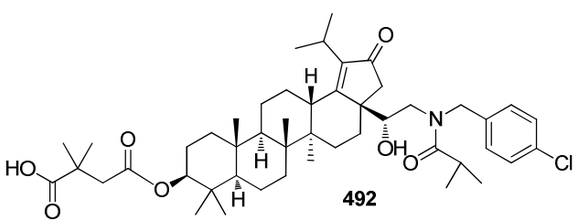


491

LC/MS: m/z calculado 809.5, encontrado 810.3 $(M + 1)^+$

Ejemplo 423: Compuesto 492

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(N-(4-cloro-bencil)-isobutiramido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



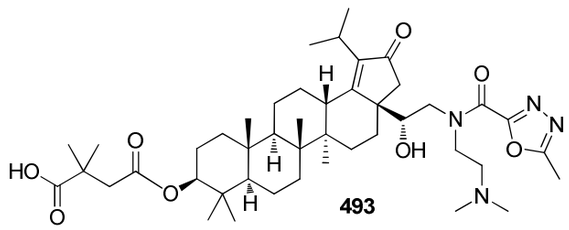
492

LC/MS: m/z calculado 807.5, encontrado 808.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 424: Compuesto 493

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(N-(2-(dimetil-amino)-etil)-5-

metil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

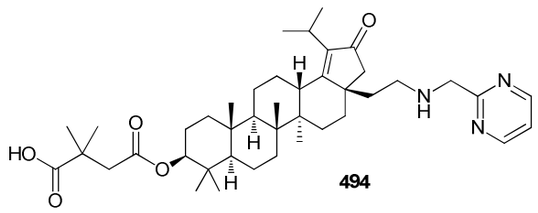


493

LC/MS: m/z calculado 794.5, encontrado 795.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 425: Compuesto 494

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-(2-((pirimidin-2-il-metil)-amino)-etil)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

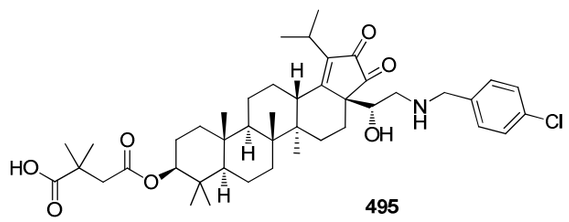


494

LC/MS: m/z calculado 689.5, encontrado 690.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 426: Compuesto 495

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3-dioxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

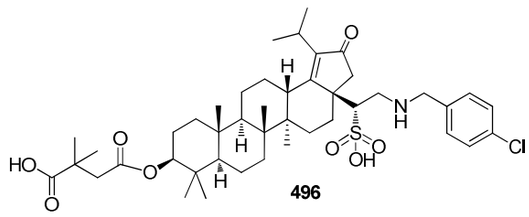


495

LC/MS: m/z calculado 751.4, encontrado 752.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 427: Compuesto 496

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-amino)-1-sulfoetil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

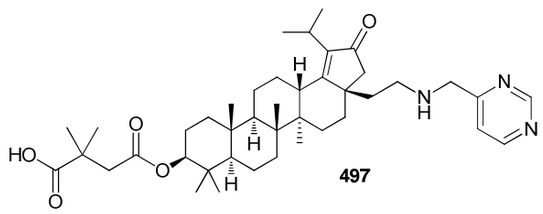


496

LC/MS: m/z calculado 801.4, encontrado 802.2 $(M + 1)^+$

Ejemplo 428: Compuesto 497

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-(2-((pirimidin-4-il-metil)-amino)-etil)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadeca-hidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

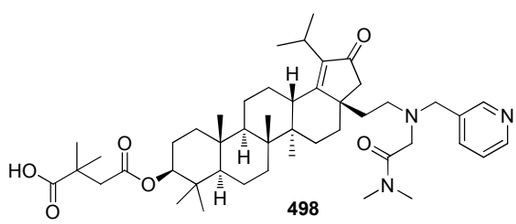


497

LC/MS: m/z calculado 689.5, encontrado 690.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 429: Compuesto 498

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((2-(dimetil-amino)-2-oxoetil)-(piridin-3-il-metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

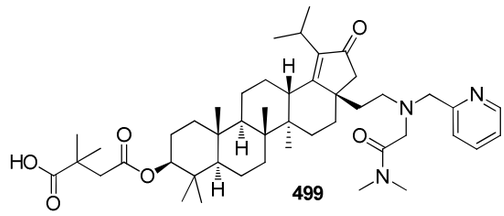


498

LC/MS: m/z calculado 773.5, encontrado 774.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 430: Compuesto 499

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((2-(dimetil-amino)-2-oxoetil)-(piridin-2-il-metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

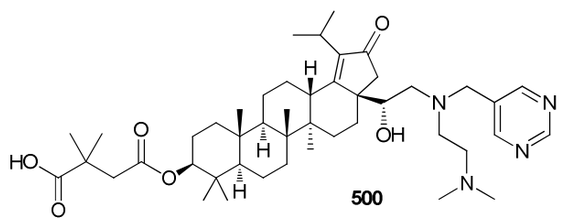


499

LC/MS: m/z calculado 773.5, encontrado 774.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 431: Compuesto 500

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-(dimetil-amino)-etil)-(pirimidin-5-il-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

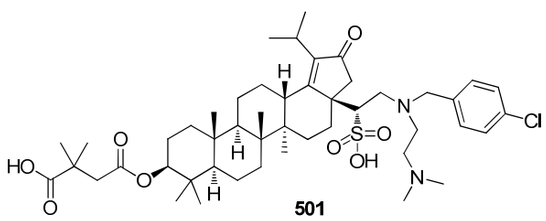


500

LC/MS: m/z calculado 776.5, encontrado 777.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 432: Compuesto 501

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-sulfoetil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10, 11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

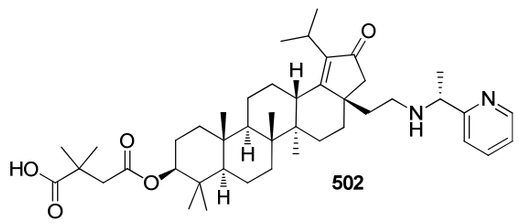


501

LC/MS: m/z calculado 872.5, encontrado 873.3 $(M + 1)^+$

Ejemplo 433: Compuesto 502

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-(2-(((R)-1-(piridin-2-il)-etil)-amino)-etil)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

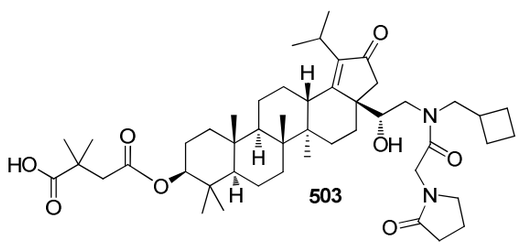


502

LC/MS: m/z calculado 702.5, encontrado 703.3 $(M + 1)^+$

Ejemplo 434: Compuesto 503

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(N-(ciclobutil-metil)-2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a, 8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

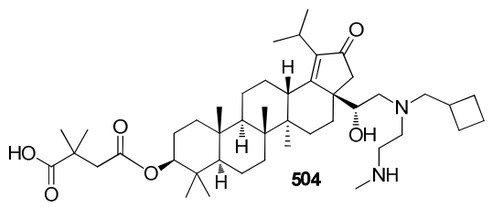


503

LC/MS: m/z calculado 806.5, encontrado 806.9 $(M + 1)^+$

Ejemplo 435: Compuesto 504

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((ciclobutil-metil)-(2-(metil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8, 9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

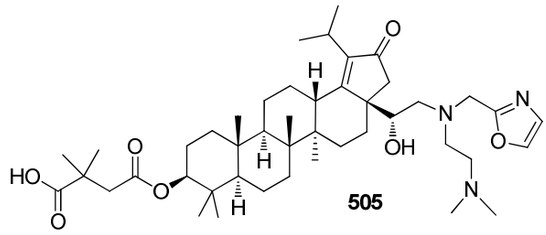


504

LC/MS: m/z calculado 738.5, encontrado 739.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 436: Compuesto 505

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-(dimetil-amino)-etil)-(oxazol-2-il-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a, 8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

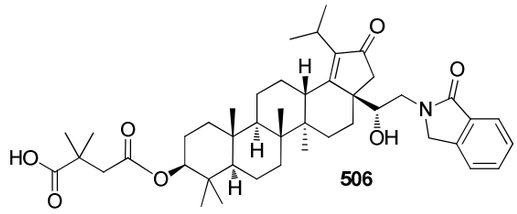


505

LC/MS: m/z calculado 765.5, encontrado 765.9 $(M + 1)^+$

Ejemplo 437: Compuesto 506

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-(1-oxoisoindolin-2-il)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadeca-hidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



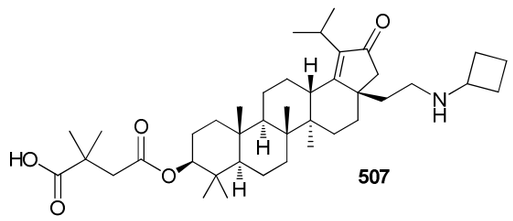
506

LC/MS: m/z calculado 729.5, encontrado 729.9 $(M + 1)^+$

Ejemplo 438: Compuesto 507

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(ciclobutil-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-

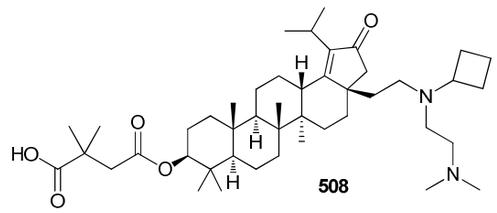
crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 651.5, encontrado 652.0 $(M + 1)^+$

Ejemplo 439: Compuesto 508

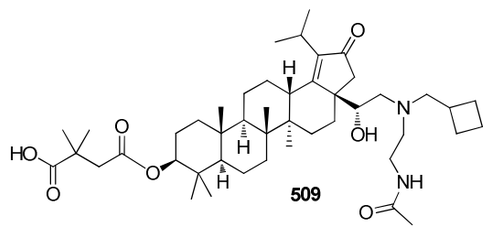
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(ciclobutil-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 722.6, encontrado 723.0 $(M + 1)^+$

Ejemplo 440: Compuesto 509

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-acetamidoetil)-(ciclobutil-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10, 11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

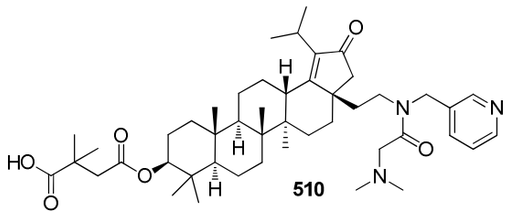


LC/MS: m/z calculado 766.5, encontrado 766.9 $(M + 1)^+$

Ejemplo 441: Compuesto 510

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(2-(dimetil-amino)-N-(piridin-3-il-metil)-acetamido)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-

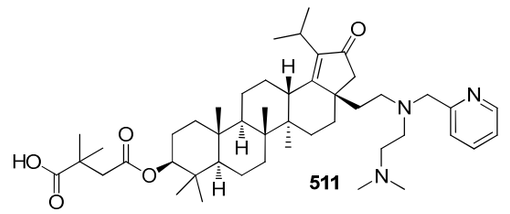
3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 773.5, encontrado 774.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 442: Compuesto 511

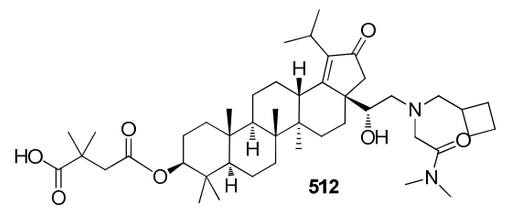
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((2-(dimetil-amino)-etil)-(piridin-2-il-metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 759.6, encontrado 760.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 443: Compuesto 512

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((ciclobutil-metil)-(2-(dimetil-amino)-2-oxoetil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8, 9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

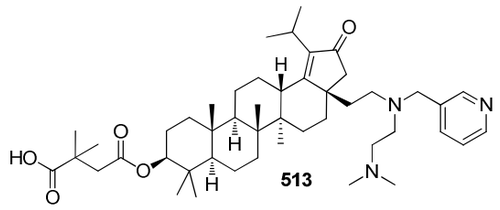


LC/MS: m/z calculado 766.5, encontrado 767.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 444: Compuesto 513

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((2-(dimetil-amino)-etil)-(piridin-3-il-metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-

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

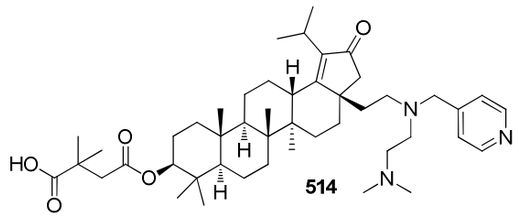


513

LC/MS: m/z calculado 759.6, encontrado 760.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 445: Compuesto 514

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((2-(dimetil-amino)-etil)-(piridin-4-il-metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

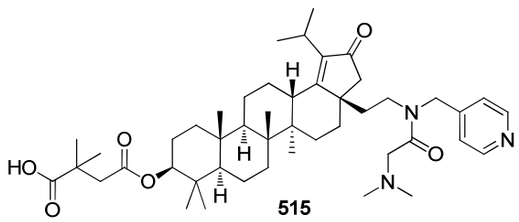


514

LC/MS: m/z calculado 759.6, encontrado 760.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 446: Compuesto 515

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(2-(dimetil-amino)-N-(piridin-4-il-metil)-acetamido)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8, 8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



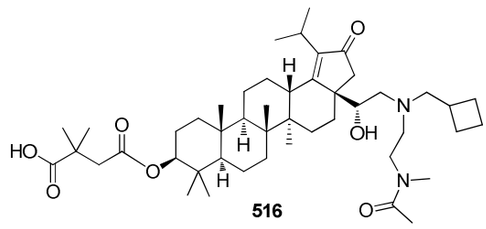
515

LC/MS: m/z calculado 773.5, encontrado 774.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 447: Compuesto 516

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((ciclobutil-metil)-(2-(N-metil-

acetamido)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a, 8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

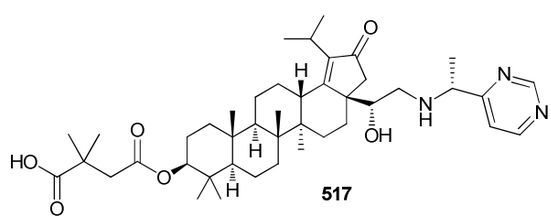


516

LC/MS: m/z calculado 780.6, encontrado 781.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 448: Compuesto 517

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-(((R)-1-(pirimidin-4-il)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

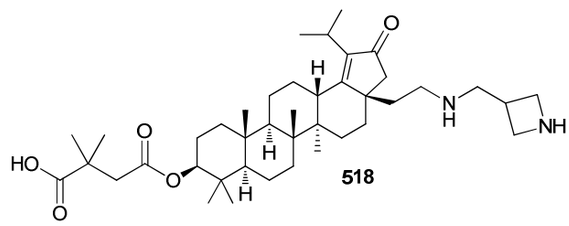


517

LC/MS: m/z calculado 719.5, encontrado 720.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 449: Compuesto 518

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((azetidin-3-il-metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

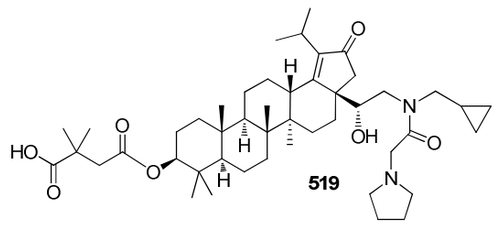


518

LC/MS: m/z calculado 666.5, encontrado 667.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 450: Compuesto 519

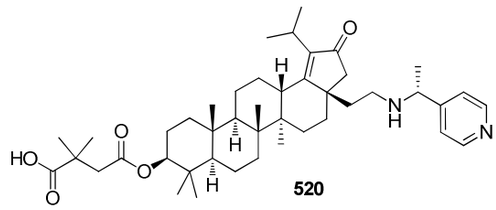
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(N-(ciclopropil-metil)-2-(pirrolidin-1-il)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 778.5, encontrado 779.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 451: Compuesto 520

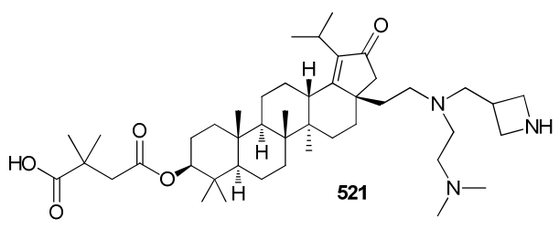
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a, 5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-(2-(((R)-1-(piridin-4-il)-etil)-amino)-etil)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octade-cahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 702.5, encontrado 703.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 452: Compuesto 521

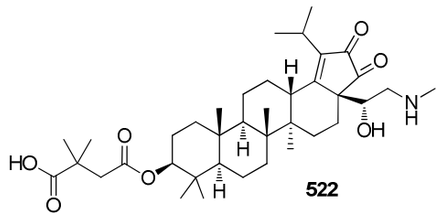
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((azetidin-3-il-metil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 737.6, encontrado 738.7 $(M + 1)^+$

Ejemplo 453: Compuesto 522

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-(metil-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3-dioxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

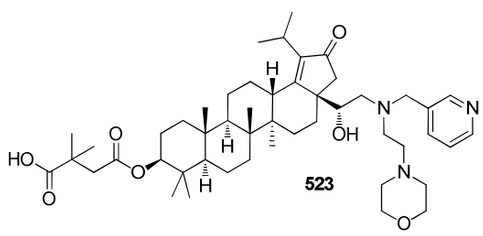


522

LC/MS: m/z calculado 641.4, encontrado 642.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 454: Compuesto 523

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-((2-morfolinoetil)-(piridin-3-il-metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10, 11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

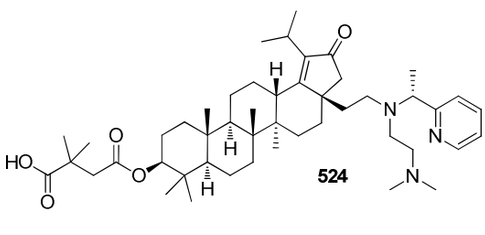


523

LC/MS: m/z calculado 817.6, encontrado 818.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 455: Compuesto 524

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((2-(dimetil-amino)-etil)-((R)-1-(piridin-2-il)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10, 11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

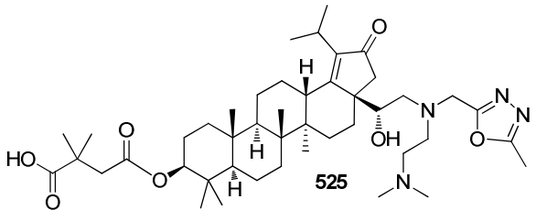


524

LC/MS: m/z calculado 773.6, encontrado 774.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 456: Compuesto 525

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-(dimetil-amino)-etil)-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

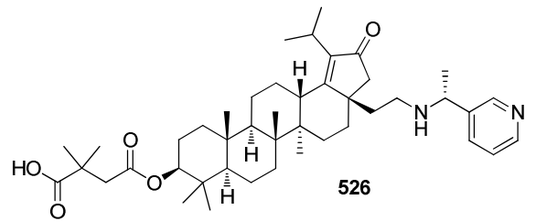


525

LC/MS: m/z calculado 780.6, encontrado 781.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 457: Compuesto 526

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a, 5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-(2-(((R)-1-(piridin-3-il)-etil)-amino)-etil)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octade-cahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

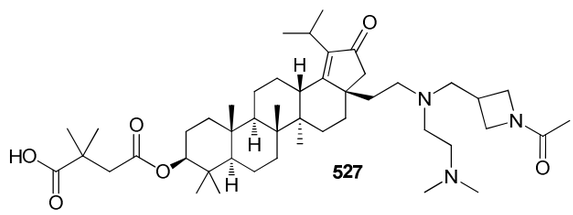


526

LC/MS: m/z calculado 702.5, encontrado 703.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 458: Compuesto 527

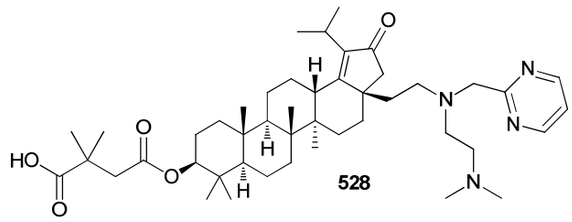
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(((1-acetil-azetidin-3-il)-metil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 779.6, encontrado 780.7 $(M + 1)^+$

Ejemplo 459: Compuesto 528

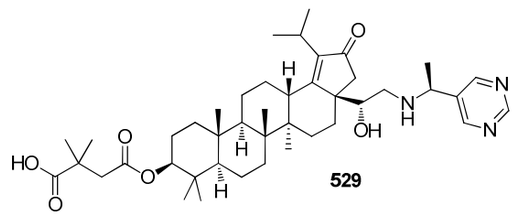
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((2-(dimetil-amino)-etil)-(pirimidin-2-il-metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8, 8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b, 12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 760.5, encontrado 761.7 $(M + 1)^+$

Ejemplo 460: Compuesto 529

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-(((S)-1-(pirimidin-5-il)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

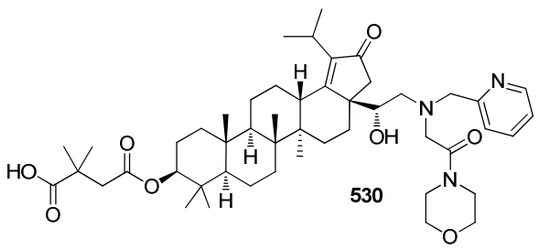


LC/MS: m/z calculado 719.5, encontrado 720.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 461: Compuesto 530

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-((2-morfolino-2-oxoetil)-(piridin-2-il-metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10, 11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-

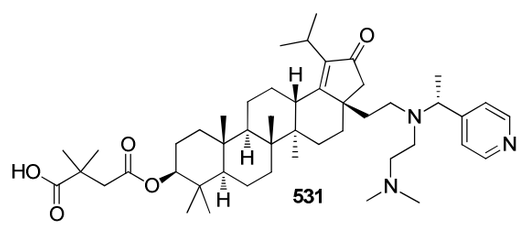
crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 831.5, encontrado 832.7 $(M + 1)^+$

Ejemplo 462: Compuesto 531

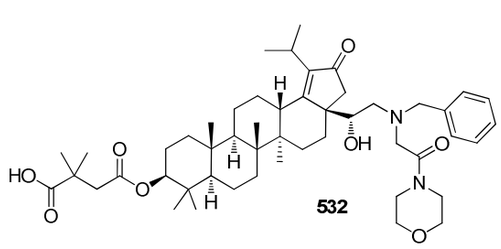
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((2-(dimetil-amino)-etil)-((R)-1-(piridin-4-il)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8, 8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12, 13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 773.6, encontrado 774.7 $(M + 1)^+$

Ejemplo 463: Compuesto 532

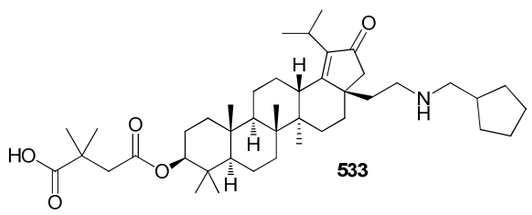
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(bencil-(2-morfolino-2-oxoetil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8, 11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13, 13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 830.5, encontrado 831.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 464: Compuesto 533

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((ciclopentil-metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

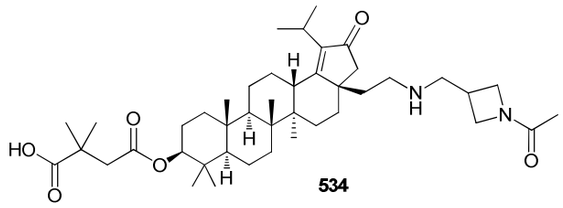


533

LC/MS: m/z calculado 679.5, encontrado 680.7 $(M + 1)^+$

Ejemplo 465: Compuesto 534

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(((1-acetil-azetidin-3-il)-metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

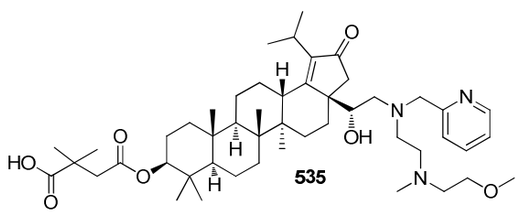


534

LC/MS: m/z calculado 708.5, encontrado 709.7 $(M + 1)^+$

Ejemplo 466: Compuesto 535

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-((2-((2-metoxi-etil)-(metil)-amino)-etil)-(piridin-2-il-metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b, 6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

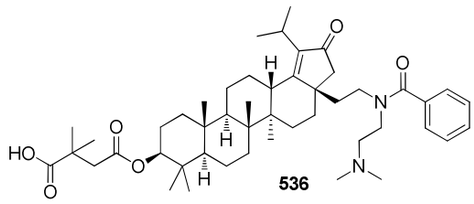


535

LC/MS: m/z calculado 819.6, encontrado 820.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 467: Compuesto 536

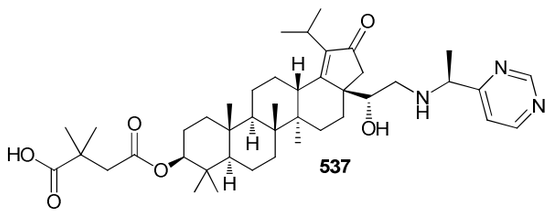
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(N-(2-(dimetil-amino)-etil)-benzamido)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 772.5, encontrado 773.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 468: Compuesto 537

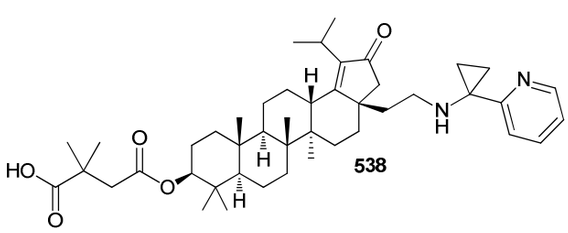
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-(((S)-1-(pirimidin-4-il)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 719.5, encontrado 720.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 469: Compuesto 538

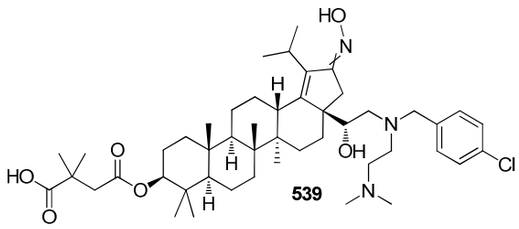
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-(2-((1-(piridin-2-il)-ciclopropil)-amino)-etil)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 714.5, encontrado 715.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 470: Compuesto 539

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroxi-imino)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

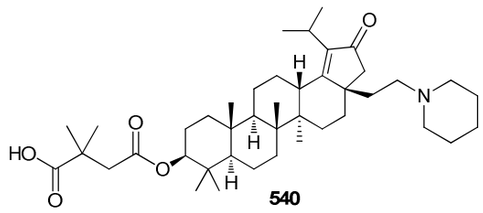


539

LC/MS: m/z calculado 823.5, encontrado 824.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 471: Compuesto 540

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-(2-(piperidin-1-il)-etil)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

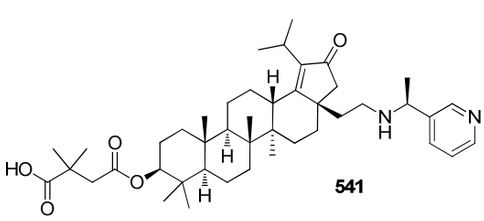


540

LC/MS: m/z calculado 665.5, encontrado 666.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 472: Compuesto 541

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-(2-(((S)-1-(piridin-3-il)-etil)-amino)-etil)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

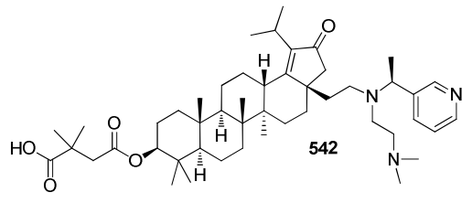


541

LC/MS: m/z calculado 702.5, encontrado 703.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 473: Compuesto 542

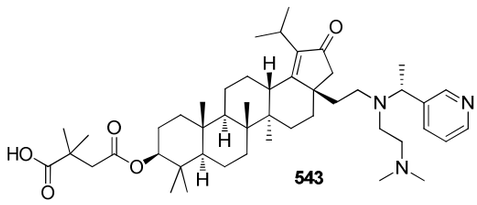
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((2-(dimetil-amino)-etil)-((S)-1-(piridin-3-il)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8, 8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 773.6, encontrado 774.7 $(M + 1)^+$

Ejemplo 474: Compuesto 543

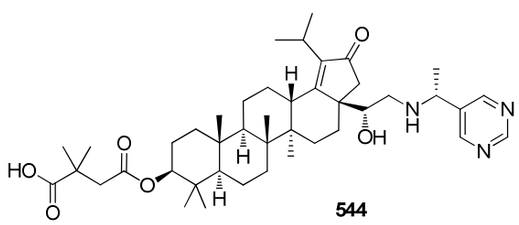
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((2-(dimetil-amino)-etil)-((R)-1-(piridin-3-il)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8, 8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b, 12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 773.6, encontrado 774.7 $(M + 1)^+$

Ejemplo 475: Compuesto 544

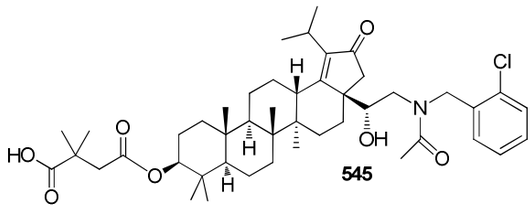
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-(((R)-1-(pirimidin-5-il)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 719.5, encontrado 719.8 $(M + 1)^+$

Ejemplo 476: Compuesto 545

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(N-(2-cloro-bencil)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

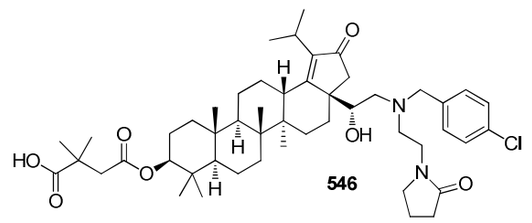


545

LC/MS: m/z calculado 779.4, encontrado 780.3 $(M + 1)^+$

Ejemplo 477: Compuesto 546

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

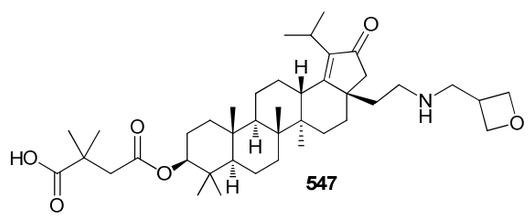


546

LC/MS: m/z calculado 848.5, encontrado 849.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 478: Compuesto 547

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-((oxetan-3-il-metil)-amino)-etil)-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octade-cahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

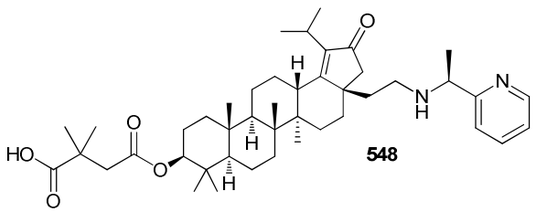


547

LC/MS: m/z calculado 667.5, encontrado 668.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 479: Compuesto 548

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-(2-(((S)-1-(piridin-2-il)-etil)-amino)-etil)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

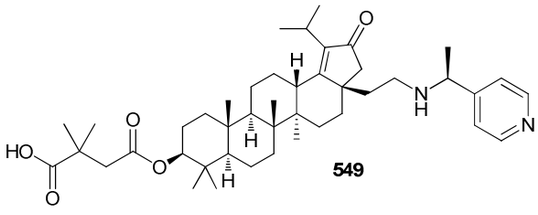


548

LC/MS: m/z calculado 702.5, encontrado 703.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 480: Compuesto 549

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-(2-(((S)-1-(piridin-4-il)-etil)-amino)-etil)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

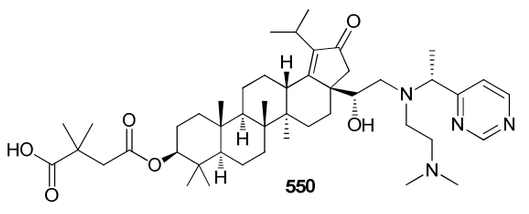


549

LC/MS: m/z calculado 702.5, encontrado 703.4 $(M + 1)^+$

Ejemplo 481: Compuesto 550

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-(dimetil-amino)-etil)-((R)-1-(pirimidin-4-il)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

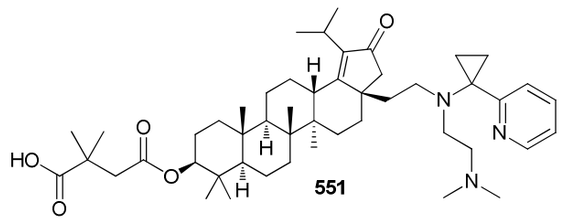


550

LC/MS: m/z calculado 790.6, encontrado 791.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 482: Compuesto 551

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((2-(dimetil-amino)-etil)-(1-(piridin-2-il)-ciclopropil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

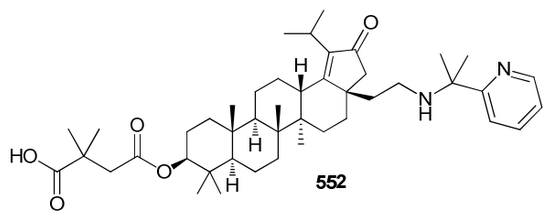


551

LC/MS: m/z calculado 785.6, encontrado 786.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 483: Compuesto 552

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-(2-((2-(piridin-2-il)-propan-2-il)-amino)-etil)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

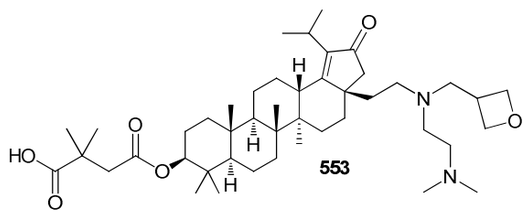


552

LC/MS: m/z calculado 716.5, encontrado 717.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 484: Compuesto 553

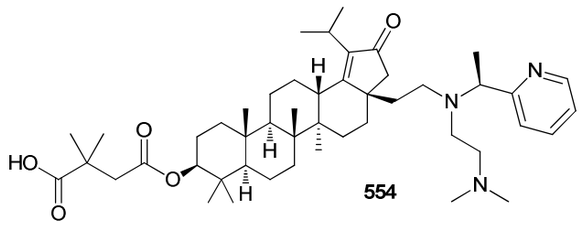
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((2-(dimetil-amino)-etil)-(oxetan-3-il-metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 738.5, encontrado 739.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 485: Compuesto 554

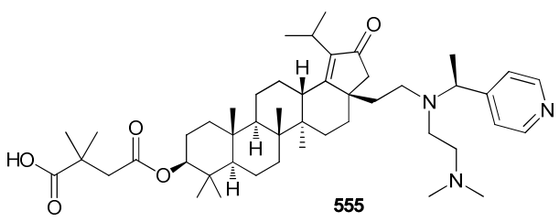
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((2-(dimetil-amino)-etil)-((S)-1-(piridin-2-il)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 773.6, encontrado 774.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 486: Compuesto 555

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((2-(dimetil-amino)-etil)-((S)-1-(piridin-4-il)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8, 8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12, 13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

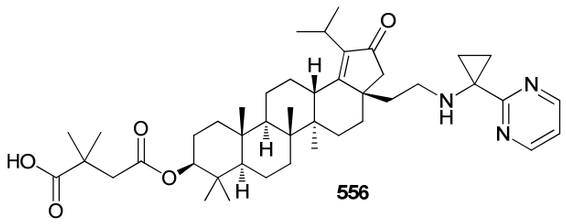


LC/MS: m/z calculado 773.6, encontrado 774.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 487: Compuesto 556

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-(2-((1-(pirimidin-2-il)-ciclopropil)-amino)-etil)-

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

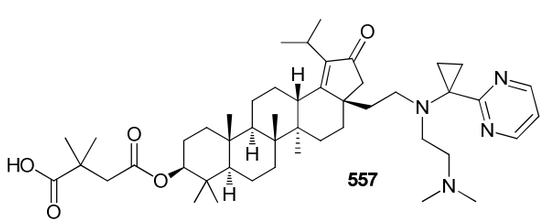


556

LC/MS: m/z calculado 715.5, encontrado 716.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 488: Compuesto 557

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((2-(dimetil-amino)-etil)-(1-(pirimidin-2-il)-ciclopropil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

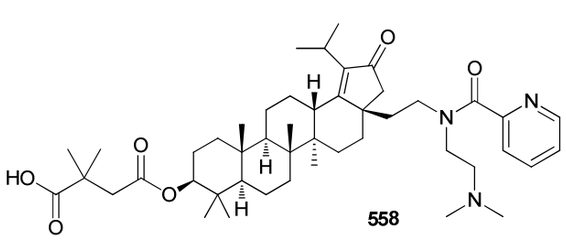


557

LC/MS: m/z calculado 786.6, encontrado 787.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 489: Compuesto 558

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-(N-(2-(dimetil-amino)-etil)-picolinamido)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



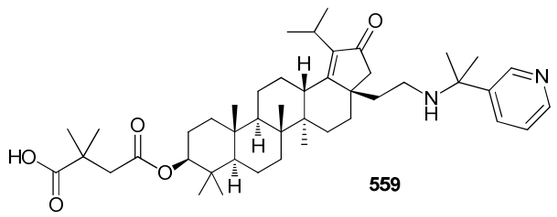
558

LC/MS: m/z calculado 773.5, encontrado 774.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 490: Compuesto 559

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b, 8,8,11a-pentametil-

2-oxo-3a-(2-((2-(piridin-3-il)-propan-2-il)-amino)-etil)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadeca-hidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

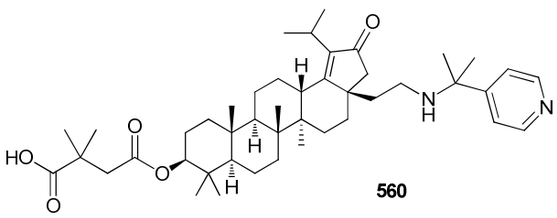


559

LC/MS: m/z calculado 716.5, encontrado 717.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 491: Compuesto 560

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-(2-((2-(piridin-4-il)-propan-2-il)-amino)-etil)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

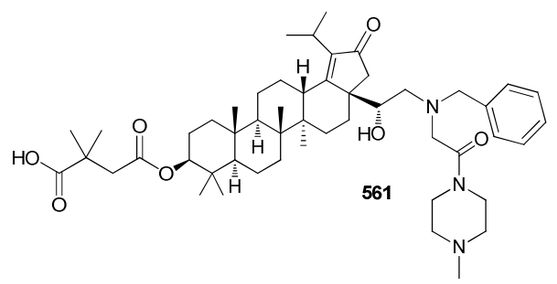


560

LC/MS: m/z calculado 716.5, encontrado 717.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 492: Compuesto 561

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(bencil-(2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxoetil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

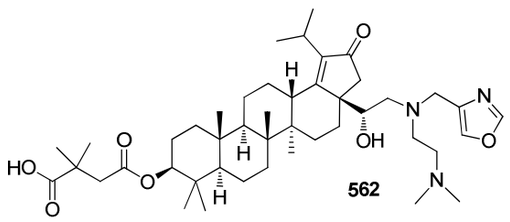


561

LC/MS: m/z calculado 843.6, encontrado 844.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 493: Compuesto 562

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-(dimetil-amino)-etil)-(oxazol-4-il-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

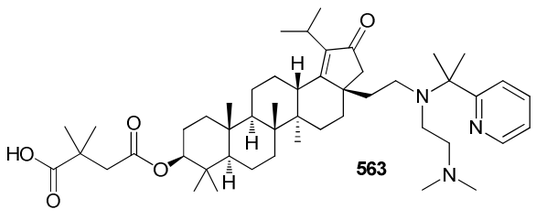


562

LC/MS: m/z calculado 765.5, encontrado 766.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 494: Compuesto 563

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((2-(dimetil-amino)-etil)-(2-(piridin-2-il)-propan-2-il)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10, 11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

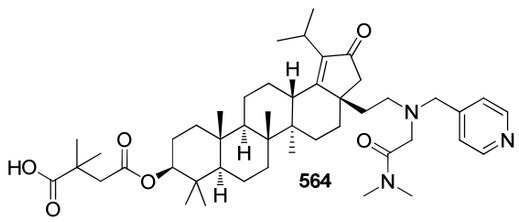


563

LC/MS: m/z calculado 787.6, encontrado 788.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 495: Compuesto 564

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((2-(dimetil-amino)-2-oxoetil)-(piridin-4-il-metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

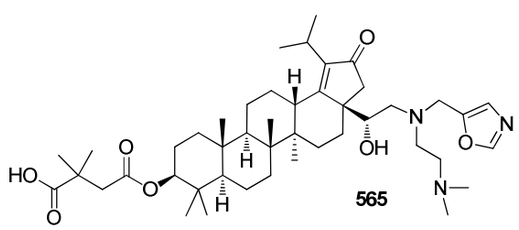


564

LC/MS: m/z calculado 773.6, encontrado 774.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 496: Compuesto 565

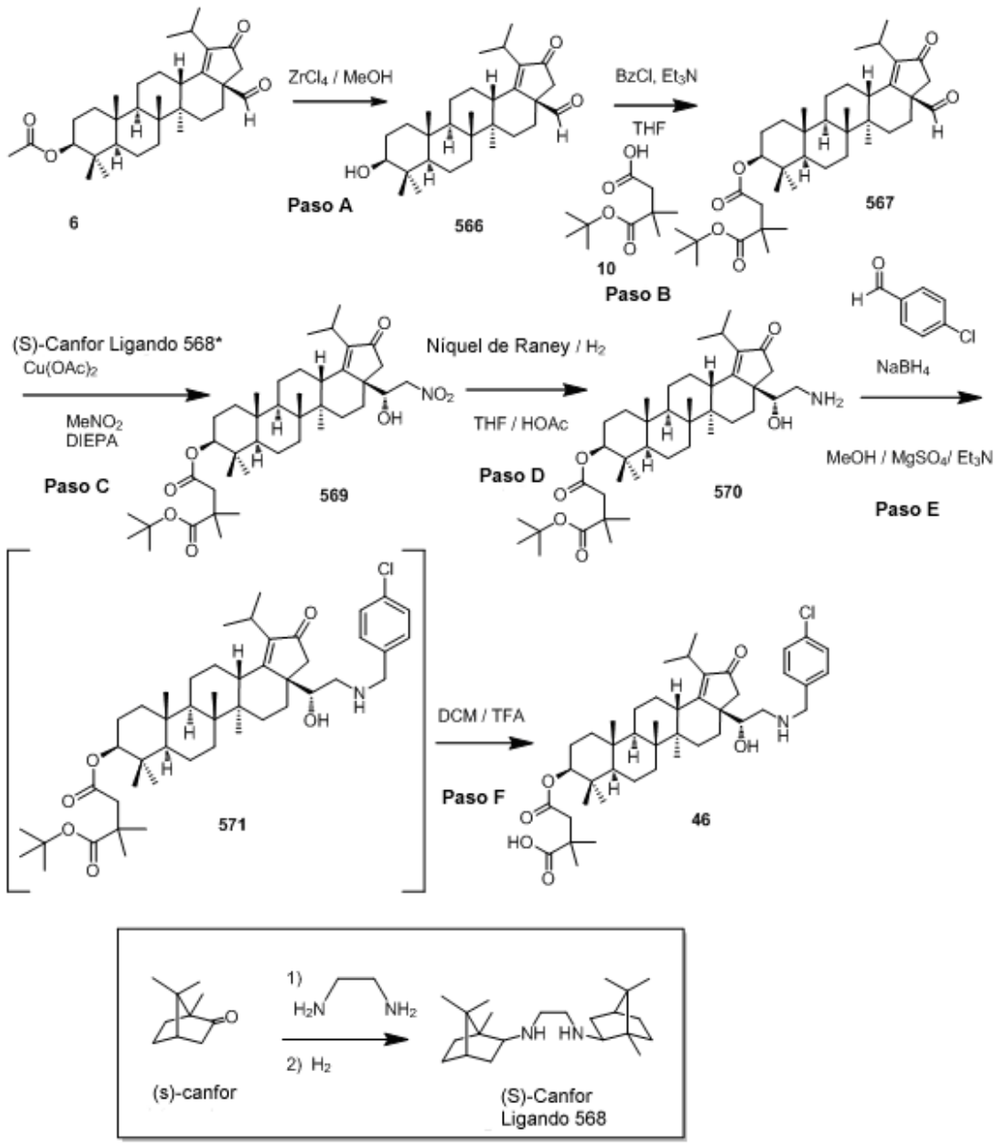
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-(dimetil-amino)-etil)-(oxazol-5-il-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



565

LC/MS: m/z calculado 765.5, encontrado 766.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 497: Compuesto 46



Paso A: Intermediario 566

(3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-3a-carbaldehído.

El acetato de (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-formil-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7, 7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo (50 gramos) se colocó en un matraz de fondo redondo con metanol (500 mililitros, 10 volúmenes), y dicloro-metano (DCM) ("dicloro-metano (DCM)" - 200 mililitros, 4 volúmenes), y se agitó a temperatura ambiente mientras se agregaba $ZiCl_4$ sólido (23.4 gramos, 1 equivalente) en porciones.

La reacción se calentó a aproximadamente 60°C y se mantuvo durante un total de

16 horas. La reacción se monitoreó para determinar su terminación mediante HPLC (el material de partida y el producto formaron un derivado de acetal durante la reacción). Una vez completa, la reacción se trató con agua (5 equivalentes), y se mantuvo a 60°C durante aproximadamente 30 minutos.

En seguida, la reacción se enfrió y se evaporó al vacío a una temperatura del baño de aproximadamente 40°C hasta 200 mililitros (4 volúmenes). Se agregó acetato de etilo (500 mililitros, 10 volúmenes), y entonces la reacción se trató con HCl 1N (250 mililitros, 5 volúmenes). La reacción se mezcló entonces completamente, y se permitió que las capas se separaran. La capa acuosa inferior se drenó y se retro-lavó con acetato de etilo fresco (100 mililitros, 2 volúmenes).

La capa orgánica combinada se lavó con HCl 1N (250 mililitros, 5 volúmenes), y se evaporó al vacío a una temperatura del baño de 40°C hasta 200 mililitros (4 volúmenes), y entonces se trató con acetonitrilo (500 mililitros, 10 volúmenes). La reacción entonces se evaporó hasta un volumen final de aproximadamente 150 mililitros (3 volúmenes). Entonces se agregó acetonitrilo (500 mililitros, 10 volúmenes), y la reacción se calentó a 60°C, formando una solución. En seguida, se agregó lentamente HCl 3N (100 mililitros, 2 volúmenes), lo cual dio como resultado la formación de un precipitado. (Véase la nota 2). La reacción entonces se dejó enfriar a temperatura ambiente, y luego se filtró. El sólido filtrado se enjuagó en seguida con acetonitrilo (2 volúmenes), y se secó al vacío, para dar un peso de 33.0 gramos, 72 por ciento de rendimiento del (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b, 8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b, 12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-3a-carbaldehído.

Nota 1: Los sólidos aislados se contaminaron con una pequeña cantidad de dimetil-acetal del producto, lo cual requirió que se volviera a formar la pasta acuosa en acetonitrilo caliente / HCl 3N, para completar la hidrólisis, y esto dio como resultado la pérdida de producto (se recuperaron 27 gramos después del re-tratamiento). Se determinó que el monitoreo en proceso de las pastas acuosas de la reacción durante la

hidrólisis final requiere de la filtración de la alícuota de la reacción con el objeto de observar el dimetil-acetal restante. La disolución de la solución de la reacción acuosa cruda de acetonitrilo/HCl para el monitoreo mediante HPLC dio como resultado los niveles observados artificialmente bajos de dimetil-acetal debido a la hidrólisis en la preparación de la muestra.

Nota 2: El procedimiento preferido sería agregar una porción del HCl 3N (0.5 volúmenes), y mantener la reacción en solución a aproximadamente 60°C hasta que se complete la hidrólisis del dimetil-acetal, seguida por la adición del resto (1.5 volúmenes) del HCl 3N y el enfriamiento hasta la temperatura ambiente para la filtración. El rendimiento esperado es del 72 por ciento.

Paso B: Intermediario 567

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

El (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-iso-propil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10, 11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-3a-carbaldehído (26.9 gramos, 1 equivalente), ácido 4-(terbutoxi)-3,3-dimetil-4-oxo-butanoico (14.96 gramos, 1.25 equivalentes), y tetrahidrofurano (THF) (538 mililitros, 20 volúmenes), se cargaron en un matraz. Se agregó cloruro de benzoílo (10.4 gramos, 1.25 equivalentes), seguido por la adición lenta de trietil-amina (14.97 gramos, 2.5 equivalentes), formando una pasta espesa. Se agregó DMAP (0.1.81 gramos, 0.25 equivalentes), y la reacción se dejó agitándose a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 horas hasta completarse de acuerdo con la HPLC. Entonces la reacción se cargó con acetato de etilo (538 mililitros, 20 volúmenes) y agua (269 mililitros, 10 volúmenes), se agitó bien, y se dejó asentarse. La fase acuosa se removió, y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 volúmenes, 2 veces), seguida por agua (269 mililitros, 10 volúmenes). La solución de la reacción se evaporó al vacío hasta aproximadamente 4 volúmenes, para producir los sólidos. Se

agregaron hexanos adicionales (269 mililitros, 10 volúmenes), y la reacción se volvió a calentar a reflujo hasta casi formar una solución, y se enfrió lentamente a temperatura ambiente (sembrando con el producto deseado), y se dejó agitándose durante 15 minutos; entonces se enfrió a 0°C durante aproximadamente dos horas, y se filtró un sólido. El sólido se lavó con hexanos (10 volúmenes, 2 veces), y se secó a 50°C al vacío hasta un peso de 32.15 gramos, 85 por ciento de rendimiento del 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-formil-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo) 2,2-dimetil-succinato de 1-terbutilo.

Paso C: Intermediario 569

4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-nitro-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-2,2-dimetil-succinato de 1-terbutilo.

La reacción se cargó con el 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR, 11bR,13aS)-3a-formil-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-2,2-dimetil-succinato de 1-terbutilo (15.75 gramos, 1 equivalente), terbutanol (157 mililitros, 10 volúmenes), y tolueno (47 mililitros, 3 volúmenes), y se agitó a temperatura ambiente. El ligando (N1,N2-bis-(1,7,7-trimetil-biciclo-[2.2.1]-heptan-2-il)-etan-1,2-diamina, derivada a partir de (S)-canfor, 0.492 gramos, 0.06 equivalentes), y mono-hidrato de acetato de cobre (II) (0.246 gramos, 0.05 equivalentes) se agregaron en una sola porción, y la reacción se dejó agitándose a temperatura ambiente durante cuando menos 2.5 horas (véase la nota 1). La reacción se cargó con nitro-metano (7.52 gramos, 5 equivalentes), y base de Hunig (“*N*,*N*-di-isopropil-etil-amina” - 3.82 gramos, 1.2 equivalentes), y se dejó agitándose a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 días. (Véase la nota 2). La reacción se concentró al vacío a una temperatura del baño de no más de 35°C hasta aproximadamente 2 volúmenes. (Véase la nota 3). La reacción se cargó con tolueno (236 mililitros, 15 volúmenes), y se concentró al vacío nuevamente

hasta aproximadamente 3 volúmenes. Se agregó tolueno adicional (95 mililitros, 3 volúmenes), hasta alcanzar un volumen de reacción final de aproximadamente 6 volúmenes. Se agregó lentamente heptano (158 mililitros, 10 volúmenes) a la solución. El producto empezó a cristalizarse de la solución después de la siembra. La reacción se dejó agitándose a temperatura ambiente durante una a dos horas, y los sólidos se recolectaron mediante filtración, y se lavaron con 10 volúmenes de heptano. Los sólidos se secaron hasta un peso de 14.3 gramos (83 por ciento de rendimiento). La pureza del sólido aislado es típicamente de aproximadamente el 90 al 95 por ciento con una proporción diaestereomérica de 98/2, proporcionando el 4-((3aR,5aR,5bR,7aR, 9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-nitro-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-2,2-dimetil-succinato de 1-terbutilo como el diaestereómero mayor.

Paso D: Intermediario 570

2,2-dimetil-succinato de 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-amino-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-1-terbutilo

El 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-nitro-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-2,2-dimetil-succinato de 1-terbutilo (12.9 gramos, 18.4 milimoles) se colocó en un reactor de hélice curva de re-tratamiento de 1 litro, y entonces se agregaron 22 volúmenes de tetrahidrofurano (THF) al 90 por ciento-HOAc, y se agitaron para disolverse a temperatura ambiente. El reactor se purgó 3 veces con nitrógeno, y entonces se agregó una pasta acuosa de agua, y luego se lavó (pH de aproximadamente 8 a 9) con catalizador de RaNi (50 por ciento de agua, se agregaron 2.6 mililitros de una pasta acuosa de catalizador, 1.3 gramos de RaNi calculado), y entonces se puso bajo hidrógeno a una presión de 0.3 bar durante 3 horas, y entonces se elevó la presión hasta 2 bar, y se

dejó agitándose durante 18 horas. La reacción estaba aproximadamente el 20 por ciento completa en este tiempo. La temperatura se elevó hasta 35°C, y entonces la reacción se agitó durante otras 7 horas, y se muestreó. La reacción estaba aproximadamente el 31 por ciento completa en este tiempo. La presión de la reacción se incrementó hasta 4 bar de hidrógeno, y se dejó que continuara agitándose a 35°C durante 20 horas. La reacción estaba el 75 por ciento completa en este tiempo, y no hubo cambios en el perfil de impurezas. Se agregó otro 0.15 por ciento en peso de RaNi (3.0 mililitros de pasta acuosa al 50 por ciento) para llevar la carga total de RaNi hasta el 25 por ciento en peso, y la reacción se dejó agitándose a 35°C bajo 4 bar de Hidrógeno durante otras 24 horas. Entonces se determinó que la reacción estaba completa mediante HPLC.

La reacción entonces se filtró a través de un filtro en línea de 4 micras, enjuagando con tetrahidrofurano (THF) (50 mililitros). Se evaporó hasta aproximadamente 3 volúmenes, y se agregó acetato de etilo (195 mililitros, 15 volúmenes), y se lavó con una solución de NaOH 1N (10 volúmenes, 3 veces), y se verificó que el lavado final era un pH básico. (Nota: Se requirió de la adición de 0.5 volúmenes de una solución saturada de NaCl en el segundo y el tercer lavados, para obtener una separación eficiente). Se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (5 volúmenes), y se evaporó hasta formar una espuma sólida, la cual se destiló azeotrópicamente con 5 volúmenes de dicloro-
15 metano (DCM) 2 veces, con el objeto de obtener un espuma sólida. Se secó en una bomba de alto vacío hasta obtener un peso de 11.1 gramos (90 por ciento de rendimiento).

La muestra anterior se recristalizó (10.5 gramos) mediante su disolución en metanol (147 mililitros, 14 volúmenes) a reflujo, y entonces se enfrió con la siembra a
20 temperatura ambiente, y se dejó agitándose durante 30 minutos). La mezcla se enfrió adicionalmente hasta 15°C y se filtró. Los sólidos se recolectaron mediante filtración, y se lavaron con metanol (1 volumen), y se secaron a 50°C al vacío hasta obtener un peso de 7.5 gramos (71 por ciento de rendimiento después de la recristalización) del 2,2-dimetil-
25 succinato de 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-amino-1-hidroxi-etil)-

1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,
5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-1-terbutilo.

Pasos E y F: Compuesto 46

4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octa-decahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-2,2-dimetil-succinato de 1-terbutilo.

El 2,2-dimetil-succinato de 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR, 11bR,13aS)-3a-((R)-2-amino-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-1-terbutilo y p-Cl-benzaldehído (1.1 equivalentes) se colocaron en un matraz de fondo redondo con EtOH (10 volúmenes), y se agregó polvo de Na_2CO_3 (2.5 equivalentes), y se dejó agitándose durante la noche (16 horas). Al día siguiente, la pasta acuosa de la reacción se enfrió hasta aproximadamente 10°C, y se le agregó $NaBH_4$ a la reacción en una sola porción, y se permitió que la reacción se agitara mientras se calentaba lentamente hasta la temperatura ambiente. La HPLC se obtuvo después de 45 minutos, lo cual mostró una conversión esencialmente completa hasta el producto deseado. También había alcohol p-Cl-bencílico presente (utilizando una longitud de onda de 220 nanómetros). La reacción entonces se diluyó con cloruro de metileno (30 mililitros, 10 volúmenes), y agua (30 mililitros, 10 volúmenes), y se permitió que las capas se separaran. La capa de dicloro-metano (DCM) se lavó entonces con agua adicional (10 volúmenes), y se evaporó hasta un volumen mínimo sobre el evaporador giratorio, y se volvió a agregar dicloro-metano (DCM) (10 volúmenes), y se trató con ácido trifluoro-acético (TFA) (6 mililitros, 2 volúmenes), y la reacción se dejó agitándose a temperatura ambiente. La reacción estaba casi completa después de una hora, pero se dejó agitándose durante la noche. Después de 18 horas, la reacción estaba completa de acuerdo con la HPLC, y se evaporó hasta obtener un aceite.

Se disolvió con calentamiento a aproximadamente 45°C en acetato de etilo (60 mililitros, 20 volúmenes), y se lavó con una solución de $NaHCO_3$ (10 volúmenes, 2 veces), para remover el ácido trifluoro-acético (TFA) residual. Entonces, se lavó con acetato de etilo, con una solución de NaCl medio-saturada, se evaporó a sequedad, y se destiló azeotrópicamente para secarse con isopropanol (5 volúmenes, 2 veces). Se disolvió en isopropanol (5 volúmenes), y se diluyó con acetonitrilo hasta el punto de nebulosidad (10 volúmenes), y entonces se dejó cristalizar durante la noche. La mezcla fue nebulosa, pero no hubo sólidos filtrables presentes. Mientras tanto, la cristalización de prueba a partir de acetato de etilo-heptano de la solución de sal de ácido trifluoro-acético (TFA) aislada original había producido buenos sólidos.

La reacción entera se evaporó a sequedad y se destiló azeotrópicamente en varias porciones de acetato de etilo sobre un evaporador giratorio (10 volúmenes, 3 veces) para remover todo el isopropanol y el acetonitrilo. La reacción se disolvió con calentamiento a reflujo en acetato de etilo (30 mililitros, 10 volúmenes). Se agregó un equivalente de ácido trifluoro-acético (TFA) (0.51 gramos), y lentamente se diluyó con heptano hasta el punto de nebulosidad (15 mililitros, 3 volúmenes). Se sembró con semillas de cristalización de prueba a partir de lo anterior. Resultaron buenos sólidos casi inmediatamente. Se agitó después de enfriarse a temperatura ambiente. Se filtraron los sólidos y se lavaron con heptano (15 mililitros, 3 volúmenes). Se secaron en un embudo hasta un peso de 2.55 gramos, 67 por ciento de rendimiento del ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico.

Procedimiento Alternativo

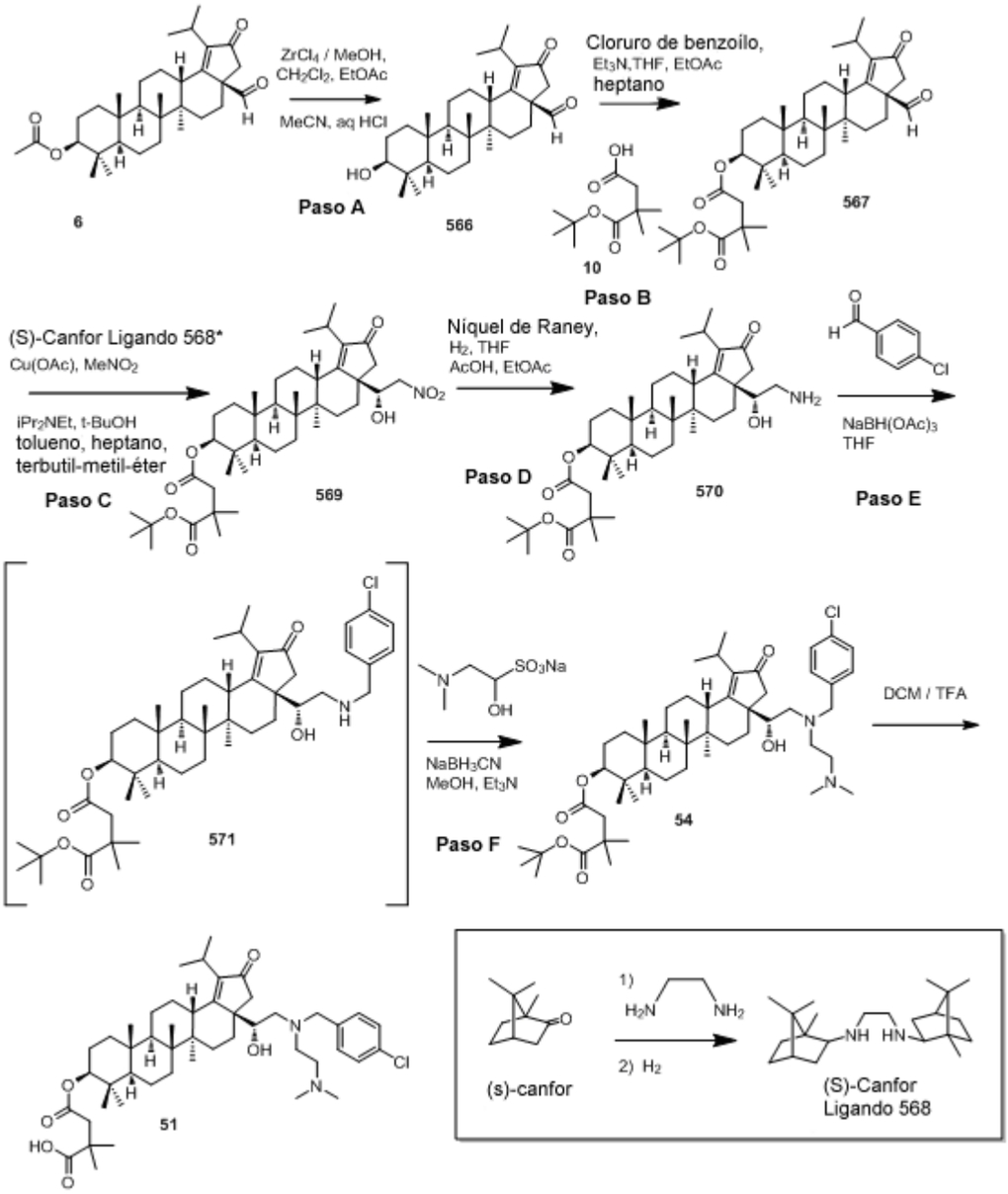
El 2,2-dimetil-succinato de 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR, 11bR,13aS)-3a-((R)-2-amino-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-

crisen-9-il)-1-terbutilo (7 gramos, 1 equivalente) se colocó en un matraz de fondo redondo, y se le agregaron polvo de $MgSO_4$ (2.5 equivalentes), Et_3N (0.8 equivalentes), y p-cloro-benzaldehído, se agregó metanol (MeOH) (10 volúmenes), y se dejó agitándose durante la noche (16 horas). Después de este tiempo, se removió una alícuota (0.5 mililitros) de la pasta acuosa blanca, y se trató con aproximadamente 25 miligramos de $NaBH_4$ y se dejó agitándose durante 5 minutos. Se obtuvo la HPLC de esta alícuota, indicando el consumo completo del material de partida de amina. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C sobre un baño de hielo-salmuera, y se trató con $NaBH_4$ sólido en una sola porción (475 miligramos, 1.2 equivalentes), y se dejó agitándose a 0°C durante aproximadamente 45 minutos. La HPLC después de este tiempo muestra que la reacción está completa. La reacción se calentó a temperatura ambiente de una manera breve, y se filtró a través de un lecho de Celite. El sólido se enjuagó con metanol (MeOH) adicional (35 mililitros, 5 volúmenes), y entonces con dicloro-metano (DCM) (70 mililitros, 10 volúmenes). El filtrado/ enjuague se trató entonces con agua (70 mililitros, 10 volúmenes), y se agitó en un embudo de separación. La fase acuosa superior se lavó bien con dicloro-metano (DCM) adicional (5 volúmenes, 3 veces), y entonces las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 volúmenes). La fase orgánica se evaporó hasta obtener un espuma sólida, y se destiló azeotrópicamente con dicloro-metano (DCM). Se disolvió en dicloro-metano (DCM) (70 mililitros, 10 volúmenes), y se trató con ácido trifluoro-acético (TFA) (14 mililitros, 2 volúmenes), y se dejó agitándose a temperatura ambiente. La reacción estuvo casi completa en aproximadamente 2 horas.

La reacción se dejó asentarse durante un fin de semana, en cuyo punto, la reacción quedó completa. La reacción se dejó evaporar hasta un volumen mínimo, y entonces se agregó acetato de etilo (10 volúmenes), y se evaporó hasta un volumen mínimo nuevamente. Se repitió esta evaporación hasta un volumen mínimo, y entonces se disolvió en un total de 10 volúmenes de acetato de etilo. Se calentó hasta casi el reflujo, y se diluyó con heptano (5 volúmenes), y se agitó mientras se enfrió a temperatura ambiente, mientras se formaban los sólidos. Se agitó durante 30 minutos y se filtró. Se

enjuagó con heptano (3 volúmenes), y se secó hasta un peso de 4.85 gramos, rendimiento del 63 por ciento del ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico en dos pasos.

Ejemplo 498: Compuesto 51



Paso A: Intermediario 566

(3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-

crisen-3a-carbaldehído

El compuesto de acetato de (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR, 11bR,13aS)-3a-formil-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo (400 gramos, 0.81 moles) se colocó en un matraz con metanol (4 litros), y dicloro-metano (DCM) (1.6 litros), y se agitó a temperatura ambiente mientras se agregaba $ZrCl_4$ sólido (225.2 gramos, 0.97 moles) en porciones. La reacción se calentó a aproximadamente 45°C a 55°C, y se mantuvo durante un total de aproximadamente 30 a 36 horas. La reacción se monitoreó para determinar su terminación mediante HPLC.

Una vez completa, la reacción se trató entonces con agua (120 mililitros), y se mantuvo a aproximadamente 45°C a 55°C durante aproximadamente 30 a 60 minutos. La reacción entonces se enfrió y se evaporó al vacío (a una temperatura del baño de aproximadamente 40°C) hasta obtener 1,200 mililitros. Se agregó dicloro-metano (DCM) (4 litros), y la reacción se trató con HCl 1N (2 L), se mezcló completamente, y se permitió que las capas se separaran. Después, la capa acuosa superior se lavó con dicloro-metano (DCM) fresco (800 mililitros). En seguida, la capa orgánica combinada se lavó con HCl 1N (2 litros), y se evaporó al vacío (a una temperatura del baño de 40°C) hasta obtener 800 mililitros, y se trató con acetonitrilo (4 litros).

La reacción entonces se evaporó (a una temperatura del baño de 40°C) hasta un volumen final de aproximadamente 800 mililitros. Se agregó acetonitrilo (3.2 litros), y la reacción se calentó a aproximadamente 50°C a 60°C, formando, por consiguiente, una solución. En seguida se agregó lentamente HCl 3N (100 mililitros), lo cual dio como resultado la formación de un precipitado, y el cual se mantuvo como una reacción en solución a aproximadamente 50°C a 60°C hasta que estuvo completa la hidrólisis de dimetil-acetal, seguido por la adición de agua (4.8 litros).

La reacción se dejó enfriar a 0-10°C, y entonces la mezcla se filtró y el sólido resultante se enjuagó con acetonitrilo/agua (1/1,800 mililitros). El sólido se formó entonces en una pasta acuosa en 10 volúmenes de heptano a aproximadamente 85°C a 100°C

durante aproximadamente 1 a 3 horas. Entonces la pasta acuosa se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró. La torta se lavó con 800 mililitros de heptano, entonces se secó al vacío a aproximadamente 40°C a 50°C, para obtener el *2,2-dimetil-succinato de 4-((3aR,5aR,5bR, 7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-formil-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo) (286 gramos)*. El rendimiento es del 72.6 por ciento corregido por el ensayo.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.33 (s, 1 H), 3.20-3.28 (m, 2 H), 2.57 (d, *J* = 1 H), 2.36-2.42 (m, 2 H), 2.04-2.08 (m, 2 H), 1.86 -1.90 (m, 2 H), 1.75 – 1.78 (m, 1 H), 1.23 – 1.66 (m, 35 H); LC/MS: m/z calculado 454.3, encontrado 455.4 $(M+1)^+$

Paso B: Intermediario 567

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

El material de partida *(3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a, 5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-3a-carbaldehído)* (32.4 gramos, 71 milimoles), ácido 4-(terbutoxi)-3,3-dimetil-4-oxo-butanoico (18 gramos, 89 milimoles), y tetrahidrofurano (THF) (648 mililitros), se cargaron en un matraz. Se agregó cloruro de benzoílo (12.5 gramos, 89 milimoles), seguido por la adición lenta de trietil-amina (18 gramos, 178 milimoles), formando una pasta espesa. Se agregó DMAP (2.17 gramos, 18 milimoles), y la reacción se dejó agitándose a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 a 30 horas, hasta quedar completa de acuerdo con la HPLC. La reacción se cargó entonces con acetato de etilo (648 mililitros), y agua (324 mililitros), se agitó bien, y se dejó asentarse. La fase acuosa se removió, y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (324 mililitros, 2 veces), seguida por agua (324 mililitros).

La solución de la reacción entonces se evaporó al vacío hasta aproximadamente

129 mililitros con el objeto de producir los sólidos. Se agregó heptano adicional (324 mililitros), y la reacción se volvió a calentar a reflujo hasta casi formar una solución, y se enfrió lentamente a temperatura ambiente, y se agitó durante 15 minutos; entonces se enfrió a 0°C durante aproximadamente dos horas, y los sólidos se filtraron. Los sólidos luego se lavaron con heptano (324 mililitros, 2 veces), y se secaron a 50°C al vacío, para dar el compuesto deseado como un sólido grisáceo del *4-((3aR,5aR,5bR, 7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-formil-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-2,2-dimetil-succinato de 1-terbutilo* (36.8 gramos). El rendimiento es del 80 por ciento. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.24 (s, 1 H), 4.41-4.45 (m, 1 H), 3.19-3.20 (m, 1 H), 2.33-2.48 (m, 5 H), 0.96-1.60 (m, 37 H), 0.77-0.87 (m, 17 H); LC/MS: m/z calculado 638.4, encontrado 639.4 $(M+1)^{+}$.

Paso C: Intermediario 569

4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-nitro-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo) 2,2-dimetil-succinato de 1-terbutilo

La reacción se cargó con el 2,2-dimetil-succinato de 4-((3aR, 5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-formil-1-isopropil-5a,5b,8,8, 11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12, 13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo) (50 gramos, 78 milimoles), terbutanol (500 mililitros), y tolueno (150 mililitros), y la temperatura se ajustó a 20-25°C. El ligando (N1,N2-bis-(1,7,7-trimetil-biciclo-[2.2.1]-heptan-2-il)-etan-1,2-diamina) (1.56 gramos, 4.7 milimoles), y acetato de cobre(I) (0.48 gramos, 3.9 milimoles) se agregaron en una sola porción, y la reacción entonces se agitó a 20-25°C durante 3 a 5 horas.

La reacción se dejó entonces enfriar hasta 7-13°C. La reacción se cargó entonces con nitro-metano (33 gramos, 0.55 milimoles) y N,N-di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (12.1 gramos, 94 milimoles), y se dejó agitándose a 7-13°C durante aproximadamente 30 horas. La reacción se cargó nuevamente con nitro-metano (17 gramos, 0.3 milimoles), y se dejó

agitándose a 7-13°C durante aproximadamente 40 horas. La reacción se cargó aún nuevamente con nitro-metano (17 gramos, 0.3 milimoles), y se dejó agitándose a 7-13°C durante aproximadamente 20 horas.

En seguida, la reacción se cargó con metil-terbutil-éter (750 mililitros) y una solución de cloruro de amonio al 15 por ciento (300 mililitros), se dejó agitándose durante 30 minutos, y entonces se separó en dos fases. La fase orgánica se lavó con agua (250 mililitros), seguida por salmuera (200 mililitros). La fase orgánica se concentró entonces hasta 100 mililitros, y se agregó metil-terbutil-éter (MTBE) (25 mililitros). En seguida, se agregó lentamente n-heptano (500 mililitros), y entonces se agitó a 10-20°C durante 2 horas. La reacción entonces se filtró y se lavó con n-heptano, y luego se secó bajo un vacío a 50-55°C, para dar el 2,2-dimetil-succinato de 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((*R*)-1-hidroxi-2-nitro-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo) como un sólido grisáceo (41.6 gramos). El rendimiento es del 75.9 por ciento. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ = 4.85 (bd, 1 H), 4.51-4.55 (dd, 1 H), 4.08-4.20 (m, 2 H), 3.15-3.22 (m, 1 H), 2.35 -2.83 (m, 6 H), 0.80 – 2.03 (m, 54 H); LC/MS: m/z calculado 699.4, encontrado 700.4 $(M+1)^{+}$.

Paso D: Intermediario 570

2,2-dimetil-succinato de 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-amino-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-1-terbutilo

Al 2,2-dimetil-succinato de 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR, 11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-nitro-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo) (30 gramos, 42.6 mili-moles) en tetrahidrofurano (THF) (600 mililitros), y AcOH (30 mililitros), se le agregó Níquel de Raney (30 gramos, 5 por ciento), bajo N_2 a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 45-55°C bajo gas de hidrógeno (de 0.30 a

0.40 MPa) durante 10 a 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un auxiliar de filtro, lavando con tetrahidrofurano (THF) [90 mililitros, 2 veces], y el filtrado se ajustó a un pH de 7 a 8 con K_2CO_3 acuoso al 5 por ciento.

En seguida, se agregó acetato de etilo (450 mililitros) a la mezcla de reacción, y las dos fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 mililitros). La fase orgánica combinada se lavó dos veces con NaCl acuoso al 7.5 por ciento (300 mililitros), y luego se lavó con NaCl acuoso al 17 por ciento (300 mililitros). La fase orgánica se concentró al vacío, para dar 25.7 gramos del 2,2-dimetil-succinato de 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR, 11bR,13aS)-3a-((*R*)-2-amino-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-terbutilo. El rendimiento es del 92 por ciento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.40-4.44 (dd, 1 H), 3.79-3.80 (bd, 1 H), 3.59-3.62 (M, 2 H), 3.12-3.17 (m, 2 H), 2.60-2.75 (m, 1 H), 2.22-2.34 (m, 2 H), 2.19 – 2.22 (m, 2 H), 1.37 – 1.84 (m, 25 H), 1.08-1.11 (m, 17H), 0.81-0.91 (m, 13H); LC/MS: m/z calculado 669.5, encontrado 670.4 $(M+1)^+$

Paso E: Intermediario 571

4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo) 2,2-dimetil-succinato de 1-terbutilo

A una solución del 2,2-dimetil-succinato de 4-((3aR,5aR,5bR, 7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((*R*)-2-amino-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-1-terbutilo en tetrahidrofurano (THF) (5 gramos, 7.6 milimoles en 100 mililitros de tetrahidrofurano (THF)), se le agregó 4-cloro-benzaldehído (0.96 gramos, 6.84 milimoles), y entonces se agitó a -2-2°C durante 0.5 horas. En seguida, se agregó $NaHB(OAc)_3$ (3.53 gramos, 16.7 milimoles) a la reacción, y se agitó a -2-2°C durante 0.5 horas. La reacción entonces se calentó a 3-7°C y nuevamente se agitó a 3-7°C durante 10

a 15 horas, y entonces se agitó a 8-12°C durante 5 a 8 horas.

La reacción se apagó con NH_4Cl saturado (acuoso) (50 mililitros), y agua (20 mililitros), y entonces se agitó a aproximadamente 10°C a 20°C durante 0.5 horas. La reacción se extrajo entonces con metil-terbutil-éter (75 mililitros), y la capa acuosa se extrajo con metil-terbutil-éter (25 mililitros). La fase orgánica combinada se lavó con agua (25 mililitros), y el pH se ajustó a 7-8 con K_2CO_3 acuoso al 5 por ciento. La fase orgánica se separó y se lavó dos veces con NaCl acuoso al 7.5 por ciento (50 mililitros), y luego se lavó con NaCl acuoso al 20 por ciento (50 mililitros). La fase orgánica se concentró al vacío nuevamente hasta aproximadamente 20 mililitros. Se agregó dicloro-metano (DCM) adicional (60 mililitros), y se concentró al vacío hasta aproximadamente 20 mililitros. Nuevamente se agregó dicloro-metano (DCM) adicional (60 mililitros), y se concentró al vacío hasta aproximadamente 20 mililitros. Nuevamente se agregó dicloro-metano (DCM) adicional (DCM) (60 mililitros), y se concentró al vacío hasta aproximadamente 20 mililitros. Entonces, se cargaron 50 mililitros de metanol, y se concentró al vacío nuevamente hasta aproximadamente 20 mililitros. Se cargaron 50 mililitros adicionales de metanol, para dar una solución del succinato de 4-((3aR,5aR,5bR, 7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((*R*)-2-((4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a, 5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-2,2-dimetilo en metanol. Esta mezcla se utilizó en el siguiente paso directamente. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 0.81–1.78 (m,49H),1.91 (s,6H), 2.18–2.20 (m,2H) 2.32–2.37 (m,3H), 3.02-3.08 (M, 2H?] 3.56–3.62 (m,4H) 4.00–4.04 (d,1H) 4.12–4.15 (d,1H) 4.27-4.40 (m,1H) 4.39-4.43 (m,1H), 7.43-7.45 (d, 2H), 7.52-7.54 (d,2H);

LC/MS: m/z calculado 793.5, encontrado 794.4 $(M+1)^+$.

Paso F: Intermediario 572

4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-

crisen-9-ilo) 2,2-dimetil-succinato de 1-terbutilo

Se agregó una solución del 2,2-dimetil-succinato de 4-((3aR, 5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((*R*)-2-((4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3, 3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo) (55 gramos, 69.3 milimoles) disuelto en metanol (825 mililitros), sal sódica de sulfito ácido de dimetil-amino-acetaldehído (66.8 gramos, 0.35 moles), y Et_3N (38.7 gramos, 0.38 moles) a un reactor. La reacción se agitó durante 2 a 3 horas a 30-40°C bajo protección de nitrógeno. Se agregó $NaBH_3CN$ (8.8 gramos, 0.14 moles), y se agitó a 30-40°C bajo protección de nitrógeno durante 13 a 15 horas. En seguida, la temperatura de la reacción se ajustó a 50-60°C, y se agitó durante 3 a 5 horas. La mezcla de reacción se concentró entonces hasta 275 mililitros, y entonces se agregó dicloro-metano (DCM) (550 mililitros), seguido por agua (440 mililitros). Las dos fases se separaron, y la fase de agua se extrajo con dicloro-metano (DCM) (dos veces con 385 mililitros cada vez). La fase orgánica se lavó con agua (dos veces con 358 mililitros cada vez). En seguida, la fase orgánica se concentró, para dar el 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8, 11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13, 13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-2,2-dimetil-succinato de 1-terbutilo (43 gramos de un aceite). El rendimiento es del 71 por ciento. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.27-7.29 (m, 4H),4.46–4.50 (m,1H), 4.08-4.13 (m,2 H), 4.00-4.02 (m, 1H), 3.59-3.60 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.03-2.67 (m, 14H), 0.62-1.42 (m, 57 H);

LC/MS: m/z calculado 864.5, encontrado 865.6 $(M+1)^+$.

<u>Paso G: Compuesto 51</u>

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

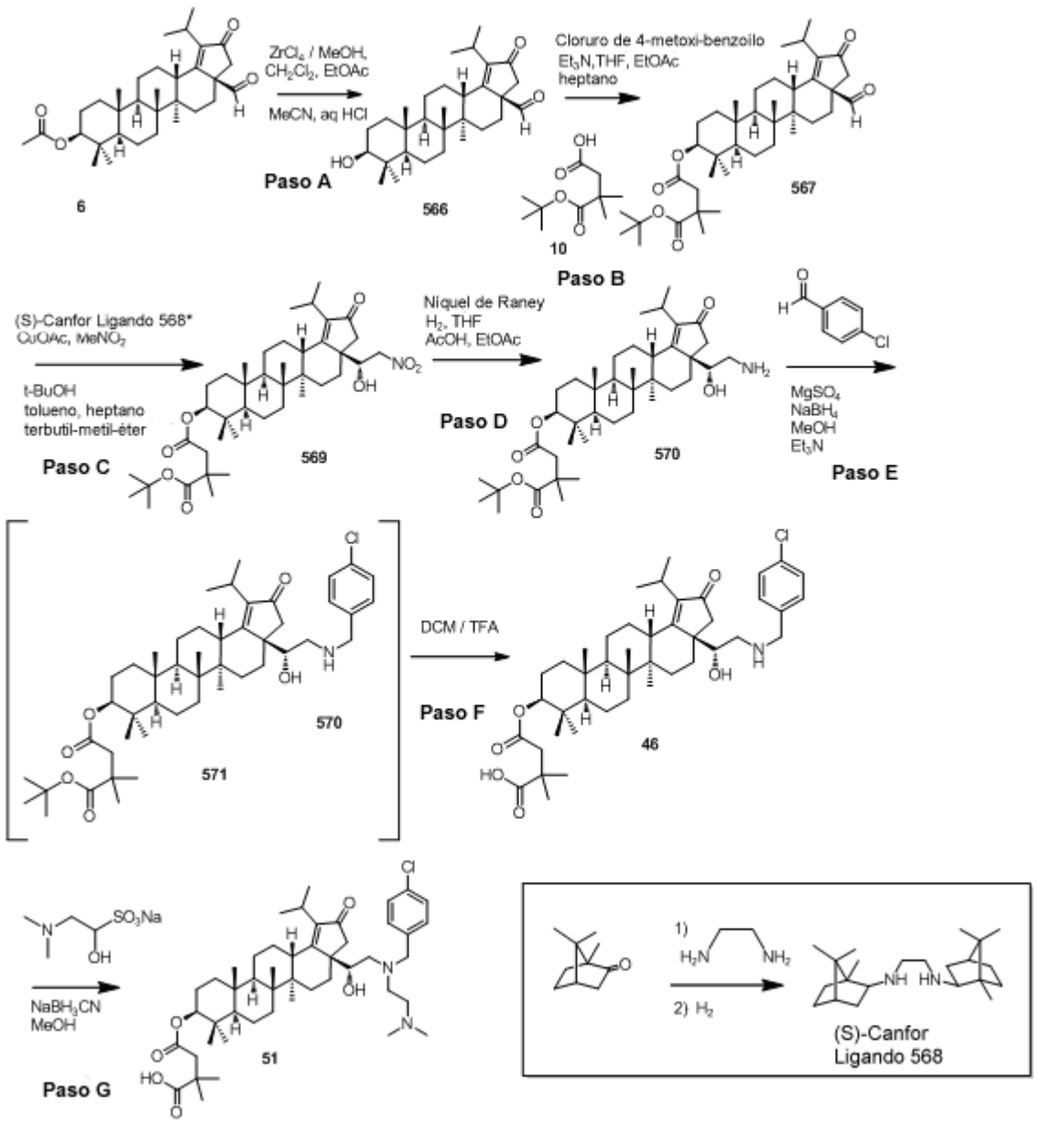
A partir del último paso, se disolvió el 4-((3aR,5aR,5bR,7aR, 9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octa-decahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-2,2-dimetil-succinato de 1-terbutilo (0.8 gramos, 0.92 milimoles) en 3.2 mililitros de dicloro-metano (DCM), entonces se cargaron 1.6 mililitros de ácido trifluoro-acético (TFA) en la solución.

La mezcla de reacción entonces se agitó a 15-25°C durante aproximadamente 1 a 3 horas. En seguida, la reacción se cargó con 4 mililitros de dicloro-metano (DCM) y 4 mililitros de agua, se agitó bien, y entonces se dejó asentarse. La fase acuosa se removió entonces, y la fase orgánica se lavó dos veces con agua (4 mililitros cada una). La fase acuosa se extrajo entonces con dicloro-metano (DCM) (1.6 mililitros). La fase orgánica combinada se lavó entonces con bicarbonato de sodio saturado hasta que el pH fue de entre 7 y 8, seguido por dos lavados más con agua (de 4 mililitros cada uno).

En seguida, la fase orgánica se evaporó al vacío, para dar 0.69 gramos del producto crudo. El producto crudo se disolvió entonces en 4.8 mililitros de isopropanol, y se calentó a reflujo para disolver todo el material. Se agregó acetonitrilo (19 mililitros), y se llevó hasta un suave reflujo, y se dejó empezar a enfriarse mientras se sembraba con 2 miligramos de material de siembra a 45°C. La mezcla entonces se agitó a 45°C durante 2 horas. Los sólidos empezaron a formarse, y se enfriaron a aproximadamente 10°C a 20°C, y se agitaron durante 3 horas. Los sólidos en solución se filtraron, y entonces se enjuagaron dos veces con 1 gramo de acetonitrilo cada vez.

Los sólidos se secaron entonces en un horno al vacío a 45°C durante 18 horas, para dar el producto deseado: Ácido *4-(((3aR,5aR, 5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-penta-metil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico* (0.59 gramos, el rendimiento fue del 78 por ciento).

Ejemplo 499: Compuesto 51



Los procedimientos para los pasos A y D a continuación no están incluidos, y son similares a aquéllos reportados en los ejemplos anteriores, y serán entendidos por un experto en la materia.

Paso B: Intermediario 567

4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-formil-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a, 8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-2,2-dimetil-succinato de 1-terbutilo

El material de partida del (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR, 13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo- 3,3a,4,5, 5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-3a-

carbaldehído (5 gramos, 11 milimoles), ácido 4-(terbutoxi)-3,3-dimetil-4-oxo-butanoico (3.4 gramos, 16.5 mili-moles), tetrahidrofurano (THF) (“tetrahidrofurano (THF)” -100 mililitros), y trietil-amina (3.4 gramos, 33 milimoles), se cargaron en un matraz.

La mezcla se agitó luego durante aproximadamente 20 a 30 minutos a aproximadamente 0°C a 5°C. Entonces, se agregó cloruro de 4-metoxi-benzoílo (2.8 gramos, 16.5 milimoles) a través de un embudo de goteo, aunque la temperatura de la reacción se mantuvo a aproximadamente 0°C a 5°C. La reacción se agitó luego durante 1 hora adicional, entonces se agregó DMAP (“dimetil-amino-piridina” - 0.2 gramos, 1.65 milimoles), y la reacción se dejó agitándose a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 a 30 horas hasta verificar que estaba completa mediante HPLC.

En seguida, la reacción se cargó con acetato de etilo (100 mililitros) y agua (50 mililitros), se agitó bien y se dejó asentarse. La fase acuosa se removió, y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 mililitros, 2 veces), seguida por agua (50 mililitros). La solución de la reacción se evaporó al vacío hasta aproximadamente 5 a 10 mililitros para producir sólidos. Se agregó una cantidad adicional de heptano (50 mililitros), y la reacción se calentó nuevamente a reflujo hasta casi formar una solución, y se enfrió lentamente a temperatura ambiente, y se dejó agitándose durante 15 minutos; entonces se enfrió a 0°C durante aproximadamente dos horas, y los sólidos se filtraron. En seguida, los sólidos se lavaron con heptano (50 mililitros, 2 veces), y se secaron a 50°C al vacío, para dar el compuesto deseado como un sólido grisáceo del 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-formil-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7, 7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-2,2-dimetil-succinato de 1-terbutilo. (4.7 gramos, el rendimiento es del 67 por ciento).

Paso C: Intermediario 569

4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-nitro-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a, 5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo) 2,2-dimetil-succinato de 1-terbutilo

Una reacción se cargó con el 2,2-dimetil-succinato de 4-((3aR, 5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-formil-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo) (6 gramos, 9.4 milimoles), terbutanol (60 mililitros), y tolueno (18 mililitros), y la temperatura se ajustó a 20-25°C. El ligando (N1,N2-bis-(1,7,7-trimetil-biciclo-[2.2.1]-heptan-2-il)-etan-1,2-diamina (0.2 gramos, 0.57 milimoles)), y acetato de cobre(I) (0.06 gramos, 0.47 milimoles) se agregaron en una sola porción, y la reacción se dejó agitándose a 20-25°C durante 3 a 5 horas.

La reacción entonces se enfrió a una temperatura de 7°C a 13°C. Después, la reacción se cargó con nitro-metano (3.9 gramos, 63 milimoles), y se dejó agitándose a 7-13°C durante aproximadamente 30 horas. La reacción se cargó con nitro-metano adicional (2.2 gramos, 35.7 milimoles), y se dejó agitándose a 7-13°C durante aproximadamente 40 horas. La reacción se cargó nuevamente con nitro-metano adicional (2.2 gramos, 35.7 milimoles), y se dejó agitándose a 7-13°C durante aproximadamente 20 horas.

En seguida, la reacción se cargó con metil-terbutil-éter (“metil-terbutil-éter” -90 mililitros), y con una solución de cloruro de amonio al 15 por ciento (36 mililitros), y se dejó agitándose durante 30 minutos, y entonces se dejó separarse en dos fases. La fase orgánica se lavó con agua (30 mililitros), seguida por salmuera (24 mililitros). La fase orgánica se concentró entonces hasta 12 mililitros, y se agregó metil-terbutil-éter (MTBE) (3 mililitros). En seguida, se agregó lentamente n-heptano (60 mililitros), y entonces se agitó a 10-20°C durante 2 horas. La solución entonces se filtró y se lavó con n-heptano, la torta entonces se secó bajo un vacío a 50-55°C, para dar el 2,2-dimetil-succinato de 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR, 13aS)-3a-((*R*)-1-hidroxi-2-nitro-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-penta-metil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octa-decahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo) como un sólido grisáceo 4.27 gramos. (65 por ciento de rendimiento)

Paso E: Intermediario 571

4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo) 2,2-dimetil-succinato de 1-terbutilo

El 2,2-dimetil-succinato de 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR, 11bR,13aS)-3a-((*R*)-2-amino-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-1-terbutilo (15 gramos, 22.4 milimoles) se colocó en un matraz de fondo redondo, y entonces también se agregó lo siguiente: polvo de $MgSO_4$ (8.1 gramos, 56 milimoles), Et_3N (3.6 gramos, 35.8 milimoles), y p-cloro-benzaldehído (5.05 gramos, 29.1 milimoles), y se agregó metanol (MeOH) (300 mililitros). La reacción entonces se dejó agitándose durante 2 horas.

La mezcla de reacción entonces se enfrió a 0°C sobre un baño de hielo-salmuera, y se trató con $NaBH_4$ sólido (1.61 gramos, 42.56 milimoles), bajo 10°C, y se dejó agitándose a 20°C durante aproximadamente 45 minutos. La HPLC después de este tiempo mostró que la reacción estaba completa. La reacción entonces se filtró a través de un lecho de Celite^{MR}. Los sólidos se enjuagaron con metanol (MeOH) adicional (75 mililitros), y luego con dicloro-metano (DCM) (150 mililitros). El filtrado/enjuague se trató con agua (150 mililitros), y se agitó en un embudo de separación. Las capas orgánicas luego se lavaron con agua (150 mililitros). En seguida, la fase orgánica se evaporó, para dar 15 gramos del 4-((3aR,5aR, 5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((*R*)-2-((4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a, 5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-2,2-dimetil-succinato de 1-terbutilo como un sólido espumoso, 84 por ciento de rendimiento. El producto crudo se utilizó para el siguiente paso directamente.

Paso F: Compuesto 46

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-

3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico, sal de ácido 2,2,2-trifluoro-acético (TFA) (1:1)

Se disolvió el 4-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((*R*)-2-((4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8, 11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13, 13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-2,2-dimetil-succinato de 1-terbutilo (15 gramos,18.9 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (150 mililitros), y se trató con ácido trifluoro-acético (TFA) (30 mililitros), y se dejó agitándose a temperatura ambiente. La reacción se completó en aproximadamente 10 horas. En seguida, la reacción se lavó con agua (150 mililitros, 2 veces), y la fase orgánica se evaporó hasta un volumen mínimo, y se agregó acetato de etilo (150 mililitros en volumen), y entonces se evaporó nuevamente hasta un volumen mínimo.

Se evaporó nuevamente hasta un volumen mínimo, y entonces se disolvió en un volumen total de 150 mililitros de acetato de etilo.

En seguida, la solución resultante se calentó hasta casi el reflujo, y entonces se diluyó con heptano (90 mililitros), y se agitó mientras se enfriaba a temperatura ambiente, en cuyo punto, se formaron sólidos. La solución se agitó luego durante 30 minutos y se filtró. Los sólidos filtrados se enjuagaron con heptano (30 mililitros), y se secaron para dar 13 gramos del ácido 4-(((3aR,5aR,5bR, 7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((*R*)-2-((4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a, 5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico, sal de ácido 2,2,2- trifluoro-acético (TFA) (1:1), 81 por ciento de rendimiento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 0.60–1.89(m, 46H) 2.16–2.19(d,1H) 2.32–2.68 (m, 4H) 3.02–3.11 (m,1H) 4.10–4.26 (m, 3H), 4.38–4.42(dd,1H) 5.93(s,1H) 7.51(s,4H), 8.80-8.98(d, 2H); LC-MS: m/z calculado (base libre) 737.4, encontrado 738.1 (M+1)+.

Paso G: Compuesto 51

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-

amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

A partir del paso F anterior, el ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S, 11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico, sal de ácido trifluoro-acético (TFA) (9.0 gramos, 10.56 milimoles), se colocó en un matraz de fondo redondo, y se le agregaron la sal de sulfito ácido de dimetil-amino-acetaldehído (5.05 gramos, 26.4 milimoles), y CH_3COONa (3.46 gramos, 42.23 milimoles), y se agregó metanol (MeOH) (180 mililitros), y se dejó agitándose durante 1 hora.

A la mezcla de reacción se le agregó $NaBH_3CN$ (2.65 gramos, 42.23 milimoles), y se dejó agitándose a 25°C durante aproximadamente 36 horas. La HPLC después de este tiempo mostró que la reacción estaba completa. En seguida, la reacción se filtró a través de un lecho de Celite^{MR}. Los sólidos entonces se enjuagaron con metanol (MeOH) adicional (45 mililitros), y luego con dicloro-metano (DCM) (90 mililitros). El filtrado/enjuague se trató con agua (45 mililitros), y se agitó en un embudo de separación. Las capas orgánicas se lavaron entonces con $NaHCO_3$ (4 veces - 45 mililitros cada una), y agua (dos veces - 45 mililitros cada una).

La fase orgánica entonces se evaporó hasta un volumen mínimo, y se agregó i-PrOH (36 mililitros), y se calentó a 75°C durante 2 horas. La solución resultante entonces se diluyó con CH_3CN (45 mililitros) a 75°C. La solución entonces se enfrió a 5°C durante 4 horas. La solución luego se agitó a 5°C durante 2 horas, y se filtró. El filtrado entonces se enjuagó con CH_3CN (9 mililitros) y se secó, para dar el *ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico* (5.6 gramos, 65 por ciento de rendimiento).

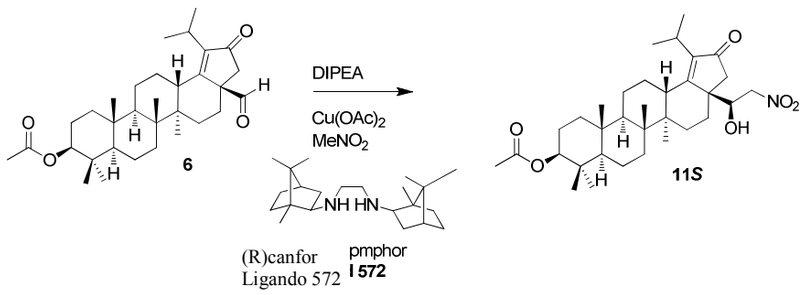
Recristalización

A partir del paso G anterior, el *ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S, 11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico* crudo (5.6 gramos) se colocó en un matraz de fondo redondo y se le agrega i-PrOH (36 mililitros), y se calentó a 75°C durante 2 horas. En seguida, la reacción se diluyó con CH_3CN (45 mililitros) a 75°C. La reacción entonces se enfrió a 5°C durante 4 horas.

La reacción entonces se agitó a 5°C durante 2 horas y se filtró. Entonces el filtrado se enjuagó con CH_3CN (9 mililitros), y se secó para dar 4.8 gramos del ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR, 11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico, 84 por ciento de rendimiento.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 0.80–0.29 (m,14H),0.97–1.17 (m, 21H),1.32-1.91 (m, 13), 2.08–2.23 (m,12H) 2.27–2.38 (m, 3H) 2.40-2.46 (m, 1H) 2.51-2.20 (m,1H) 2.66–2.70 (m,1H) 3.00–3.04 (m,1.0H) 3.71–3.78(m, 1H) 3.89-3.91(d, 1H) 4.37-4.41(dd, 1H), 7.31-7.37 (m,4H); LC-MS: m/z calculado 808.5, encontrado 809.1 (M+1)+.

Síntesis del Intermediario 11*S*



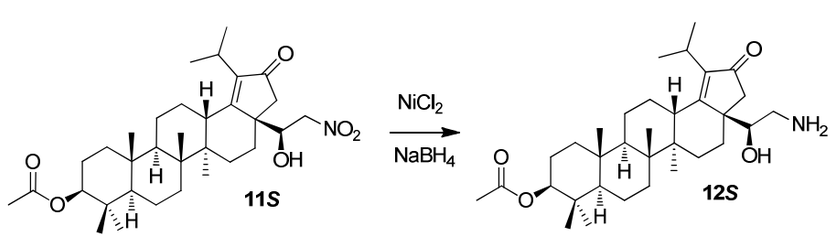
Acetato de (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-hidroxi-2-nitroetil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo

El acetato de (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-formil-1-iso-propil-

5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo (2.0 gramos, 4.03 milimoles) se colocó en un matraz con n-BuOH (10 mililitros), y catalizador de diamina derivado a partir de (N1,N2-bis-(1,7,7-trimetil-biciclo-[2.2.1]-heptan-2-il)-etan-1,2-diamina de (R)-canfor, 0.08 gramos, 0.242 milimoles) catalizador de diamina y $Cu(OAc)_2$ (0.037 gramos, 0.201 milimoles), y se agitó aproximadamente 16 horas a temperatura ambiente.

La reacción entonces se enfrió a aproximadamente 0°C, y se trató con nitro-metano (1.23 gramos, 20.1 milimoles), y base de Hunig (("*N*,*N*-di-isopropil-etil-amina" - 0.053 gramos, 0.40 milimoles), y se dejó para sostener a 5°C durante 24 horas. Se agregaron BuOH adicional (25 mililitros), y base de Hunig ("*N*,*N*-di-isopropil-etil-amina") y la reacción se mantuvo a -10°C durante 24 horas, y luego a temperatura ambiente durante 24 horas. Los sólidos presentes en la reacción se filtraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido grisáceo (1.1 gramos, 49 por ciento como mezcla de aproximadamente 95:5 de diaestereómeros). ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ = 4.89 (bd, 1 H), 4.57 (d, 1 H), 4.49 (dd, 1 H), 4.34 (dd, 1 H), 3.21 (m, 1H) 2.94 (dd, 1H) 2.38 (m, 2H) 2.08 a 0.8 (m, 54H) *Nota: La integración de la región 2.4 a 0.8 del espectro es más alta debido a la presencia de impurezas en la muestra.

<u>Síntesis de Intermediario 12*S*</u>



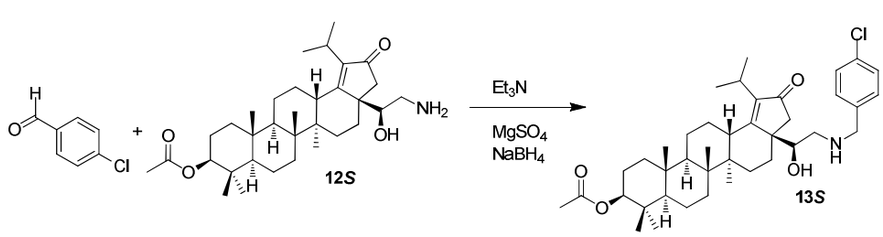
Acetato de (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-amino-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo

A un matraz que contenía el acetato de (3aR,5aR,5bR, 7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-

3a-((S)-1-hidroxi-2-nitroetil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo (aproximadamente 95 por ciento del diaestereómero individual a partir del Intermediario 11*S* de la etapa anterior, 0.5 gramos, 0.89 milimoles) en metanol, y se enfrió a -5°C, se agregó $NiCl_2$ (0.232 gramos, 1.79 milimoles). El contenido se agitó y se trató con $NaBH_4$ (0.475 gramos, 12.5 milimoles), el cual se agregó lentamente en porciones sobre un periodo de 30 minutos mientras que se mantiene a aproximadamente -5°C.

Una reacción extremadamente exotérmica dio como resultado alguna pérdida de material. La reacción se calentó a temperatura ambiente lentamente durante un periodo de 30 minutos y se dejó agitándose durante aproximadamente 2 horas. La reacción entonces se apagó con solución de NH_4Cl y se diluyó con cloruro de metileno. Las capaz líquidas se separaron, y la capa orgánica se lavó varias veces con solución de NH_4Cl. En seguida, la capa orgánica se evaporó a sequedad, y el residuo se pasó por cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con 10 por ciento de metanol-dicloro-metano (DCM). El producto que contiene fracciones se evaporó, para dar el compuesto del título como un sólido gris (250 miligramos, 53 por ciento de rendimiento). La muestra se llevó a cabo en la siguiente etapa sin más caracterización.

<u>Síntesis de Intermediario 13*S*</u>

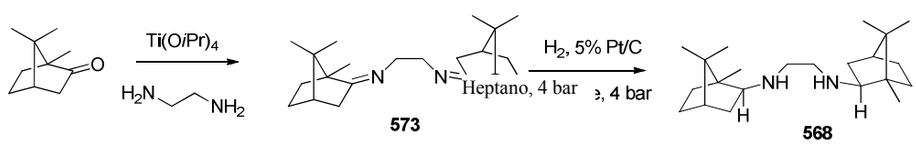


Acetato de (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo

A un matraz que contenía el acetato de (3aR,5aR,5bR,7aR,9S, 11aR,11bR,13aS)-

3a-((S)-2-amino-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-ilo (200 mili-gramos, 379 milimoles), y metanol (15 mililitros), se le agregó trietil-amina (15 miligramos, 0.152 milimoles), sulfato de magnesio (68 miligramos, 0.168 milimoles), y 4-cloro-benzaldehído (64 miligramos, 0.455 milimoles). Los contenidos se dejaron agitándose a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. A la mezcla resultante se le agregó borohidruro de sodio (17 miligramos, 455 milimoles) en una sola porción, y la reacción se dejó agitándose a temperatura ambiente durante dos y medio días. La reacción entonces se cargó con 20 por ciento exceso adicional del p-Cl-benzaldehído y borohidruro de sodio y se dejó agitándose 2 horas adicionales. Finalmente, la reacción se apagó con agua, se dejó agitándose 15 minutos y los sólidos se filtraron para proporcionar el compuesto del título contaminado con impurezas. LC/MS: m/z calculado 651.4, encontrado 652 $(M+1)^+$.

Síntesis de ligando de diamina quiral derivada de (*S*)-canfor 568



573 568

Paso A: *N*,*N*'-bis-(isobornil)-etilen-di-imina (573).

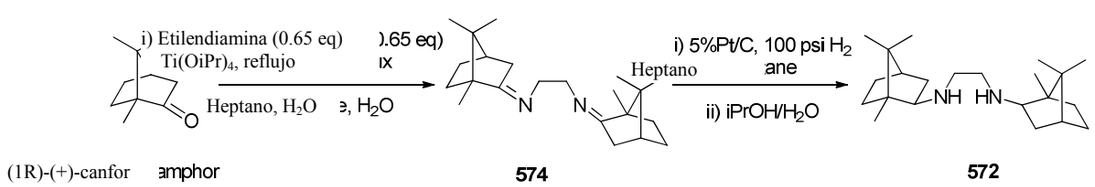
Se agregó isopropóxido de titanio(IV) (235.4 gramos, 830 milimoles, 1.04 equivalentes) a un matraz que contenía (1S)-(-)-canfor (121.43 gramos, 798 milimoles, 1 equivalente), a temperatura ambiente. La reacción entonces se calentó a aproximadamente 50°C. En seguida, se cargó etilen-diamina (31.2 gramos, 518 milimoles, 0.65 equivalentes) a la reacción. Entonces la temperatura se mantuvo arriba de 45°C durante la adición. La reacción entonces se calentó a aproximadamente 91°C durante 17 horas. En seguida, la reacción se enfrió a 20-25°C y se agregó heptano (1.2 litros). Se agregó agua (29.9 gramos, 1659 milimoles, 2.08 equivalentes), durante cuando menos 15 minutos. La pasta acuosa se agitó luego durante 20 minutos a temperatura ambiente, se enfrió a aproximadamente 0°C, y se agitó durante 30 minutos a aproximadamente 0°C. La pasta acuosa entonces se filtró y los sólidos se lavan con heptano (607 mililitros). La

solución de di-imina se almacenó a aproximadamente 5°C durante la noche. La solución entonces se calentó a temperatura ambiente, y se filtró para remover las sales adicionales. En seguida, la solución se concentró parcialmente y se filtró a través de Celite^{MR}. Finalmente, la solución se concentró a aproximadamente 608 mililitros, y se utilizó como está en la siguiente reacción.

Paso B: Ligando de *N,N'*-bis-(isobornil)-etilen-diamina (568).

A un Reactor de Laboratorio Encamisado de 1 litro (JLR), se agregó a la solución de di-imina anterior seguida por Pt/C al 5 por ciento (Johnson-Matthey, B501018-5, 6.6 gramos). La reacción se hidrogenó durante aproximadamente 15 horas a 4 bar a temperatura ambiente. La reacción se filtró y se lavó con heptano (300 mililitros). La solución se concentró para proporcionar un sólido blanco (115.07 gramos). Estos dos pasos de procedimiento se repitieron. Ambos lotes se combinaron. Los intentos por cristalizar el material a partir de *i*-PrOH y agua fracasaron. El producto se extrajo con heptano. LA capa de heptano se lavó entonces con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró sobre un evaporador giratorio y luego al alto vacío. El producto **568** (222.18 g) se obtuvo como un sólido blanco y se utilizó como está en la reacción de Henry asimétrica. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.69-2.61 (m, 1 H), 2.53-2.47 (m, 2 H), 1.71-1.63 (m, 2 H), 1.6-1.43 (m, 3 H), 1.1-1.01 (m, 2H), 1.01-0.98 (m, 3H), 0.89-0.83 (m, 3H), 0.81-0.78 (m, 3H)

Síntesis de ligando de diamina quiral derivada de (*R*)-canfor 572



(1R)-(+)-canfor amphor **574** **572**

Este material se preparó con modificaciones a los métodos mostrados en Tetrahedron: *Asimetry* 14 (2003) 1451–1454.

Paso A: *N,N'*-bis-(isobornil)-etilen-di-imina (574).

Se cargó isopropóxido de titanio (100 mililitros, 341 milimoles, 1.04 equivalentes) a un matraz de fondo redondo que contenía (1R)-(+)-canfor (50 gramos, 328 milimoles) a

20-25°C. La mezcla de reacción entonces se calentó a 50°C, en cuyo tiempo se cargó etilen-diamina (14.3 mililitros, 213 milimoles, 0.65 equivalentes) a la reacción. Nota: La adición de etilen-diamina fue exotérmica, pero es importante conducir los cambios sobre 45°C para prevenir la solidificación de la mezcla de reacción como se forman complejos titanio/etilen-diamina. La solución entonces se calentó a reflujo (aproximadamente 90-92°C) durante 20 a 24 horas. En este tiempo, la reacción se enfrió a 20-25°C, y se diluyó con heptano (500 mililitros), seguida por la adición lenta de H_2O (12.3 mililitros, 2.08 equivalentes) durante aproximadamente 15 minutos para iniciar la formación (y precipitación subsecuente) de TiO_2 a partir de la reacción. La pasta acuosa se agitó durante 20 minutos a 20-25°C, se enfrió a 0°C, y se agitó durante 20 minutos a 0°C. Finalmente, el precipitado se filtró y se lavó con heptano (250 mililitros) para obtener una solución de di-imina (**573**) en heptano, la cual se concentró a 250 mililitros de heptano (volumen de aproximadamente 4.6) antes de su uso en la etapa de hidrogenación subsecuente.

Paso B: Ligando de *N,N'*-bis-(isobornil)-etilen-diamina (572).

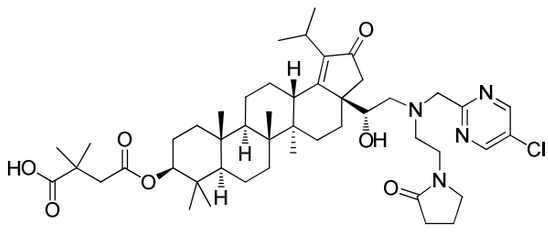
El catalizador Johnson-Matthey Yellow Kit #28 [Pt/C al 5 por ciento, B501018-5] (2.7 gramos, 5 por ciento en peso wrt **6**) se cargó a un recipiente Parr, seguido por una solución de di-imina (**6**) en heptano (aproximadamente 54 gramos en 250 mililitros de heptano). La reacción se hidrogenó durante 15 horas a 7kg/cm^2 (100 psi) H_2, 20°C, en cuyo tiempo solamente se observó el producto mediante LCMS. La mezcla entonces se filtró a través de un cojín de Celite, y se lavó con heptano (130 mililitros). El solvente filtrado se intercambió de heptanos a isopropanol (270 mililitros, 5 volúmenes), después de de lo cual se cargó agua (86 mililitros, 1.5 volúmenes) y la reacción se calentó a reflujo para disolver todo el material. El enfriamiento lento de la solución a 20°C dio como resultado la cristalización del producto. se cargó agua adicional (200 mililitros, 3.7 volúmenes) durante 15 minutos y la reacción se mantuvo durante 20 minutos adicionales. La pasta acuosa entonces se enfrió a 0°C y se mantuvo durante 30 minutos, en cuyo tiempo el producto se filtró y se lavó a 0°C con la mezcla de 1:1 agua/isopropanol (130

mililitros), para proporcionar 46.05 gramos (**572**) (84.3 por ciento) después de secar durante la noche.

Los intermediarios **11*S*, 12*S*, y 13*S*** anteriores sirven para demostrar la solicitud de la reacción de Henry asimétrica para producir el S-alcohol sobre un intermediario útil en la consistencia del rendimiento y la selectividad con los ejemplos tempranos que proporciona el alcohol *R*-diaestereomérico. Será evidente para un experto en la materia que esta metodología se pueden emplear en combinación con los andamiajes derivados de triterpeno apropiados para dar cualquiera de los diaestereómeros *R* o *S* sobre la elección del ligando quiral de diamina derivada de canfor apropiada bajo las condiciones delineadas en la presente. Adicionalmente, se muestra que los intermediarios de nitro-alcohol anteriores, si la mezcla de alcoholes diaestereoméricos o en forma ópticamente enriquecida es útil para proporcionar los compuestos de la fórmula I o de la fórmula II.

Ejemplo 500: Compuesto 575

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(((5-cloro-pirimidin-2-il)-metil)-(2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

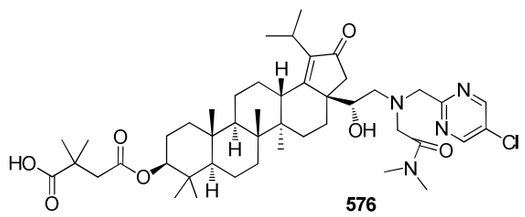


575

LC/MS: m/z calculado 850.5, encontrado 851.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 501: Compuesto 576

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(((5-cloro-pirimidin-2-il)-metil)-(2-(dimetil-amino)-2-oxoetil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a, 5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

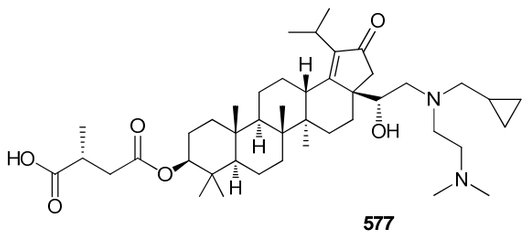


576

LC/MS: m/z calculado 824.5, encontrado 825.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 502: Compuesto 577

Ácido (R)-4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((ciclopropil-metil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2-metil-4-oxo-butanoico

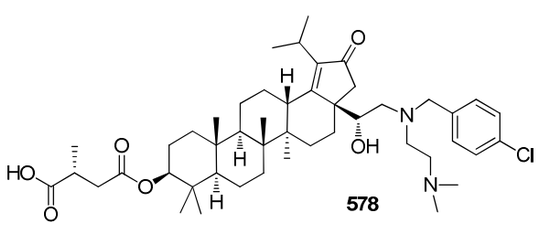


577

LC/MS: m/z calculado 724.5, encontrado 725.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 503: Compuesto 578

Ácido (R)-4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10, 11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2-metil-4-oxo-butanoico

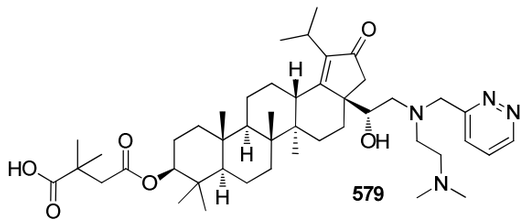


578

LC/MS: m/z calculado 794.5, encontrado 795.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 504: Compuesto 579

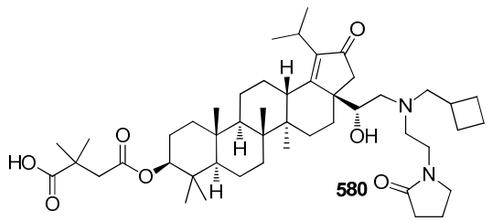
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-(dimetil-amino)-etil)-(piridazin-3-il-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 776.5, encontrado 777.6 $(M + 1)^+$

Ejemplo 505: Compuesto 580

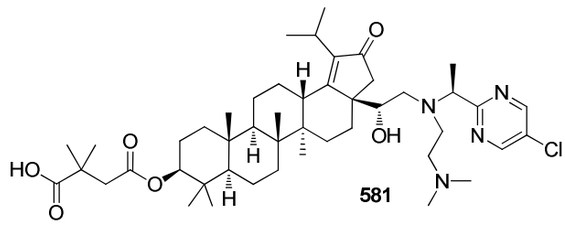
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((ciclobutil-metil)-(2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a, 8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 792.6, encontrado 793.6 $(M + 1)^+$

Ejemplo 506: Compuesto 581

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(((S)-1-(5-cloro-pirimidin-2-il)-etil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

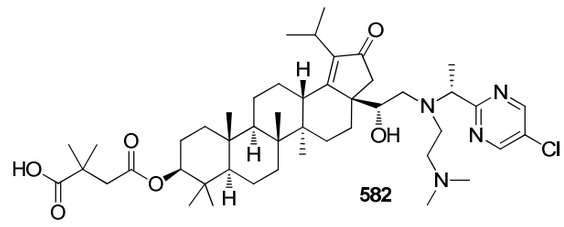


581

LC/MS: m/z calculado 824.5, encontrado 825.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 507: Compuesto 582

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(((R)-1-(5-cloro-pirimidin-2-il)-etil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6, 7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

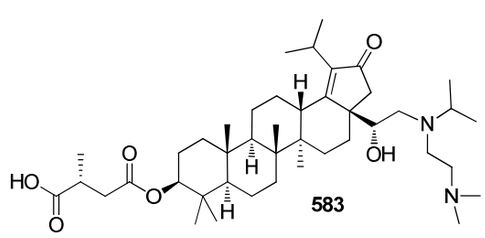


582

LC/MS: m/z calculado 824.5, encontrado 825.5 $(M + 1)^+$

Ejemplo 508: Compuesto 583

Ácido (R)-4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-(dimetil-amino)-etil)-(isopropil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10, 11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2-metil-4-oxo-butanoico



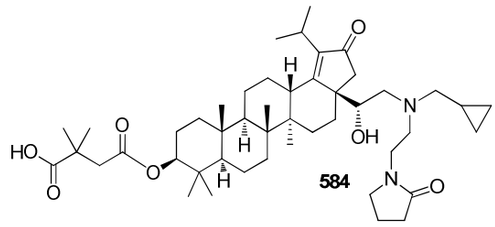
583

Masa de extracto: t Mass: 712.54

LC/MS: m/z calculado 712.5, encontrado 713.7 $(M + 1)^+$

Ejemplo 509: Compuesto 584

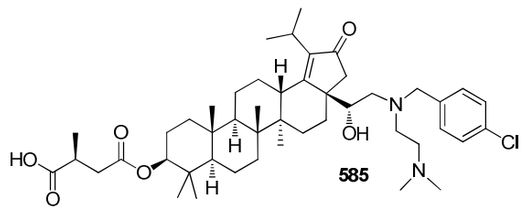
Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((ciclopropil-metil)-(2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico



LC/MS: m/z calculado 778.6, encontrado 779.6 $(M + 1)^+$

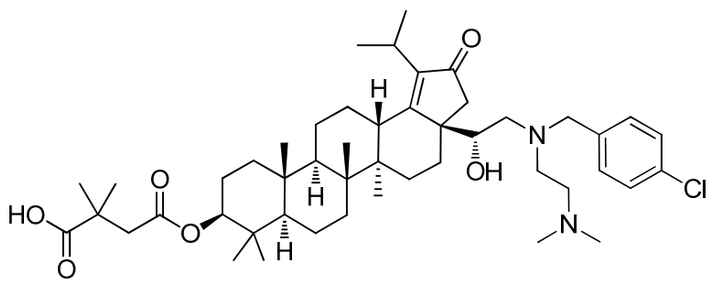
Ejemplo 510: Compuesto 585

Ácido (S)-4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((4-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10, 11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2-metil-4-oxo-butanoico



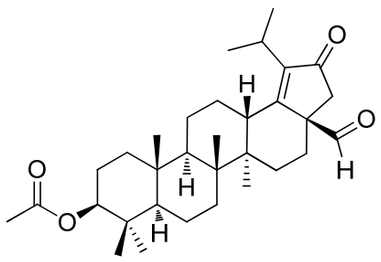
LC/MS: m/z calculado 794.5, encontrado 795.5 $(M + 1)^+$

Después de la descripción anterior de los procedimientos de síntesis para los compuestos descritos en la presente, se proporciona, de acuerdo con otras modalidades de la presente invención, un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) que tiene la estructura:



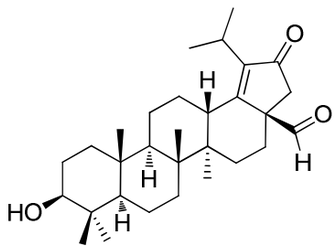
el cual comprende los pasos de:

(1) saponificar un compuesto que tiene la estructura:

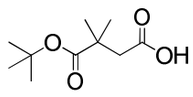


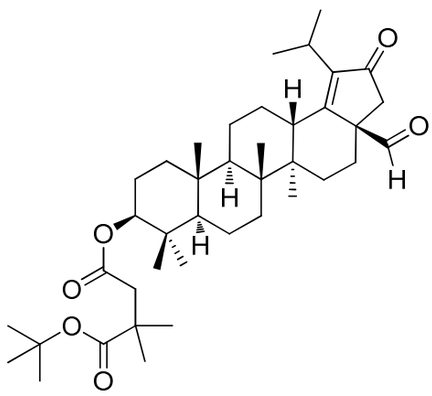
,

en la presencia de un primer catalizador de metal, con el objeto de proporcionar un compuesto que tiene la estructura:



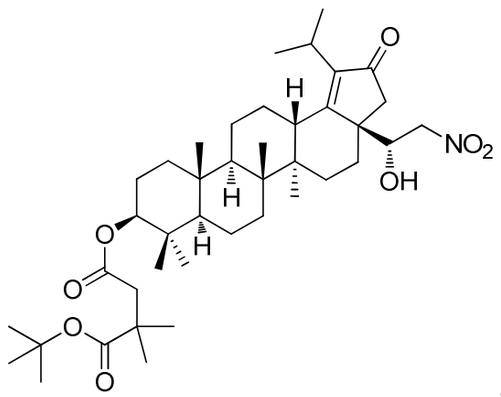
,

(2) hacer reaccionar el compuesto producto del paso (1), con un compuesto que tiene la estructura:  , en la presencia de un cloruro de ácido y una amina terciaria, con el objeto de proporcionar un compuesto que tiene la estructura:



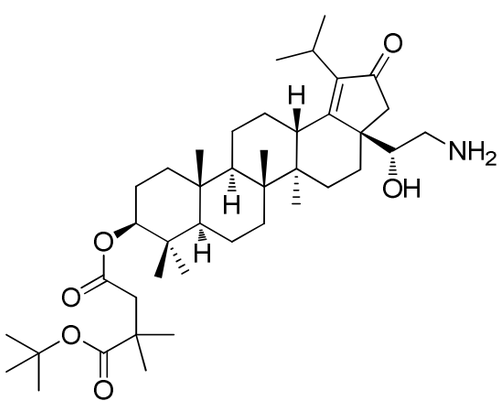
,

(3) hacer reaccionar nitro-metano con el compuesto producto del paso (2), en la presencia de un ligando quiral, una base opcional, y un segundo catalizador de metal, con el objeto de proporcionar un compuesto que tiene la estructura:



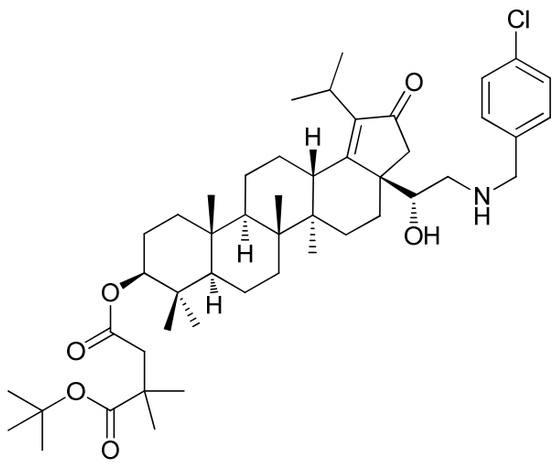
,

(4) reducir el compuesto producto del paso (3), en la presencia de un tercer catalizador de metal y gas de hidrógeno, con el objeto de proporcionar un compuesto que tiene la estructura:



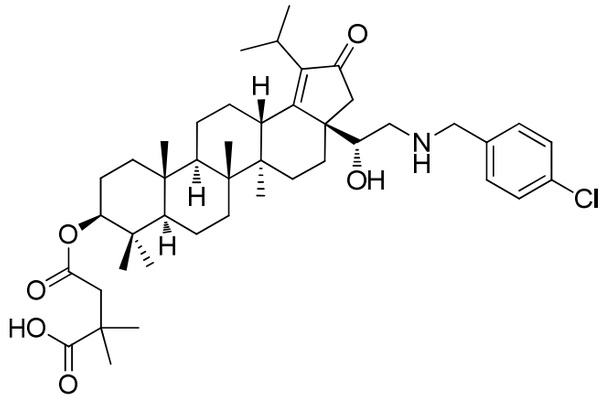
,

(5) hacer reaccionar p-cloro-benzaldehído con el compuesto producto del paso (4), en la presencia de un hidruro de metal, para proporcionar un compuesto que tiene la estructura:

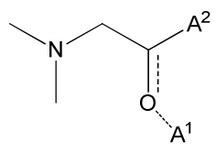


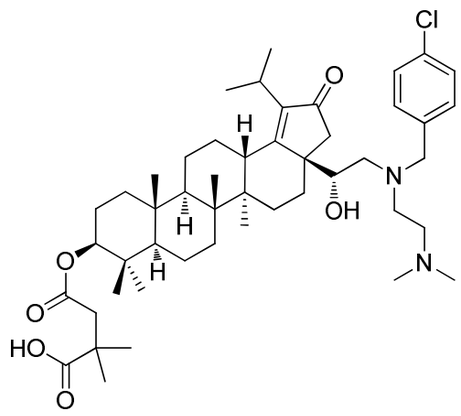
,

(6) acidificar el compuesto producto del paso (5), en la presencia de un ácido, con el objeto de proporcionar el compuesto que tiene la estructura:



,

(7) hacer reaccionar el compuesto producto del paso (6) con un compuesto que tiene la estructura de acuerdo con la fórmula III:  **(III)**, en donde A^1 está ya sea opcionalmente ausente, o bien se selecciona a partir del grupo que consiste en –H, metilo, y etilo; y A^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en –H, metoxilo, etoxilo, y $–SO_3^-Na^+$; mientras que está en la presencia de un hidruro de metal, con el objeto de proporcionar el compuesto que tiene la estructura:



.

Como será sabido por un experto en la materia después de leer los procedimientos sintéticos descritos en la presente, y los pasos de proceso descritos anteriormente y más adelante, se pueden utilizar varios componentes químicos adecuados para llevar a cabo los pasos del proceso. Estos componentes químicos adecuados se pueden utilizar de una manera intercambiable con la descripción de cualquier paso de proceso descrito en la presente de acuerdo con el conocimiento en la materia.

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde los uno o más pasos (1) a (7) se conducen en la presencia de un solvente.

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde los uno o más pasos (1) a (7) se conducen en la presencia de un solvente orgánico.

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde los uno o más pasos (1) a (7) se conducen en la presencia de un solvente, que se selecciona a partir del grupo que consiste en agua, dicloro-metilo, metanol, tetrahidrofurano (THF), acetato de tetrahidrofurano (THF), etanol, acetato de etilo, heptano, isopropanol, terbutanol, tolueno, acetonitrilo, y terbutil-metil-éter (TBME).

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde el primer catalizador de metal del paso (1) es un haluro de metal.

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un

proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde el primer catalizador de metal del paso (1) es tetracloruro de zirconio.

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde el cloruro de ácido del paso (2) se selecciona a partir del grupo que consiste en cloruro de benzoílo y cloruro de metoxi-benzoílo.

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde el cloruro de ácido del paso (2) es cloruro de metoxi-benzoílo.

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde la amina terciaria del paso (2) es un agente de acoplamiento de amina terciaria.

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde la amina terciaria del paso (2) se selecciona a partir del grupo que consiste en trietil-amina, N,N-di-isopropil-etil-amina, y clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetil-amino-propil]-carbodi-imida.

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde la amina terciaria del paso (2) es clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetil-amino-propil]-carbodi-imida.

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde la amina terciaria del paso (2) es trietil-amina.

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde el segundo catalizador de metal del paso (3) es un compuesto que comprende un metal seleccionado a partir del grupo que consiste en Zn, Co, Cu, Mg, y CR.

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde el segundo

catalizador de metal del paso (3) es un compuesto que comprende un metal seleccionado a partir del grupo que consiste en Cu(I) y Cu(II).

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde el segundo catalizador de metal del paso (3) es un compuesto que comprende Cu(I).

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde el segundo catalizador de metal del paso (3) se selecciona a partir del grupo que consiste en acetato de cobre(I) y acetato de Cu(II).

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde el segundo catalizador de metal del paso (3) es acetato de cobre(I).

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde el segundo catalizador de metal del paso (3) es acetato de cobre(II).

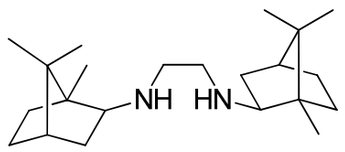
De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde la base opcional del paso (3) se selecciona a partir del grupo que consiste en hidróxidos, alcóxidos y carbonatos de metales alcalinos, aniones de fluoruro, y bases orgánicas no iónicas de aminas.

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde la base opcional del paso (3) es $^{i}PR_2Net$.

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde el ligando quiral del paso (3) es un derivado de S-Canfor.

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde el ligando quiral

del paso (3) es un compuesto que tiene la estructura:



.

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde el tercer catalizador de metal del paso (4) se selecciona a partir del grupo que consiste en Níquel de Raney, níquel, cloruro de níquel, aluminio, paladio, cobre, zinc, cromo, iridio, rodio, platino, y combinaciones de los mismos.

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde el tercer catalizador de metal del paso (4) es Níquel de Raney.

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde el hidrógeno del paso (4) es gas de hidrógeno.

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde el hidruro de metal del paso (5) es un borohidruro.

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde el hidruro de metal del paso (5) se selecciona a partir del grupo que consiste en $NaBH_4$ y $NaBH(OAc)_3$.

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde el hidruro de metal del paso (5) es $NaBH_4$.

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde el hidruro de metal del paso (5) es $NaBH(OAc)_3$.

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un

proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde el ácido del paso (6) se selecciona a partir del grupo que consiste en ácido trifluoro-acético, HCl, y ácido tricloro-acético,

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde el ácido del paso (6) es ácido trifluoro-acético.

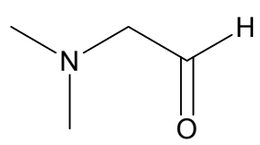
De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde el A^2 del paso (7) es $-SO_3Na$.

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde el A^2 del paso (7) es -H.

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde el A^1 del paso (7) está ausente.

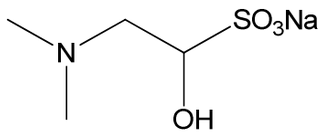
De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde el A^1 del paso (7) es -H.

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde el compuesto de la fórmula III del paso (7) tiene la siguiente estructura:

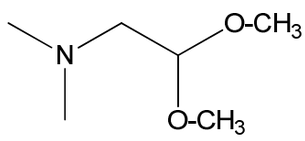


.

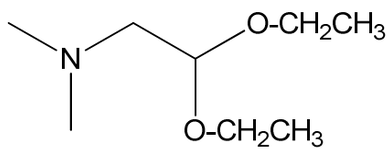
De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde el compuesto de la fórmula III del paso (7) tiene la siguiente estructura:



De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde el compuesto de la fórmula III del paso (7) tiene la siguiente estructura:



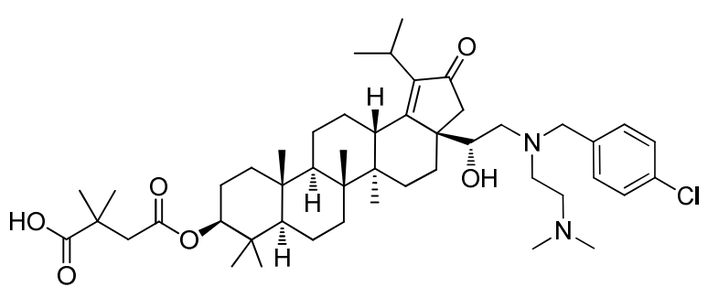
De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde el compuesto de la fórmula III del paso (7) tiene la siguiente estructura:



De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde el hidruro de metal del paso (7) es un borohidruro.

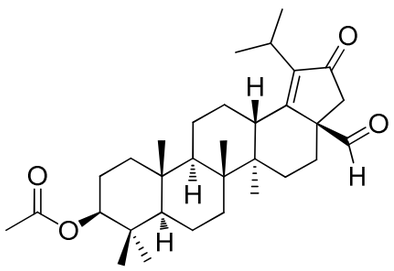
De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde el hidruro de metal del paso (7) es $NaBH_3CN$.

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) que tiene la estructura:



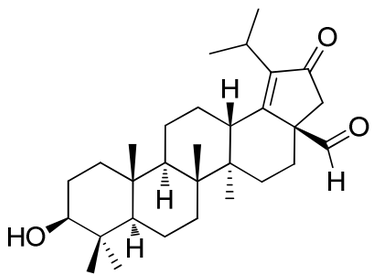
el cual comprende los pasos de:

(1) saponificar un compuesto que tiene la estructura:

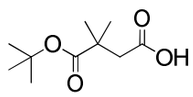


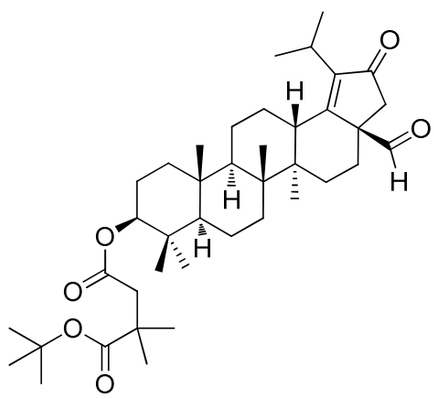
,

en la presencia de un primer catalizador de metal, con el objeto de proporcionar un compuesto que tiene la estructura:



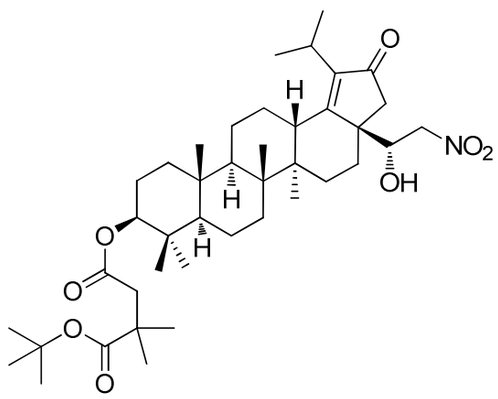
,

(2) hacer reaccionar el compuesto producto del paso (1), con un compuesto que tiene la estructura:  , en la presencia de un cloruro de ácido y una amina terciaria, con el objeto de proporcionar un compuesto que tiene la estructura:



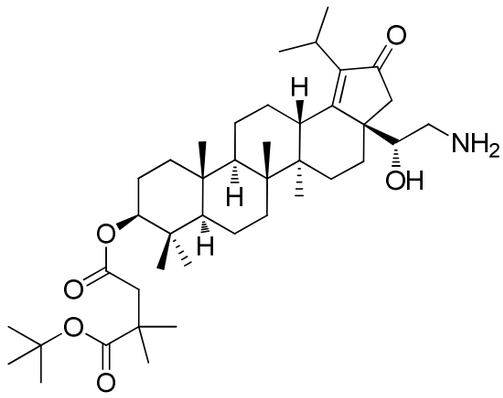
,

(3) hacer reaccionar nitro-metano con el compuesto producto del paso (2), en la presencia de un ligando quiral y una base y un segundo catalizador de metal, con el objeto de proporcionar un compuesto que tiene la estructura:



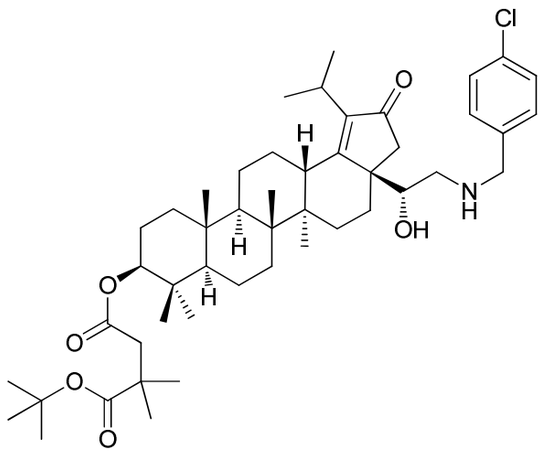
,

(4) reducir el compuesto producto del paso (3), en la presencia de un tercer catalizador de metal y gas de hidrógeno, con el objeto de proporcionar un compuesto que tiene la estructura:



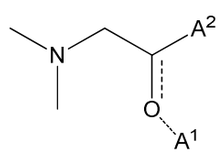
,

(5) hacer reaccionar p-cloro-benzaldehído con el compuesto producto del paso (4), en la presencia de un hidruro de metal y una amina terciaria, para proporcionar un compuesto que tiene la estructura:



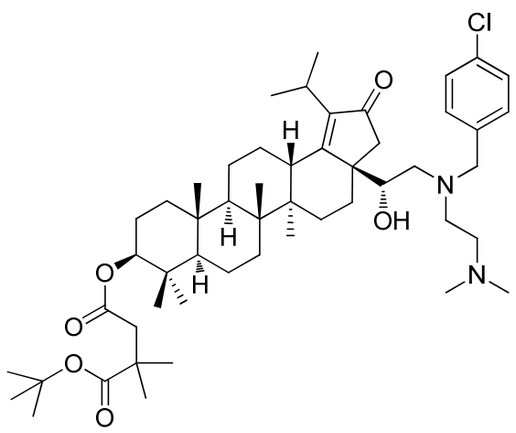
,

(6) hacer reaccionar el compuesto producto del paso (5) con un compuesto que

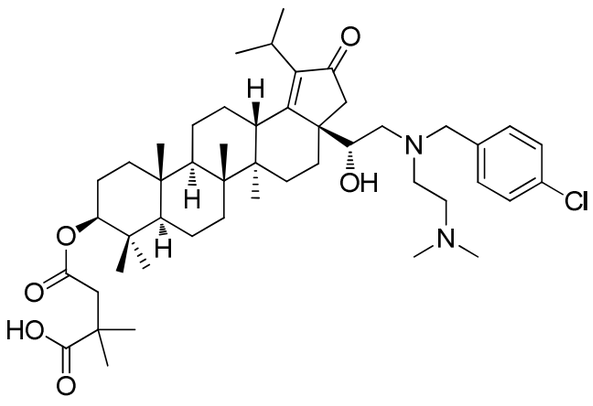


(III)

tiene la estructura de acuerdo con la fórmula III: , en donde A^1 está ya sea opcionalmente ausente, o bien se selecciona a partir del grupo que consiste en –H, metilo, y etilo; y A^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en –H, metoxilo, etoxilo, y $–SO_3^-Na^+$; mientras que está en la presencia de un hidruro de metal, con el objeto de proporcionar el compuesto que tiene la estructura:



(7) acidificar el compuesto producto del paso (6), en la presencia de un ácido, con el objeto de proporcionar el compuesto que tiene la estructura:



.

Con respecto a los procedimientos de síntesis en la presente, y de acuerdo con otras modalidades de la presente invención, también se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde los uno o más pasos (1) a (7) se conducen en la presencia de un solvente.

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un

proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde los uno o más pasos (1) a (7) se conducen en la presencia de un solvente orgánico.

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde los uno o más pasos (1) a (7) se conducen en la presencia de un solvente, que se selecciona a partir del grupo que consiste en agua, dicloro-metilo, metanol, tetrahidrofurano (THF), acetato de tetrahidrofurano (THF), etanol, acetato de etilo, heptano, isopropanol, terbutanol, tolueno, acetonitrilo, y terbutil-metil-éter (TBME).

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde la base del paso (3) se selecciona a partir del grupo que consiste en hidróxidos, alcóxidos y carbonatos de metales alcalinos, aniones de fluoruro, y bases orgánicas no iónicas de aminas.

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde la base del paso (3) es $^{i}PR_2Net$.

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde la amina terciaria del paso (5) se selecciona a partir del grupo que consiste en trietil-amina y clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetil-amino-propil]-carbodi-imida.

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde la amina terciaria del paso (5) es trietil-amina.

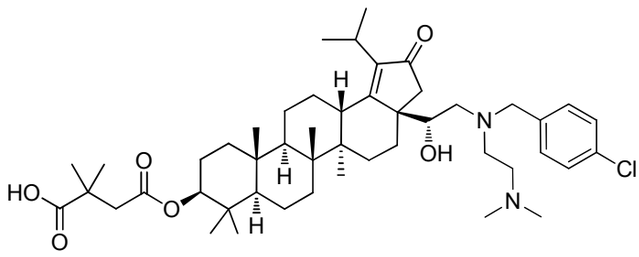
De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde el hidruro de metal del paso (5) es un borohidruro.

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde el hidruro de metal del paso (5) se selecciona a partir del grupo que consiste en $NaBH_4$ y $NaBH(OAc)_3$.

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde el hidruro de metal del paso (5) es $NaBH_4$.

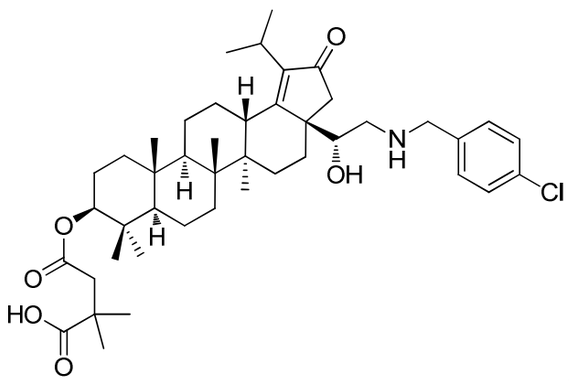
De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), en donde la amina terciaria del paso (6) es trietil-amina.

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), que tiene la estructura:



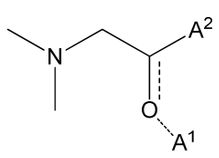
el cual comprende los pasos de:

(1) hacer reaccionar un compuesto que tiene la estructura:



,

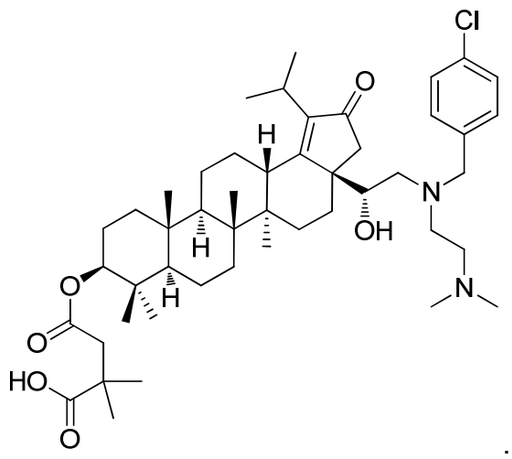
con un compuesto que tiene la estructura de acuerdo con la fórmula III:



(III)

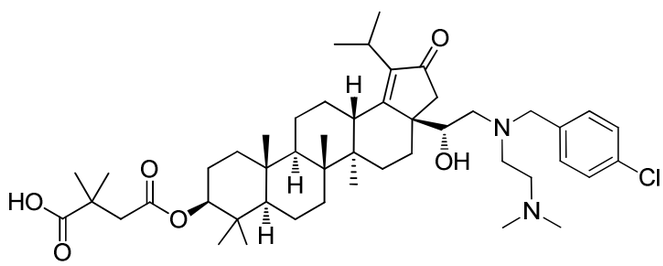
, en donde A^1 está ya sea opcionalmente ausente, o bien se selecciona a partir del grupo que consiste en –H, metilo, y etilo; y A^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en –H, metoxilo, etoxilo, y $–SO_3^-Na^+$; mientras que está en la presencia de un hidruro de metal, con el objeto de proporcionar el compuesto que tiene la

estructura:



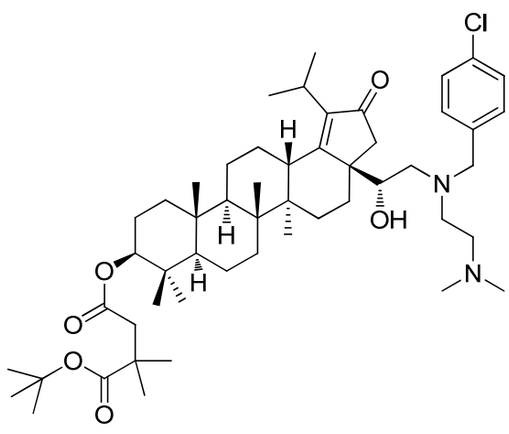
.

De acuerdo con otras modalidades de la presente invención y con los componentes de los pasos del proceso adecuados mencionados anteriormente, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), que tiene la estructura:



el cual comprende los pasos de:

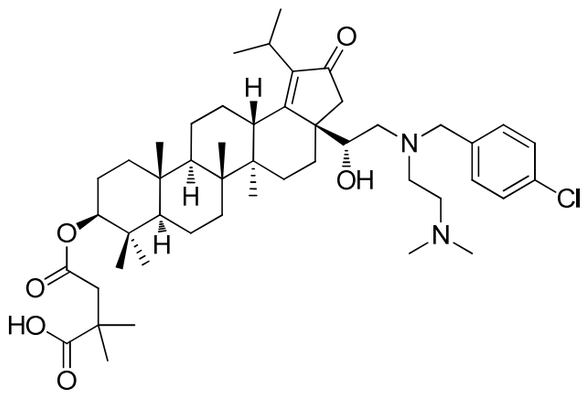
(1) acidificar un compuesto que tiene la estructura:



,

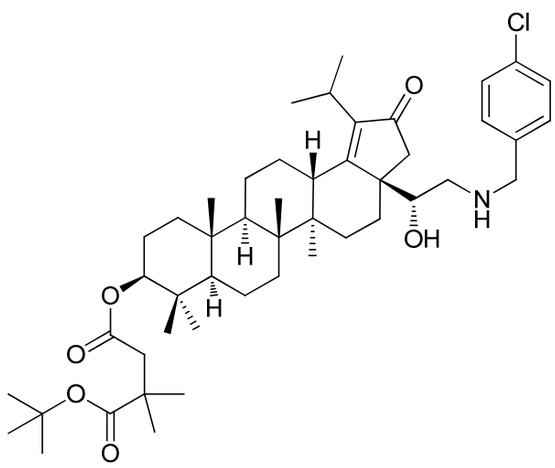
en la presencia de un ácido, con el objeto de proporcionar el compuesto que

tiene la estructura:



.

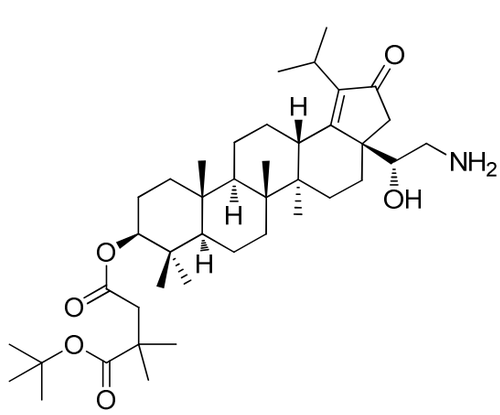
De acuerdo con otras modalidades de la presente invención y con los componentes de los pasos del proceso adecuados mencionados anteriormente, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), que tiene la estructura:



,

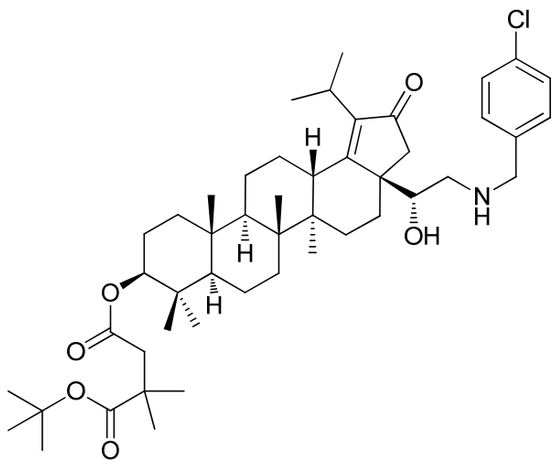
el cual comprende los pasos de:

(1) hacer reaccionar p-cloro-benzaldehído con un compuesto que tiene la estructura:



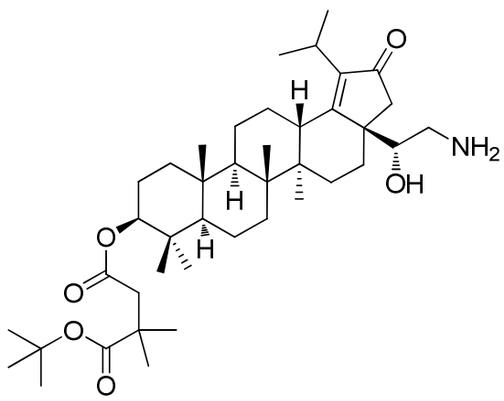
,

en la presencia de un hidruro de metal, para proporcionar el compuesto que tiene la estructura:



.

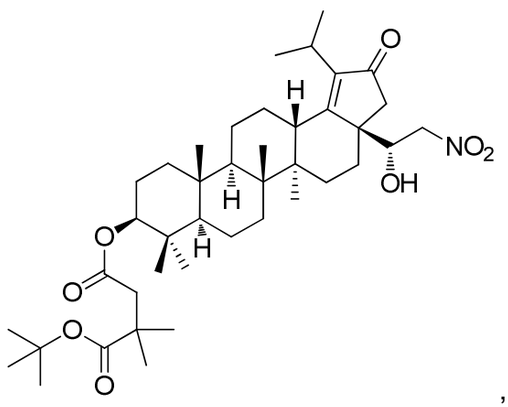
De acuerdo con otras modalidades de la presente invención y con los componentes de los pasos del proceso adecuados mencionados anteriormente, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), que tiene la estructura:



,

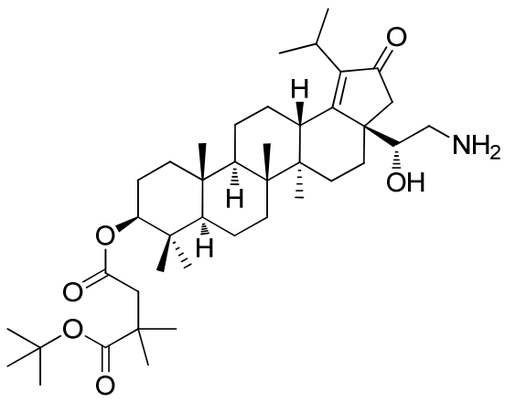
el cual comprende los pasos de:

(1) reducir un compuesto que tiene la estructura:



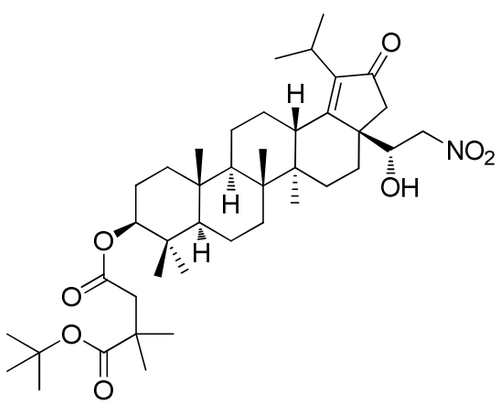
,

en la presencia de un catalizador de metal y gas de hidrógeno, con el objeto de proporcionar el compuesto que tiene la estructura:



.

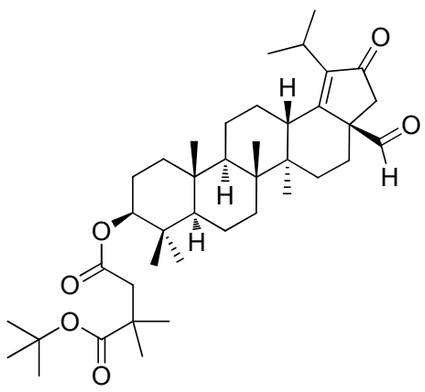
De acuerdo con otras modalidades de la presente invención y con los componentes de los pasos del proceso adecuados mencionados anteriormente, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), que tiene la estructura:



,

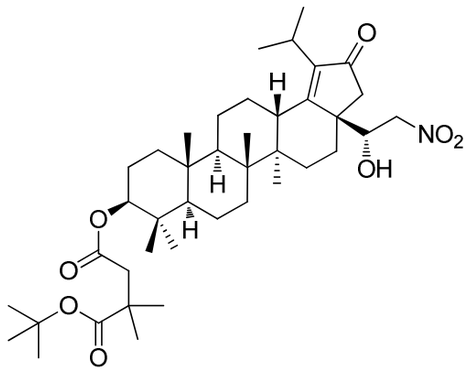
el cual comprende los pasos de:

(1) hacer reaccionar nitro-metano con un compuesto que tiene la estructura:



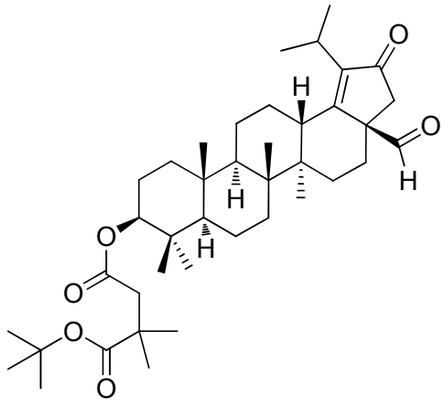
,

en la presencia de un ligando quiral y un catalizador de metal, con el objeto de proporcionar un compuesto que tiene la estructura:



.

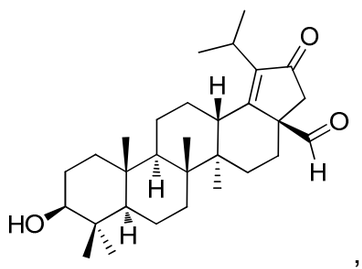
De acuerdo con otras modalidades de la presente invención y con los componentes de los pasos del proceso adecuados mencionados anteriormente, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), que tiene la estructura:

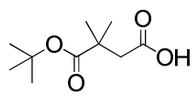


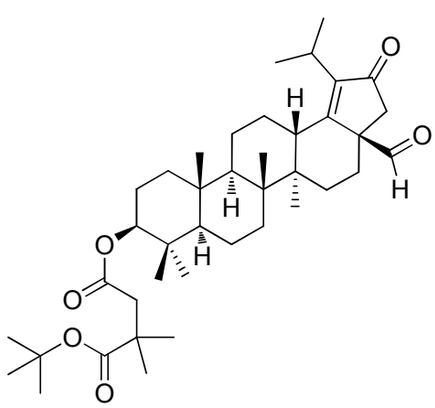
,

el cual comprende los pasos de:

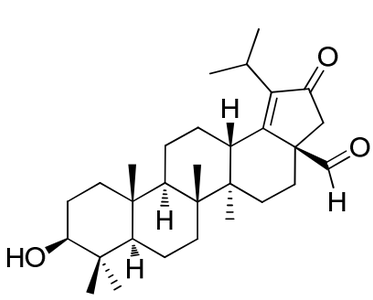
(1) hacer reaccionar un compuesto que tiene la estructura:



con un compuesto que tiene la estructura:  , en la presencia de un cloruro de ácido y una amina terciaria, con el objeto de proporcionar el compuesto que tiene la estructura:

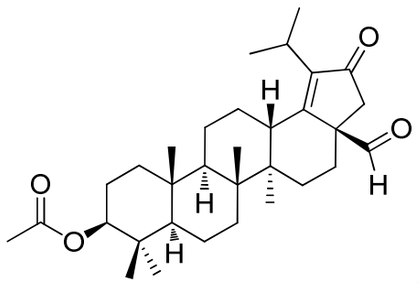


De acuerdo con otras modalidades de la presente invención y con los componentes de los pasos del proceso adecuados mencionados anteriormente, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), que tiene la estructura:



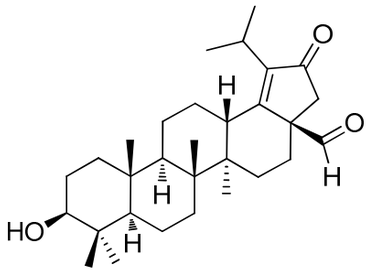
el cual comprende los pasos de:

(1) saponificar un compuesto que tiene la estructura:



,

en la presencia de un catalizador de metal, con el objeto de proporcionar el compuesto que tiene la estructura:



.

Administración y Formulación

En otra modalidad, se proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I o de la fórmula II, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la presente invención también se pueden suministrar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales preparadas a partir de ácidos y bases inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. De conformidad con lo anterior, se entiende que la palabra “o” en el contexto de “un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo”, se refiere a cualquiera de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (alternativos), o bien a un compuesto y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (en combinación).

Como se utiliza en la presente, el término “farmacéuticamente aceptable” se refiere a los compuestos, materiales, composiciones, y formas de dosificación que, dentro del

alcance de un buen juicio médico, son adecuados para utilizarse en contacto con los tejidos de los seres humanos y de los animales sin una toxicidad excesiva, irritación, u otro problema o complicación. La persona experta apreciará que se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la fórmula I o con la fórmula II. Estas sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación final del compuesto, o mediante la reacción por separado del compuesto purificado en su forma de ácido libre o de base libre, con una base o con un ácido adecuado, respectivamente.

Las sales de ácidos farmacéuticamente aceptables ilustrativas de los compuestos de la presente invención, se pueden preparar a partir de los siguientes ácidos, incluyendo, sin limitación, los ácidos fórmico, acético, propiónico, benzoico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, maleico, málico, tartárico, cítrico, nítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, isocítrico, trifluoro-acético, pamoico, propiónico, antranílico, mesílico, oxalacético, oleico, esteárico, salicílico, p-hidroxi-benzoico, nicotínico, fenil-acético, mandélico, embónico (pamoico), metan-sulfónico, fosfórico, fosfónico, etan-sulfónico, bencen-sulfónico, pantoténico, toluen-sulfónico, 2-hidroxi-etan-sulfónico, sulfanílico, sulfúrico, salicílico, ciclohexil-amino-sulfónico, algénico, ß-hidroxi-butírico, galactárico, y galacturónico. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas incluyen las sales de ácido clorhídrico y de ácido trifluoro-acético.

Las sales de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables ilustrativas de los compuestos de la presente invención incluyen los iones metálicos. Los iones metálicos más preferidos incluyen, pero no se limitan a, las sales apropiadas de metales alcalinos, las sales de metales alcalinotérreos, y otros iones de metales fisiológicamente aceptables. Las sales derivadas a partir de bases inorgánicas incluyen las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, zinc, y similares, y en sus valencias usuales. Las sales de bases de ejemplo incluyen aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc. Otras sales de bases de

ejemplo incluyen las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio, y sodio. Todavía otras sales de bases de ejemplo incluyen, por ejemplo, hidróxidos, carbonatos, hidruros, y alcóxidos, incluyendo NaOH, KOH, Na_2CO_3, K_2CO_3, NaH, y terbutóxido de potasio.

Las sales derivadas a partir de las bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, incluyendo, en parte, trimetil-amina, dietil-amina, N,N'-dibencil-etilen-diamina, cloro-procaína, colina, dietanolamina, etilen-diamina, meglumina (N-metil-glucamina), y procaína; aminas sustituidas, incluyendo las aminas sustituidas que se presentan naturalmente; aminas cíclicas; cationes de amonio cuaternario; y resinas básicas de intercambio de iones, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N-dibencil-etilen-diamina, dietil-amina, 2-dietil-amino-etanol, 2-dimetil-amino-etanol, etanolamina, etilen-diamina, N-etil-morfolina, N-etil-piperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropil-amina, lisina, metil-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietil-amina, trimetil-amina, tripropil-amina, trometamina, y similares.

Todas las sales anteriores pueden ser preparadas por los expertos en este campo por medios convencionales a partir del compuesto correspondiente de la presente invención. Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto progenitor que contenga una fracción básica o ácida, mediante los métodos químicos convencionales. En términos generales, estas sales se pueden preparar mediante la reacción de las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o del ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en términos generales, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. La sal se puede precipitar a partir del una solución, y se puede recolectar mediante filtración, o se puede recuperar mediante la evaporación del solvente. El grado de ionización en la sal puede variar desde completamente ionizada hasta casi no ionizada. Las listas de las sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, página 1418, cuya

divulgación se incorpora a la presente como referencia solamente con respecto a las listas de las sales adecuadas.

Los compuestos de la invención pueden existir en formas tanto no solvatadas como solvatadas. El término 'solvato' se utiliza en la presente para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de solvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se emplea cuando el solvente mencionado es agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen hidratos y otros solvatos en donde el solvente de cristalización puede ser isotópicamente sustituido, por ejemplo, D_2O, d_6-acetona, d_6-DMSO.

Los compuestos de la fórmula I o de la fórmula II que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de la fórmula I o de la fórmula II contiene un grupo alquenilo o alquenileno o un grupo cicloalquilo, son posibles los isómeros geométricos cis/trans (o Z/E). Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima o una fracción aromática, se puede presentar isomerismo tautomérico ("tautomerismo"). Sigue que un solo compuesto puede exhibir más de un tipo de isomerismo.

Dentro del alcance de los compuestos reivindicados en la presente invención, se incluyen todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula I o de la fórmula II, incluyendo los compuestos que exhiban más de un tipo de isomerismo, y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen las sales de adición de ácido o de base en donde el contra-ion es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Los isómeros *cis*/*trans* se pueden separar mediante las técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en este campo, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionaria.

Las técnicas convencionales para la preparación/el aislamiento de los enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente

puro adecuado, o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o de un derivado), empleando, por ejemplo, cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC) quiral.

De una manera alternativa, el racemato (o un precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en donde el compuesto de la fórmula I o de la fórmula II contiene una fracción ácida o básica, con un ácido o una base, tal como ácido tartárico o 1-fenil-etil-amina. La mezcla diaestereomérica resultante se puede separar mediante cromatografía y/o cristalización fraccionaria, y uno o ambos de los diaestereoisómeros se convierten hasta los enantiómeros puros correspondientes por medios bien conocidos por una persona experta.

Los compuestos quirales de la invención (y los precursores quirales de los mismos) se pueden obtener en una forma enantioméricamente enriquecida utilizando cromatografía, típicamente HPLC, sobre una resina con una fase estacionaria asimétrica y con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene del 0 al 50 por ciento de isopropanol, típicamente del 2 al 20 por ciento, y del 0 al 5 por ciento de una alquil-amina, típicamente el 0.1 por ciento de dietil-amina. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida.

Las mezclas de estereoisómeros se pueden separar mediante las técnicas convencionales conocidas por los expertos en este campo. [Véase, por ejemplo, “Stereochemistry of Organic Compounds” por E L Eliel (Wiley, Nueva York, 1994)].

La presente invención incluye todos los compuestos isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables de la fórmula I o de la fórmula II, en donde uno o más átomos son reemplazados por átomos que tengan el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa usualmente encontrado en la naturaleza.

Los ejemplos de los isótopos adecuados para incluirse en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, tales como ^{2}H y ^{3}H, de carbono, tales como ^{11}C, ^{13}C y ^{14}C, de cloro, tales como ^{36}Cl, de flúor, tales como ^{18}F, de yodo, tales como ^{123}I

y ^{125}I, de nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N, de oxígeno, tales como ^{15}O, ^{17}O y ^{18}O, de fósforo, tales como ^{32}P, y de azufre, tales como ^{35}S.

Ciertos compuestos isotópicamente marcados de la fórmula I o de la fórmula II, por ejemplo, aquéllos que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en los estudios de distribución de fármacos y/o de sustratos en el tejido. Los isótopos radioactivos de tritio, es decir, ^{3}H, y de carbono-14, es decir, ^{14}C, son particularmente útiles para este propósito, en vista de su facilidad de incorporación y fáciles medios de detección.

La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^{2}H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida y, por consiguiente, se puede preferir en algunas circunstancias.

Los compuestos isotópicamente marcados de la fórmula I o de la fórmula II se pueden preparar en términos generales mediante las técnicas convencionales conocidas por los expertos en este campo o mediante procesos análogos a aquéllos descritos en los ejemplos y preparaciones acompañantes, utilizando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como pro-fármacos. Por consiguiente, ciertos derivados de los compuestos de la fórmula I o de la fórmula II, que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos, cuando se administran dentro o sobre el cuerpo, se pueden convertir en los compuestos de la fórmula I o de la fórmula II como ‘pro-fármacos’.

La administración de las entidades químicas descritas en la presente se puede hacer por medio de cualquiera de los modos de administración aceptados para los agentes que sirvan para utilidades similares, incluyendo, pero no limitándose a, administración oral, sublingual, subcutánea, intravenosa, intranasal, tópica, transdérmica, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, vaginal, rectal, o intraocular. En algunas modalidades, se utiliza la administración oral o parenteral.

Las composiciones o formulaciones farmacéuticas incluyen las formas de

dosificación sólidas, semi-sólidas, líquidas, y en aerosol, tales como, por ejemplo, tabletas, cápsulas, polvos, líquidos, suspensiones, supositorios, aerosoles, o similares. Las entidades químicas también se pueden administrar en formas de dosificación de liberación sostenida o controlada, incluyendo inyecciones de depósito, bombas osmóticas, píldoras, parches transdérmicos (incluyendo electrotransporte), y similares, para la administración en impulsos prolongada y/o cronometrada, a una velocidad previamente determinada. En ciertas modalidades, las composiciones se proporcionan en las formas de dosificación unitaria adecuadas para una sola administración de una dosis precisa.

Las entidades químicas descritas en la presente se pueden administrar ya sea solas, o más típicamente en combinación con un vehículo o excipiente farmacéutico convencional, o similares (por ejemplo, manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, celulosa, croscarmelosa de sodio, glucosa, gelatina, sacarosa, carbonato de magnesio, y similares). Si se desea, la composición farmacéutica también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes solubilizantes, agentes reguladores del pH, y similares (por ejemplo, acetato de sodio, citrato de sodio, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitán, acetato de trietanolamina, oleato de trietanolamina, y similares). En términos generales, dependiendo del modo de administración pretendido, la composición farmacéutica contendrá de aproximadamente el 0.005 por ciento al 95 por ciento; en ciertas modalidades, de aproximadamente el 0.5 por ciento al 50 por ciento en peso de una entidad química. Los métodos de preparación reales de estas formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en este campo; por ejemplo, véase *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania.

En ciertas modalidades, las composiciones tomarán la forma de una píldora o tableta y, por consiguiente, la composición contendrá, junto con el ingrediente activo, un diluyente, tal como lactosa, sacarosa, di-fosfato de calcio, o similares; un lubricante, tal como estearato de magnesio o similares; y un aglutinante, tal como almidón, goma de

acacia, polivinil-pirrolidina, gelatina, celulosa, derivados de celulosa, o similares. En otra forma de dosificación sólida, se encapsula un polvo, maruma, solución o suspensión (por ejemplo, en carbonato de propileno, aceites vegetales, o triglicéridos) en una cápsula de gelatina.

Las composiciones líquidas farmacéuticamente administrables, por ejemplo, se pueden preparar mediante la disolución, dispersión, etc., de cuando menos una entidad química y los adyuvantes farmacéuticos opcionales en un vehículo (por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, glicoles, etanol, o similares), para formar una solución o suspensión. Los inyectables se pueden preparar en formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas, como emulsiones, o bien en formas sólidas adecuadas para su disolución o suspensión en un líquido antes de su inyección. El porcentaje de entidades químicas contenidas en las composiciones parenterales depende mucho de la naturaleza específica de las mismas, así como de la actividad de las entidades químicas y de las necesidades del sujeto. Sin embargo, se pueden emplear porcentajes del ingrediente activo del 0.01 por ciento al 10 por ciento en solución, y serán más altos si la composición es un sólido que se diluirá subsiguientemente hasta los porcentajes anteriores. En ciertas modalidades, la composición comprenderá de aproximadamente el 0.2 al 2 por ciento del agente activo en solución.

Las composiciones farmacéuticas de las entidades químicas descritas en la presente también se pueden administrar al tracto respiratorio como un aerosol o como una solución para un nebulizador, o como un polvo microfino para insuflación, solas o en combinación con un vehículo inerte, tal como lactosa. En ese caso, las partículas de la composición farmacéutica tienen diámetros de menos de 50 micras, y en ciertas modalidades, de menos de 10 micras.

En general, las entidades químicas proporcionadas se administrarán en una cantidad terapéuticamente efectiva mediante cualquiera de los modos de administración aceptados para los agentes que sirvan para utilidades similares. La cantidad real de la entidad química, es decir, el ingrediente activo, dependerá de numerosos factores, tales

como la gravedad de la enfermedad que se vaya a tratar, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia de la entidad química utilizada, la vía y forma de administración, y otros factores. El fármaco se puede administrar más de una vez al día, tal como una o dos veces al día.

Las cantidades terapéuticamente efectivas de las entidades químicas descritas en la presente pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0.01 a 200 miligramos por kilogramo de peso corporal del receptor al día; tal como de aproximadamente 0.01 a 100 miligramos/kilogramo/día, por ejemplo, de aproximadamente 0.1 a 50 miligramos/kilogramo/día. Por consiguiente, para su administración a una persona de 70 kilogramos, el intervalo de dosificación puede ser de aproximadamente 7 a 3,500 miligramos al día.

En general, las entidades químicas se administrarán como composiciones farmacéuticas mediante cualquiera de las siguientes vías: administración oral, sistémica (por ejemplo, transdérmica, intranasal o mediante supositorio), o parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa o subcutánea). En ciertas modalidades, se puede utilizar la administración oral con un régimen de dosificación diaria conveniente que se pueda ajustar de acuerdo con el grado del padecimiento. Las composiciones pueden tomar la forma de tabletas, píldoras, cápsulas, semi-sólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elíxires, aerosoles, o cualesquiera otras composiciones apropiadas. Otra forma para administrar las entidades químicas proporcionadas es mediante inhalación.

La elección de la formulación depende de diferentes factores, tales como el modo de administración del fármaco y la biodisponibilidad de la sustancia de fármaco. Para el suministro por medio de inhalación, la entidad química se puede formular como una solución líquida, suspensiones, propelentes de aerosol, o como un polvo seco, y se puede cargar en un dosificador adecuado para la administración. Existen varios tipos de dispositivos de inhalación farmacéuticos - inhaladores nebulizadores, inhaladores de dosis medida (MDI), e inhaladores de polvo seco (DPI). Los dispositivos nebulizadores

producen una corriente de aire a alta velocidad que hace que los agentes terapéuticos (los cuales se formulan en una forma líquida) se rocíen como una niebla que es llevada hacia dentro del tracto respiratorio del paciente. Los inhaladores de dosis medida (MDIs) típicamente son la formulación empacada con un gas comprimido. Después del accionamiento, el dispositivo descarga una cantidad medida del agente terapéutico mediante el gas comprimido, proporcionando, por consiguiente, un método confiable para administrar una cantidad establecida del agente. El inhalador de polvo seco (DPI) dosifica los agentes terapéuticos en la forma de un polvo de flujo libre que se puede dispersar en la corriente de aire de inspiración del paciente durante la respiración mediante el dispositivo. Con el objeto de lograr un polvo de flujo libre, el agente terapéutico se formula con un excipiente, tal como lactosa. Se almacena una cantidad medida del agente terapéutico en una forma de cápsula, y se dosifica con cada accionamiento.

Recientemente, se han desarrollado composiciones farmacéuticas para fármacos que muestran una pobre biodisponibilidad, basándose en el principio de que se puede aumentar la biodisponibilidad mediante el aumento del área superficial, es decir, mediante la disminución del tamaño de las partículas. Por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,107,288 describe una formulación farmacéutica que tiene partículas en el intervalo de tamaños de 10 a 1,000 nanómetros, en donde el material activo se soporta sobre una matriz reticulada de macromoléculas. La Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,145,684 describe la producción de una formulación farmacéutica en donde la sustancia de fármaco se pulveriza hasta nanopartículas (tamaño de partícula promedio de 400 nanómetros) en la presencia de un modificador superficial, y entonces se dispersa en un medio líquido para dar una formulación farmacéutica que exhibe una biodisponibilidad notoriamente alta.

Las composiciones están comprendidas en general de cuando menos una entidad química descrita en la presente en combinación con cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes aceptables son no tóxicos, ayudan en la administración, y no afectan adversamente al beneficio terapéutico de la cuando menos

una entidad química descrita en la presente. Este excipiente puede ser cualquier excipiente sólido, líquido, semi-sólido o, en el caso de una composición en aerosol, un excipiente gaseoso que está en general disponible para un experto en la materia.

Los excipientes farmacéuticos sólidos incluyen almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, cloruro de sodio, leche descremada y deshidratada, y similares. Los excipientes líquidos y semi-sólidos se pueden seleccionar a partir de glicerol, propilenglicol, agua, etanol y diferentes aceites, incluyendo aquéllos de origen de petróleo, animal, vegetal, o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuate, aceite de semilla de soya, aceite mineral, aceite de ajonjolí, etc. Los vehículos líquidos, para soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa, y glicoles.

Se pueden utilizar gases comprimidos para dispersar una entidad química descrita en la presente en una forma de aerosol. Los gases inertes adecuados para este propósito son nitrógeno, dióxido de carbono, etc. Otros excipientes farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, publicado por E. W. Martin (Mack Publishing Company, 18ª Edición, 1990).

La cantidad de la entidad química en una composición puede variar dentro de todo el intervalo empleado por los expertos en la materia. Típicamente, la composición contendrá, sobre una base de porcentaje en peso (% en peso), de aproximadamente el 0.01 al 99.99 por ciento en peso de cuando menos una entidad química descrita en la presente, basándose en la composición total, siendo el resto uno o más excipientes farmacéuticos adecuados. En ciertas modalidades, la cuando menos una entidad química descrita en la presente está presente en un nivel de aproximadamente el 1 al 80 por ciento en peso.

Ejemplo 84

Ensayo Antiviral de Células MT4

Procedimiento Experimental:

Se midieron la actividad antiviral para VIH y la citotoxicidad inducida por el

compuesto en paralelo por medio de un procedimiento basado en yoduro de propidio en la línea celular MT4 transformada por el virus linfotrópico de células-T humanas. Se diluyeron en serie alícuotas de los compuestos de prueba en el medio (RPMI 1640, suero fetal de becerro (FCS) al 10 por ciento, y gentamicina) en placas de 96 pozos (Costar 3598), utilizando un Cetus Pro/Pette. Las células MT4 en crecimiento exponencial se cosecharon y se centrifugaron a 1,000 revoluciones por minuto durante 10 minutos en un centrífugo Jouan (modelo CR 4 12). Los aglomerados celulares se volvieron a suspender en el medio fresco (RPMI 1640, suero fetal de becerro (FCS) al 20 por ciento, IL-2 al 20 por ciento, y gentamicina) hasta una densidad de 5 x 105 células/ mililitro. Las alícuotas de células se infectaron mediante la adición de VIH-1 (cepa IIIB) diluido para dar una multiplicidad de infección viral de 100 x TCID50. Se diluyó con el medio una alícuota de células similar para proporcionar un control simuladamente infectado. La infección de las células se dejó proceder durante 1 hora a 37°C en una incubadora de cultivo de tejido con una atmósfera humidificada de CO_2 al 5 por ciento. Después de la incubación durante 1 hora, las suspensiones de virus/células se diluyeron 6 veces con el medio fresco, y se agregaron 125 microlitros de la suspensión de células a cada pozo de la placa que contenía el compuesto previamente diluido. Entonces las placas se colocaron en una incubadora de cultivo de tejido con CO_2 humidificado al 5 por ciento durante 5 días. Al final del período de incubación, se estimó el número de células y, por consiguiente, la citopatía inducida por VIH, mediante cualquiera de: (A) teñido con yoduro de propidio, o (B) mediante un método de teñido con tetrazolio MTS.

Para la lectura de yoduro de propidio, se agregaron 27 microlitros de Nonidet-40 al 5 por ciento a cada pozo de la placa de incubación. Después de un mezclado completo con un pipeteador de múltiples puntas Costar, se transfirieron 60 microlitros de la mezcla a las placas de 96 pozos con fondo de filtro. Las placas se analizaron en un instrumento de ensayo automatizado (Screen Machine, Idexx Laboratories). El control y estándar utilizado fue de 3'-azido-3'-desoxitimidina probada sobre un intervalo de concentración de 0.01 a 1 μM en cada ensayo. El intervalo de valores IC_{50} esperado para la 3'-azido-3'-

desoxitimidina es de 0.04 a 0.12 µM. El ensayo hace uso de un tinte de yoduro de propidio para estimar el contenido de ADN de cada pozo.

Para la lectura de MTS, se agregaron 20 microlitros del reactivo CellTiter 96 AQ One Solution (Promega #G3582) a cada pozo. A los 75 minutos en seguida de la adición del reactivo MTS, se leyó la absorbencia a 492 nanómetros utilizando un lector de placas de 96 pozos Tecan Sunrise.

Análisis:

El efecto antiviral de un compuesto de prueba se reporta como una EC_{50}, es decir, la concentración inhibidora que produciría una disminución del 50 por ciento en el efecto citopático inducido por VIH. Este efecto se mide por la cantidad del compuesto de prueba requerida para restablecer el 50 por ciento del crecimiento celular de las células MT4 infectadas por VIH, comparándose con los controles de células MT4 no infectadas. La IC_{50} se calculó mediante el Programa de Ajuste de Curva Automatizado RoboSage, versión 5.00, 10-Jul-1995.

Para cada placa de ensayo, se promediaron los resultados (unidades de fluorescencia relativa, rfU, o valores OD) de los pozos que contenían las células no infectadas o las células infectadas sin el compuesto, respectivamente. Para las mediciones de la citotoxicidad inducida por el compuesto, se compararon los resultados a partir de los pozos que contenían diferentes concentraciones del compuesto y las células no infectadas, con el promedio de las células no infectadas sin tratamiento con el compuesto. El porcentaje de células restantes se determina mediante la siguiente fórmula:

Porcentaje de células restantes = (células no infectadas tratadas con el compuesto, rfU, o valores OD / células no infectadas y no tratadas) x 100.

Un nivel de porcentaje de las células restantes del 79 por ciento o menos indica un nivel significativo de citotoxicidad inducida por el compuesto directamente, para el compuesto en esa concentración. Cuando se presenta esta condición, no se incluyen los resultados a partir de los pozos infectados y tratados con el compuesto en esta concentración, en el cálculo de la EC_{50}.

Para las mediciones de la actividad antiviral del compuesto, se comparan los resultados a partir de los pozos que contenían diferentes concentraciones del compuesto y las células infectadas, con el promedio de las células no infectadas e infectadas sin tratamiento con el compuesto. El porcentaje de inhibición del virus se determina mediante la siguiente fórmula:

Porcentaje de inhibición del virus = (1-((células no infectadas y no tratadas promedio - células infectadas tratadas) / (células no infectadas y no tratadas promedio - células infectadas no tratadas promedio))) x 100.

Resultados:

Los compuestos de la presente invención tienen una actividad contra el virus de inmunodeficiencia humana (anti-VIH) en el intervalo de EC_{50} = 1-1000 nM.

Tabla 3

La Tabla 3 muestra los valores EC_{50} para los compuestos representativos de la Tabla 2 después del Ensayo Celular Antiviral VIH MT4 del Ejemplo 84.

Ejemplo Número	EC_{50} NL4-3 wt (nM)	EC_{50} V370A (nM)
1	41.1	34.6
2	5.2	4.7
3	61.7	242.7
4	10.1	9.3
5	2.6	3.2
6	0.5	3.8
7	6.1	23.1
8	5.9	14.3

Ejemplo Número	EC_{50} NL4-3 wt (nM)	EC_{50} V370A (nM)
9	12.3	13.5
10	2.3	2.4
11	6.3	6.7
12	4.5	5.1
13	1.6	2.1
14	2.1	3.6
15	6.9	31.1
16	11.0	7.6
17	8.7	29.2
18	0.8	0.7
19	3.9	4.1
20	2.3	4.1
21	76.5	103.5
22	3.3	3.5
23	4.9	11.7
24	40.4	1528.0
25	14.7	27.8
26	4.9	545.0

Ejemplo Número	EC_{50} NL4-3 wt (nM)	EC_{50} V370A (nM)
27	8.2	8.9
29	17.5	28.6
31	5.4	22.5
33	5.3	ND
34	7.1	21.1
35	4.2	124.0
36	4.0	9.4
37	26.9	556.6
38	5.2	20.9
39	6.6	217.1
40	11.1	18.9
44	1.8	2.6
45	1.9	2.5
46	11.1	64.8
47	7.7	72.9
49	21.8	192.3
50	1.1	1.4
51	3.5	6.3

Ejemplo Número	EC_{50} NL4-3 wt (nM)	EC_{50} V370A (nM)
52	4.6	7.0
53	6.2	494.3
56	3.4	3.4
57	4.2	8.0
58	31.5	379.0
59	5.3	17.2
60	60.2	8409.0
61	129.7	10000.0
62	103.6	213.2
63	3.2	5.0
64	7.2	120.2
65	83.8	3077.0
66	9.2	16.1
67	135.5	411.1
68	10.5	110.2
69	1.0	4.1
70	1.6	2.1
71	31.2	35.3

Ejemplo Número	EC_{50} NL4-3 wt (nM)	EC_{50} V370A (nM)
72	5.1	10.8
73	31.8	62.3
74	2.9	4.8
75	0.6	1.0
76	0.7	0.9
77	4.7	5.0
78	2.1	2.7
79	14.7	76.1
80	2.4	2.7
81	3.0	5.4
82	8.9	70.5
83	7.3	143.5

Ejemplo 86

Este Ejemplo muestra las potencias EC_{50} del Bevirimat, el compuesto 51, el compuesto A, y el compuesto B contra el VIH de tipo silvestre, los mutantes de VIH dirigidos al sitio, y los aislados de VIH clínicos. Como se puede ver en la Tabla 5, el compuesto 51 demuestra una potencia más alta que los otros compuestos cuando se mide contra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) entre el tipo silvestre, ciertos mutantes dirigidos al sitio, y contra varios aislados de VIH clínicos. De una manera sorprendente, el compuesto 51 continúa teniendo una excelente potencia contra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en relación con los otros compuestos, cuando se toma en cuenta el enlace de proteína, como se puede ver en la Tabla 6.

Los resultados de las Tablas 5 y 6 para el compuesto 51 demuestran un resultado inesperado, tomado a la luz del Bevirimat y los compuestos A y B. Los resultados de las Tablas anteriores indican la impredecibilidad en el desarrollo de compuestos contra el virus de inmunodeficiencia humana (anti-VIH), en donde un cambio sutil en la estructura química puede tener un gran impacto sobre el resultado clínico. Cuando los compuestos A y B muestran una eficacia alternada tanto en sus valores EC_{50} como en el polimorfismo y el enlace de proteína, el compuesto 51 no muestra nada de esta variabilidad y, por consiguiente, es inesperadamente superior cuando se ve en términos de aplicabilidad clínica potencial. Una comparación directa entre el compuesto 51, y los compuestos A y B, demuestra la manera en que las sustituciones químicas sutiles pueden tener un efecto dramático sobre la eficacia *in vitro* de un compuesto anti-VIH supuesto.

Se puede ver una ventaja similar para el compuesto 51 en la Tabla 6, en donde se comparan el enlace de proteína y el cambio de suero para los compuestos anteriores. Esta tabla muestra tanto una disminución significativa en la EC_{50} como un efecto reducido en suero para el compuesto 51 en relación con los otros compuestos probados.

Tabla 5

Tipo Silvestre, Polimorfismos, y PBLs - EC_{50} (nM)

	MT4 NL. wt*	MT4 NL. V370A	HIV-1 B CC1/85 (V370A)	HIV-1 B ASJM108 (V370A+)	HIV-1 C 97ZA009 (V370A+)
Bevirimat	223	6062	>10000	>10000	13435
Compuesto A	14	16	5	51	1159
Compuesto B	8	8	13	6	2000
Compuesto 51	0.8	0.7	1.2	1.0	4

* Clado en Consenso B, Genotipo Sp1.

Tabla 6

Efectos del Enlace de Proteína sobre la Potencia

	LHIV IC_{50} (nM)	LHIV IC_{50} (nM) con 40% HuS	Veces de cambio con 40% HuS
Bevirimat	42	6600	157
Compuesto A	9.3	73	7.9
Compuesto B	3.2	43	13.4
Compuesto 51	1.9	10.6	5.5[a]

[a] El valor de cambio de proteína definitivo determinado en PBLs mediante titulación en SRI es 1X.

Ejemplo 87

Se sospecha que muchos compuestos contra el virus de inmunodeficiencia humana (anti-VIH) podrían ser potencialmente menos efectivos en el tratamiento de los pacientes que hayan fracasado con un régimen previo que contenga inhibidor de proteasa, y cuyos virus hayan desarrollado mutaciones de resistencia al fármaco dentro del gen de proteasa.

Un importante obstáculo para la eficacia a largo plazo de las terapias contra el virus de inmunodeficiencia humana (anti-VIH) ha sido el surgimiento de resistencia a los fármacos anti-retrovirales actuales. Un método para comparar la efectividad de los compuestos contra el virus de inmunodeficiencia humana (anti-VIH) es la caracterización del polimorfismo de estos compuestos en los sitios resistentes al fármaco.

En la Figura 1 se muestra una comparación del compuesto 51 contra el Bevirimet ("BVM"), y contra un amplio panel de aislados de VIH. A partir de la Figura 1, se puede ver que el compuesto 51 muestra una cobertura de polimorfismo superior a través de este panel de aislados de VIH para el Bevirimat. De la misma manera, el compuesto 51 muestra una cobertura de polimorfismo superior, comparándose con el compuesto C, como se muestra en la Figura 2.

Este Ejemplo se llevó a cabo como sigue. Se recolectaron células mononucleares de sangre primaria humanas crudas (PBMCs) a partir de donadores saludables por medio de leucaféresis, y se determinó que eran negativas para la exposición al VIH, entre una variedad de enfermedades infecciosas adicionales. Las células mononucleares de sangre primaria (PBMCs) se aislaron por medio de separación en gradiente de densidad Ficoll-Hypaque, seguida por aspiración de los leucocitos en banda a partir del gradiente. Las células mononucleares de sangre primaria (PBMCs) purificadas a partir de 10 donadores individuales se combinaron y se crioconservaron en nitrógeno líquido como una reserva de células mononucleares de sangre primaria (PBMCs). Se utilizaron varias reservas de

células mononucleares de sangre primaria (PBMCs).

Se obtuvieron diferentes aislados de VIH-1 a partir de diferentes fuentes. Se generó un suministro del virus en una reserva de células mononucleares de sangre primaria (PBMCs) CD4+, y se congelaron. La replicación viral para cada suministro de virus se midió en las reservas de células mononucleares de sangre primaria (PBMCs) asperjadas con PHA, con el fin de determinar la introducción del virus apropiado para los ensayos antivirales. Se determinaron las secuencias de gag de VIH para cada aislado mediante el método de secuenciación de di-desoxilo de Sanger.

Las reservas de células mononucleares de sangre primaria (PBMCs) crioconservadas se descongelaron y se estimularon con 2 microgramos/mililitro de PHA en el medio (RPMI1640, suero bovino fetal (FBS) al 20 por ciento, factor de crecimiento de células-T al 10 por ciento, antibióticos) durante 3 días. Luego se lavaron los asperjados, se contaron, y se cultivaron en el medio a 2 x 10^6 células/mililitro en el medio con 10 Unidades/mililitro de IL-2 recombinante durante 24 horas adicionales. Las células mononucleares de sangre primaria (PBMCs) estimuladas se contaron para determinar la viabilidad por exclusión de azul de tripano, y se sembraron en placas de 96 pozos de fondo redondo a una densidad final de 1 x 10^6 células/pozo. Se agregó un volumen de la titulación de la dosis del fármaco a las células, seguido por una cantidad previamente determinada del virus. Las placas se incubaron durante 7 días a 37°C, con CO_2 al 5 por ciento, para permitir la replicación viral y la inhibición mediante el compuesto, con el fin de evaluar la potencia antiviral.

Con el objeto de determinar la potencia antiviral, se midió la actividad de transcriptasa inversa del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en los sobrenadantes del cultivo celular, como una medida de la replicación viral en la presencia o en ausencia del compuesto. Al final del período de incubación, se transfirieron cincuenta (50) microlitros de los sobrenadantes del cultivo de células humanas mononucleares de sangre periférica (PBMC) a una nueva placa de 96 pozos; se agregaron 10 microlitros de regulador de extracción RT, seguidos por la adición de 40 microlitros de regulador de

ensayo RT. Las placas RT se mezclaron completamente, y se colocaron en una incubadora humidificada a 37°C, con CO_2 al 5 por ciento durante 2 horas. Las placas DE-81 de 96 pozos se colocaron sobre un múltiple de vacío, y se transfirieron 100 microlitros de la reacción RT a las placas de cromatografía de intercambio de iones. Después de aplicar la fase de solución de la reacción RT a la placa DE-81, la placa se lavó entonces una vez con Na_2HPO_4 preparado al 5 por ciento, seguido por un lavado con dH_2O. Las placas entonces se dejaron secar durante la noche a temperatura ambiente. Las placas se sellaron, y se agregaron 50 microlitros de fluido de centelleo antes de leerlas en un luminómetro Topcount (Packard) a 10 segundos/pozo.

A continuación se presentan los aislados de VIH-1 particulares probados como se muestra en la Figura 1:

1 - HIV-1 A_UG275
2 - HIV-1 AE_42368
3- HIV-1 C_97/ZA/009
4- HIV-1 C_ETH2220
5 - HIV-1 C_ZAM18
6 - HIV-1 C_I-2516
7 - HIV-1 B_CC1/85
8 - HIV-1 B_ASJM108
9 - HIV-1 B_SF162
10 - HIV-1 B_92US657
11 - HIV-1 B_BR92030

12 - HIV-1 B_ASM42
13 - HIV-1 B_BR92023
14 - HIV-1 B_ASM44
15 - HIV-1 B_92US660
16 - HIV-1 B_THA92014
17 - HIV-1 B_IIIB
18 - HIV-1 B_301596
19 - HIV-1 B_ASM34
20 - HIV-1 B_BK132
21 - HIV-1 B_ASM57
22 - HIV-1 B_ASM54
23 - HIV-1 B_92HT599
24 - HIV-1 B_CM237
25 - HIV-1 B_92HT593
26 - HIV-1 B_BZ167
27 - HIV-1 B_92US723

A continuación se presentan los aislados de VIH particulares probados como se muestra en la Figura 2:

1 - HIV-1 A_UG275

2 - HIV-1 AE_42368
3 - HIV-1 B_301596
4 - HIV-1 B_92HT593
5 - HIV-1 B_92HT599
6 - HIV-1 B_92US657
7 - HIV-1 B_92US660
8 - HIV-1 B_92US723
9 - HIV-1 B_ASJM108
10 - HIV-1 B_ASM34
11 - HIV-1 B_ASM42
12 - HIV-1 B_ASM44
13 - HIV-1 B_ASM54
14 - HIV-1 B_BK132
15 - HIV-1 B_BZ167
16 - HIV-1 B_CC1/85
17 - HIV-1 B_CM237
18 - HIV-1 B_IIIB
19 - HIV-1 B_SF162

20 - HIV-1 C_97/ZA/009
21 - HIV-1 C_ETH2220
22 - HIV-1 C_ZAM18

Ejemplo 88

Este Ejemplo muestra, en la Tabla 7, una comparación directa entre el compuesto 51, el compuesto 56, y el compuesto C. La potencia intrínseca del VIH de tipo silvestre para el compuesto 51 en relación con el compuesto C, es aproximadamente 10 veces mejor (0.8 nM contra 6 nM). En la cepa polimórfica de VIH, V370, la potencia para el compuesto 51 en relación con el compuesto C es todavía más dramática (0.7 nM contra 19 nM). En términos de cambio de proteína humana enlistada como suero humano (HS) en este ejemplo, es otro factor de 10 veces mejor para el compuesto 51 en relación con el compuesto C (5.5 veces de cambio contra 48.9 veces de cambio).

Tomados todos juntos, como se puede ver en la Tabla 7, hay un factor de 238 veces de mejora para el compuesto 51 sobre el compuesto C para el objetivo de C_{artesa}, el cual es la $PAEC_{50}$ (o $PAEC_{90}$, que es el mismo factor justamente más alto para cada uno por un factor de 3 a 4 veces). De hecho, el cambio de 5.5 veces reportado en la Tabla 7 es para el suero humano al 40 por ciento en un ensayo basado en reportero de toda la vida del VIH de múltiples células.

La Tabla 7 también ilustra la EC_{50} ajustada a la proteína para el virus polimórfico V370A (el cual representa hasta el 40 por ciento de los pacientes del clado B y puede estar más hacia afuera del clado B), y se puede ver que la potencia del compuesto 51 es inesperadamente mayor a 3.9 nM, mientras que la potencia del compuesto C es más baja a 929 nM.

Tabla 7

Identidad del Compuesto	**HIV w/t $^{MT4}EC_{50}$**	**V370A $^{MT4}EC_{50}$**	**Veces de cambio en suero humano****	**V370A $PAEC_{50}$*****
Compuesto 51 (‘232)	0.8 nM	0.7 nM	5.5X	3.9 nM
Compuesto 56 (‘233)	4 nM	4 nM	16.2X	65 nM
Compuesto C (‘363)	6 nM	19 nM	48.9X	929 nM

** Valores de veces de cambio en suero humano determinados utilizando suero humano al 40 por ciento en un ensayo de ciclo de oda la vida del VIH de múltiples células.

*** La $PAEC_{50}$ de V370A se determina por el producto de la $^{MT4}EC_{50}$ de V370A y las veces de cambio de suero humano.

Ejemplo 89

El ensayo de PBL en este Ejemplo se llevó a cabo como sigue, con el objeto de estudiar el efecto del suero humano sobre la actividad antiviral para VIH de algunos de los compuestos. En particular, el efecto de la presencia de suero humano sobre la actividad antiviral del compuesto 51 y Bevirimat (“BVM”) se evaluó en un ensayo de células mononucleares de sangre primaria (PMBCs) modificado.

En el ensayo estándar, las células mononucleares de sangre primaria (PMBCs) estimuladas por PHA/IL-2 (5×10^4 células/pozo) se incubaron con el virus y el compuesto 51 ó BVM (ambos compuestos se probaron en un intervalo de 0.06 nM a 25 mM) durante 7 días.

En el ensayo de células mononucleares de sangre primaria (PMBCs) modificado, las células mononucleares de sangre primaria (PMBCs) estimuladas por PHA/IL-2 se incubaron previamente con la cepa de VIH-1, JR-CSF, antes de la adición del compuesto 51 ó BVM y suero humano. En este ensayo, se incubaron 8×10^6 células a partir de los

donadores reservados con el virus durante 1 hora, seguido por centrifugación durante 1 hora. Las células entonces se volvieron a suspender suavemente, y se incubaron durante 2 horas adicionales. Durante este segundo período de incubación, se agregaron 2.5-x-10^4 células mononucleares de sangre primaria (PMBCs) no infectadas a partir de los donadores reservados, al interior de 60 pozos de una placa de 96 pozos, seguido por la adición del compuesto 51 ó BVM (ambos compuestos se probaron en un intervalo de 0.06 nM a 25 mM), y suero humano (10 por ciento, 20 por ciento, 30 por ciento y 40 por ciento), a los pozos apropiados. Al final del segundo período de incubación, las células infectadas se diluyeron en el medio (5 x 10^5 células/mililitro) (sin la eliminación (lavado) del virus), y se agregaron 50 mililitros (2.5 x 10^4 células) a cada pozo de la placa, y se incubaron durante 7 días.

En seguida de la incubación tanto en el ensayo estándar como en el ensayo modificado, los sobrenadantes se ensayaron para determinar la actividad de transcriptasa inversa (RT) y el contenido de antígeno p24 mediante ELISA y análisis espectrofotométrico a 450 nM.

El compuesto 51 mantuvo la actividad antiviral en la presencia del suero humano en todas las concentraciones de suero probadas, sin cambio alguno aparente en los valores IC_{50} (intervalo: de 0.52 a 3.07 nM), comparándose con el valor IC_{50} (0.69 nM) en el ensayo estándar (suero al 0 por ciento). Estos resultados indican que la actividad inhibidora del compuesto 51 es mínimamente impactada o no es impactada por las proteínas del suero. La extrapolación a partir de los valores IC_{50} normalizados observados en la presencia de las diferentes concentraciones de suero humano, dio un valor IC_{50} estimado de 0.33 nM para el suero humano al 100 por ciento (asumiendo una relación lineal). El BVM también mantuvo la actividad antiviral en la presencia de suero humano en todas las concentraciones; sin embargo, no hubo un gran aumento en los valores IC_{50} (intervalo: 1.38 mM a 13 mM) asociados con el aumento de las concentraciones de suero humano, comparándose con el ensayo estándar (9.76 nM). La extrapolación a partir de los valores IC_{50} normalizados observados en la presencia de las diferentes

concentraciones de suero humano, dio 2,310 veces de cambio en el valor IC_{50} en la presencia de suero humano al 100 por ciento (comparándose con el experimento de control, sugiriendo que el BVM es altamente enlazado por las proteínas del suero).

También se evaluó el efecto del suero humano sobre la actividad antiviral del compuesto 51 y el BVM en el ensayo de LHIV. Utilizando el mismo formato que el ensayo de LHIV estándar, la adición del suero humano al 40 por ciento provocó 5.6 veces de cambio en el valor IC_{50} (10.6 nM) para el compuesto 51, y 174.9 veces de cambio en el valor IC_{50} (3.88 mM) para el BVM.

Sin embargo, cuando se determinó en un ensayo de PBL que contenía una titulación de entre el 0 y el 40 por ciento de suero humano, el valor extrapolado es de 1 vez o menos. Por consiguiente, la mejora del compuesto 51 sobre el compuesto C, en términos de potencia, mientras está en la presencia de suero humano, es probablemente >1,300 veces mejor cuando se toma en cuenta una línea base más típica. Véanse las Figuras 3, 4, y 5.

Sheet No.

Box No. VIII(ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(I) to (v) (in general and the specific Notes to Box No. VIII(ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51*bis*.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to international application No. PCT/US12/69637

GLAXOSMITHKLINE LLC is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

an assignment from

Mark Andrew Hatcher, c/o GlaxoSmithKline, Global Patents, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 USA, to GLAXOSMITHKLINE LLC, One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102 dated January 10, 2013

Brian Alvin Johns, c/o GlaxoSmithKline, Global Patents Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 USA, to GLAXOSMITHKLINE LLC, One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102 dated January 10, 2013

Michael Tolar Martin, c/o GlaxoSmithKline, Global Patents Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 USA, to GLAXOSMITHKLINE LLC, One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102 dated January 10, 2013

Elie Amine Tabet, c/o GlaxoSmithKline, Global Patents Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 USA, to GLAXOSMITHKLINE LLC, One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102 dated January 10, 2013

Jun Tang, c/o GlaxoSmithKline, Global Patents Dept., Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 USA, to GLAXOSMITHKLINE LLC, One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102 dated January 10, 2013

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(ii)".

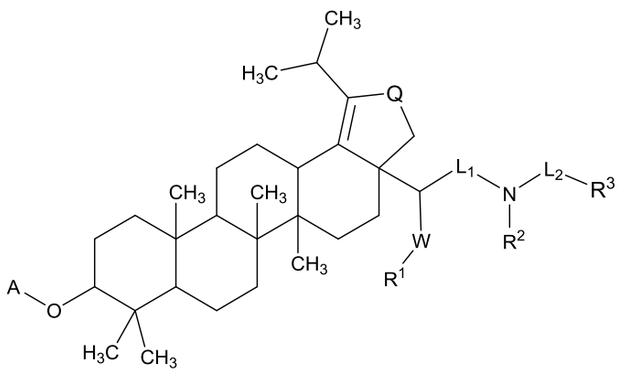
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) No. de solicitud:	(51) Int Cl: ***C07C 69/753***
(22) Fecha de solicitud: 30-05-14	(71) Solicitante(s): **GLAXOSMITHKLINE LLC**
(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** 61/576,448 (32) ***Fecha*** 16-12-11 (33) ***País*** US	(72) Inventor(es): HATCHER, Mark Andrew; JOHNS, Brian Alvin; MARTIN, Michael Tolar; TABET, Elie Amine y TANG, Jun.
	(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 16-07-14 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: *14-12-12* No. de solicitud: ***PCT/US2012/069637***	(87) Publicación internacional Fecha: ***20-06-13*** No. publicación: ***WO 2013/090664 A1***
(54) Titulo: **"DERIVADOS DE BETULINA"**	

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

La presente invención se refiere a compuestos caracterizados por tener una estructura de acuerdo con la siguiente fórmula I:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento o la prevención de VIH.

Sector: Química Farmacéutica. Compuestos químicos derivados de betulina con actividad biológica en el tratamiento o prevención del VIH.

FIG. 1

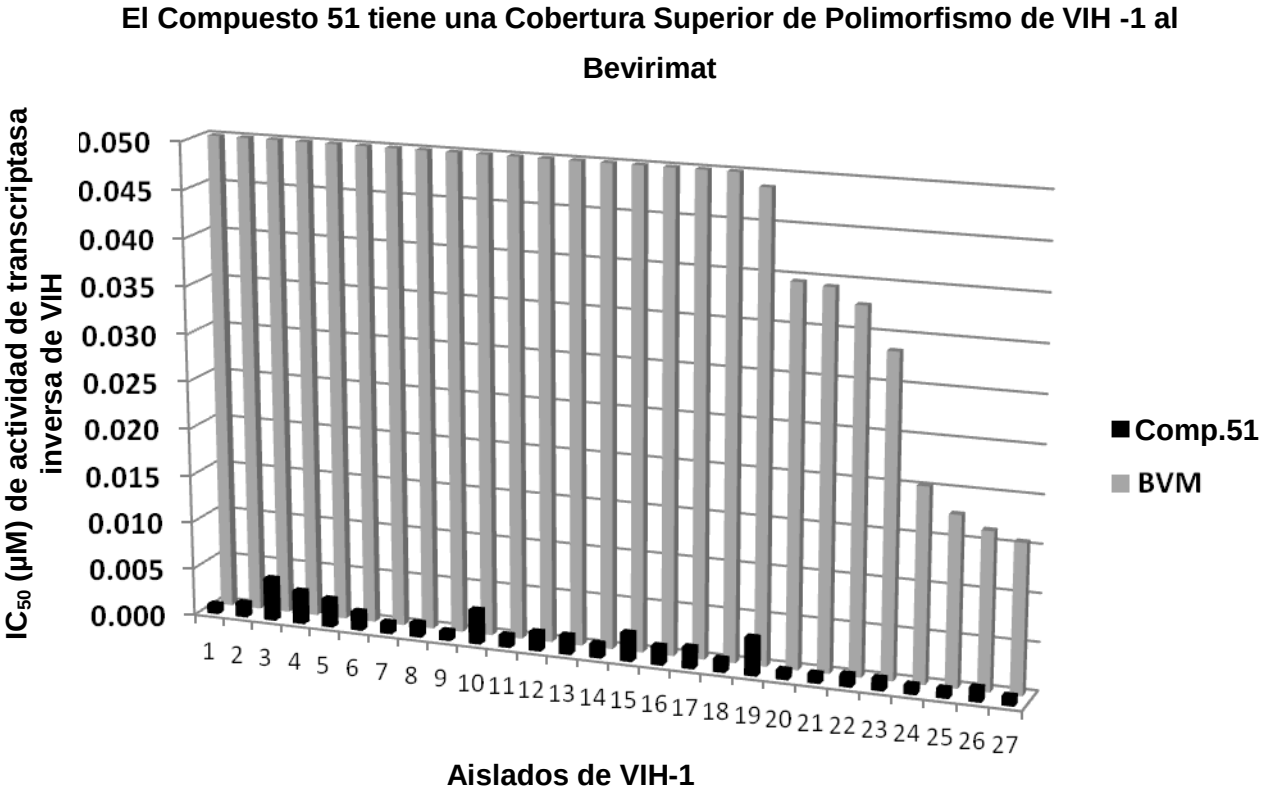

El Compuesto 51 tiene una Cobertura Superior de Polimorfismo de VIH -1 al Bevirimat
IC50 (µM) de actividad de transcriptasa inversa de VIH
0.050
0.045
0.040
0.035
0.030
0.025
0.020
0.015
0.010
0.005
0.000
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27
Aislados de VIH-1
Comp.51
BVM

FIG. 2

El Compuesto 51 tiene una Cobertura Superior de Polimorfismo de VIH -1 al Compuesto C

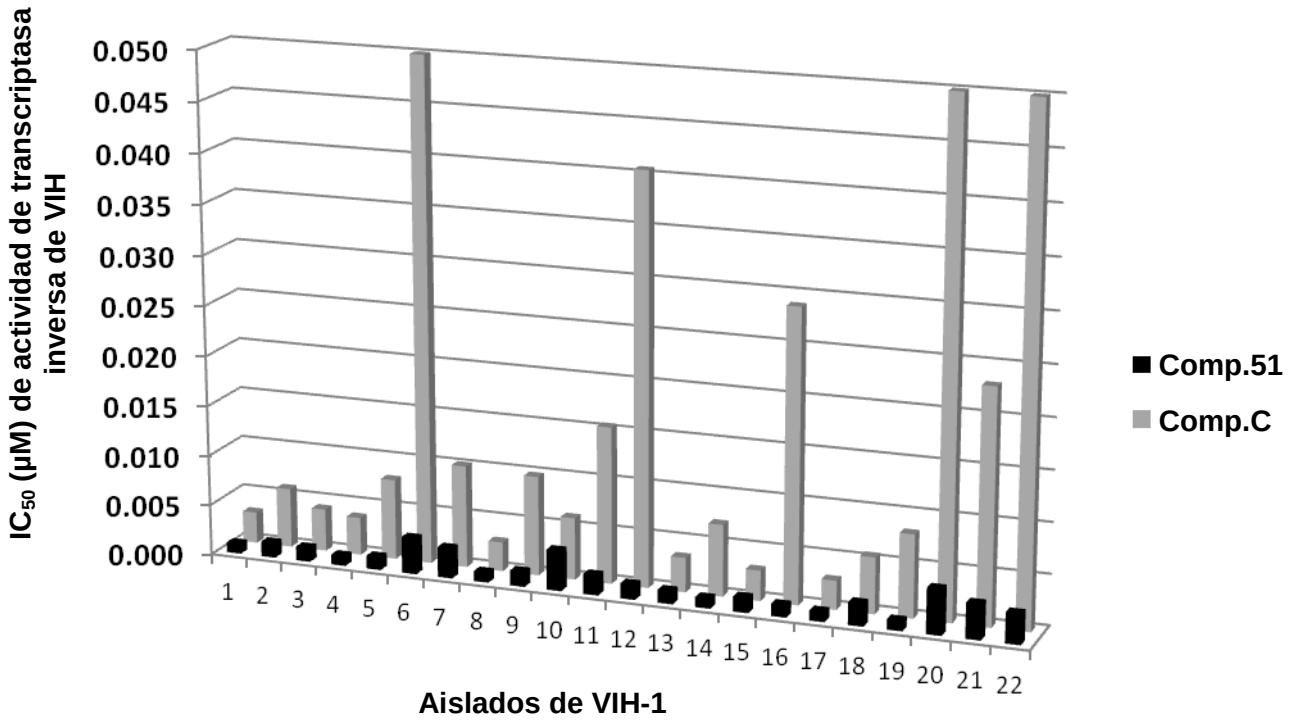
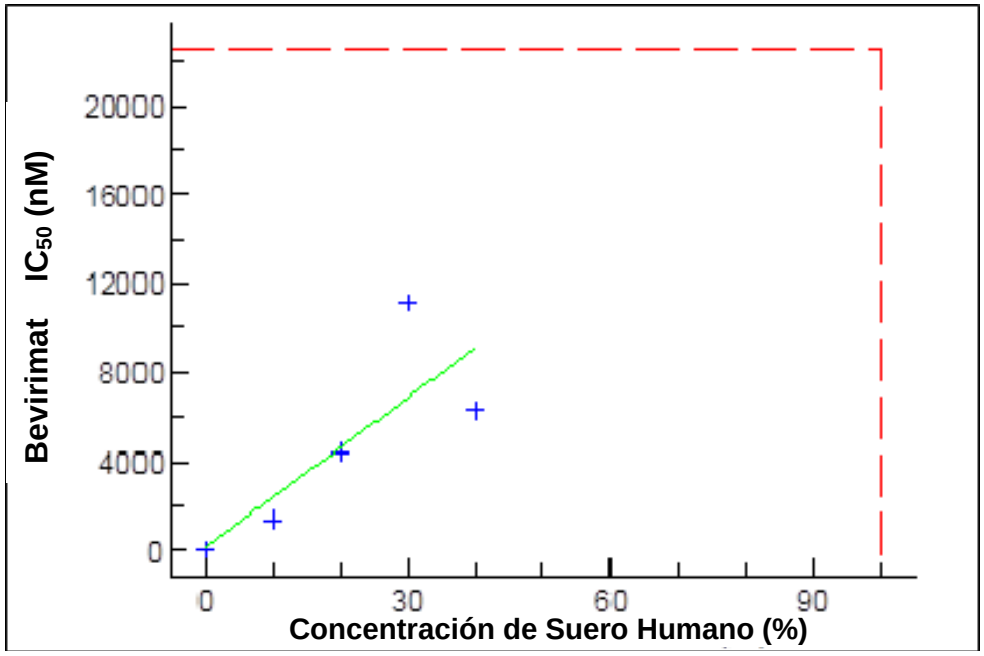


FIG. 3

Extrapolación de Valores IC_{50} Normalizados de Bevirimat al Suero Humano al 100%

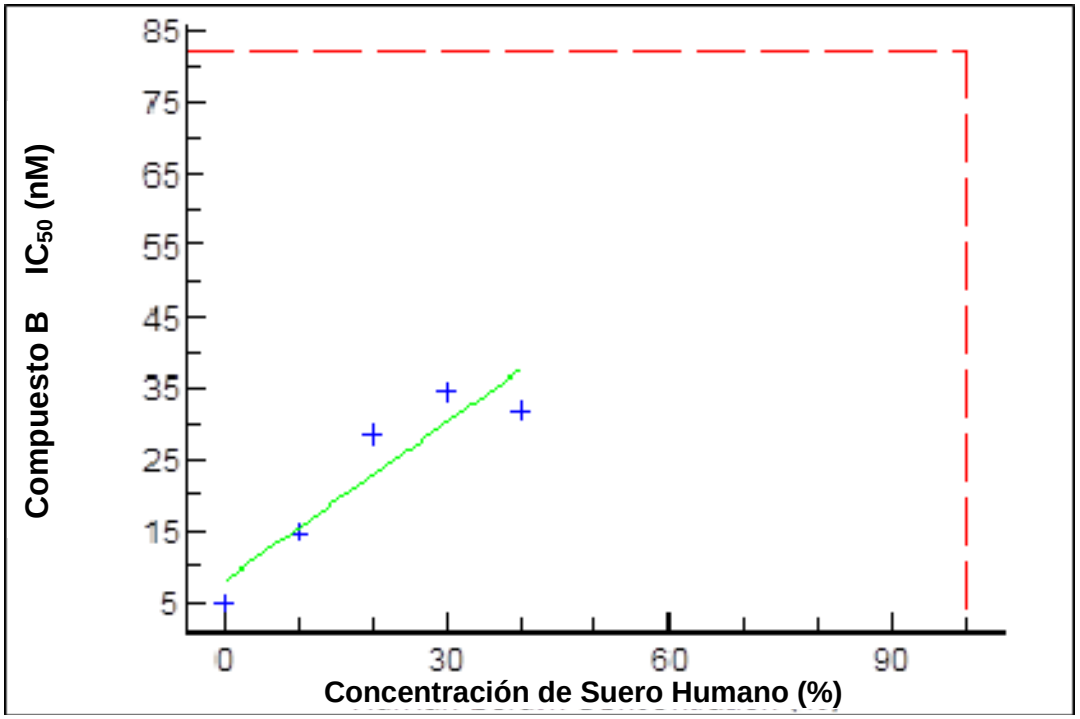


Extrapolación de IC_{50} de Bevirimat al suero humano al 100% = 22,558 nM

(2,310 veces de cambio)

FIG. 4

Extrapolación de Valores IC_{50} Normalizados del Compuesto B al Suero Humano al 100%

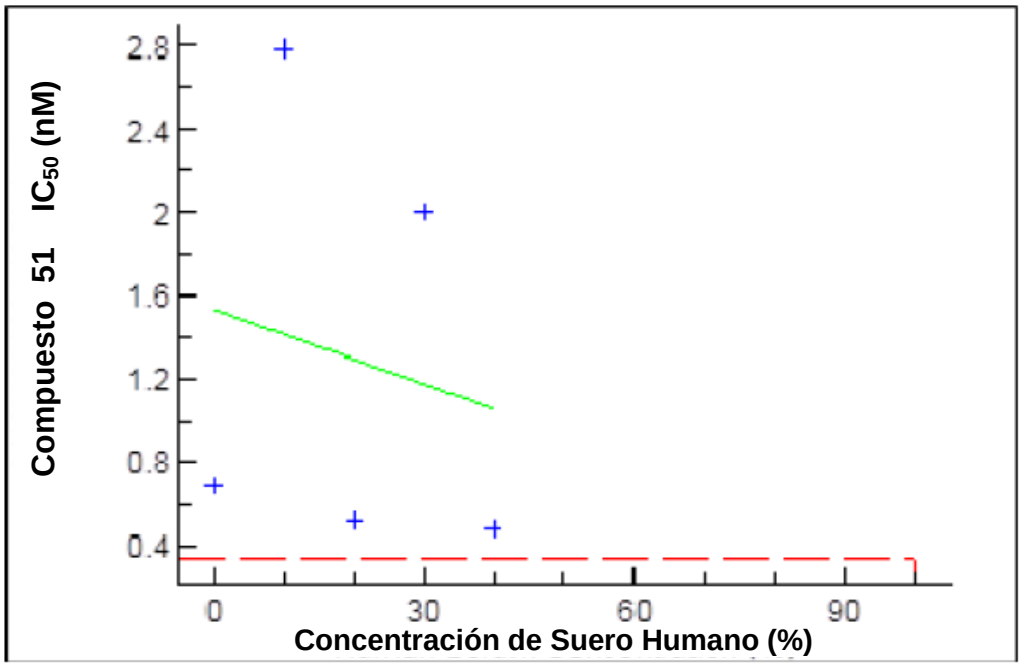


Extrapolación de IC_{50} de Compuesto B al suero humano al 100% = 82.0 nM

(17 veces de cambio)

FIG. 5

Extrapolación de Valores IC_{50} Normalizados del Compuesto 51 al Suero Humano al 100%



Extrapolación de IC_{50} de Compuesto 51 al suero humano al 100% = 0.33 nM (0.5 veces de cambio)

IPRP IRST
not in GCMS

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:
GLAXOSMITHKLINE
GLOBAL PATENTS
FIVE MOORE DR., PO BOX 13398
MAIL STOP: C2111.2F
RESEARCH TRIANGLE PARK, NC 27709-3398
USA

RECEIVED
NOV 27 2013
GLAXOSMITHKLINE
CIP/R

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing (*day/month/year*)	
Applicant's or agent's file reference PR64775WO	**IMPORTANT NOTIFICATION**

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date (*day/month/year*)
PCT/US12/69637	14 December 2012 (14.12.2012)	16 December 2011 (16.12.2011)

Applicant

GLAXOSMITHKLINE, LLC

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the *PCT Applicant's Guide*.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/ US	Authorized officer
Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201	BARBARA P. BADIO Telephone No. 571-272-1600

Form PCT/IPEA/416 (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:
GLAXOSMITHKLINE
GLOBAL PATENTS
FIVE MOORE DR., PO BOX 13398
MAIL STOP: C2111.2F
RESEARCH TRIANGLE PARK, NC 27709-3398
USA

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing *(day/month/year)*	22 NOV 2013

Applicant's or agent's file reference	IMPORTANT NOTIFICATION
PR64775WO	

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US12/69637	14 December 2012 (14.12.2012)	16 December 2011 (16.12.2011)

Applicant

GLAXOSMITHKLINE, LLC

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the *PCT Applicant's Guide*.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/ US	Authorized officer
Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201	BARBARA P. BADIO Telephone No. 571-272-1600

Form PCT/IPEA/416 (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/US12/69637	International filing date *(day/month/year)* 14 December 2012 (14.12.2012)	Priority date *(day/month/year)* 16 December 2011 (16.12.2011)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC IPC: **C07C 69/753**(2006.01) USPC: 560/6		
Applicant GLAXOSMITHKLINE, LLC		

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 9 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:

   a. ☒ *(sent to the applicant and to the International Bureau)* a total of 5 sheets, as follows:

   ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions).

   ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4*bis*, 70.2(e), 70.16 and 91.2).

   ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No.I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)).

   b. ☐ *(sent to the International Bureau only)* a total of (indicate type and number of electronic carrier(s))
   _____ containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3*bis* of Annex C of the Administrative Instructions).

4. This report contains indications relating to the following items:

☒	Box No. I	Basis of the report
☐	Box No. II	Priority
☒	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☐	Box No. VI	Certain documents cited
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application
☐	Box No. VIII	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
14 October 2013 (14.10.2013)	25 October 2013 (25.10.2013)
Name and mailing address of the IPEA/ US Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201	Authorized officer BARBARA P. BADIO Telephone No. 571-272-1600

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US12/69637

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on:

☒ the international application in the language in which it was filed.

☐ a translation of the international application into English which is the language of a translation furnished for the purposes of:

☐ international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

☐ publication of the international application (Rule 12.4(a)).

☐ international preliminary examination (Rules 55.2(a) and/or 55.3(a) and (b)).

2. With regard to the **elements** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

☐ the international application as originally filed/furnished

☒ the description:
pages 1-69,71-149 and 151-450 as originally filed/furnished
pages* 70 and 150 received by this Authority on 14 October 2013 (14.10.2013)
pages* NONE received by this Authority on

☒ the claims:
pages 451-472 and 474-506 as originally filed/furnished
pages* NONE as amended (together with any statement) under Article 19
pages* 473 received by this Authority on 14 October 2013 (14.10.2013)
pages* NONE received by this Authority on

☒ the drawings:
pages 1-5 as originally filed/furnished
pages* NONE received by this Authority on
pages* NONE received by this Authority on

☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages
☐ the claims, Nos.
☐ the drawings, sheets/figs
☐ the sequence listing (*specify*):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and(c-*bis*)):

☐ the description, pages
☐ the claims, Nos.
☐ the drawings, sheets/figs
☐ the sequence listing (*specify*):

5. ☐ This report has been established:

☐ taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-*bis*) and 70.2(e)).

☐ without taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.4*bis*) and 70.2(e)).

6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) _____ has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45*bis*.8(b) and (c)).

** If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."*

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 52,53,58-68,129 and 130

because:

☐ the said international application, or the said claim Nos. _____ relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination *(specify)*:

☒ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. 52,53,58-68,129 and 130 are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

Claims 52, 53, 58-68, 129 and 130 are multiple dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 52,53,58-68,129 and 130

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b) and 13*ter*.2.

☐ See Supplemental Box for further details

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US12/69637

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims 1-51,54-57 and 69-128	YES
	Claims NONE	NO
Inventive Step (IS)	Claims 1-51,54-57 and 69-128	YES
	Claims NONE	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims 1-51,54-57 and 69-128	YES
	Claims NONE	NO

2. Citations and Explanations (Rule 70.7)
Please See Continuation Sheet

Supplemental Box

In case **the space in any of the preceding boxes is not sufficient.**
Continuation of:

Claims 1-51, 54-57, and 69-128 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art does not teach or fairly suggest certain subject matter in the claims as follows:

As to claim 1, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a compound having the structure of Formula I: or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: A is R4-O-C(=O)-(Q)m-C(R14)(R15)-(Q)n-C(=O)-/; L1 and L2 are independently selected from a bond or [C(R6R6')]q; each instance of Q is independently selected from -CH2- or -C(=O)-; W is selected from a bond and O; R1 is selected from the group consisting of-H, (C1-C12)alkyl, -C(O)R5, -CH2-O-(C1-C6)alkyl, 2-tetrahydro-2H-pyran, and R4-O-C(=O)-(Q)m-C(R14)(R15)-(Q)n-C(=O)-/; R2 is selected from the group consisting of-H, (C1-C12)alkyl, -(C1-C6) alkyI-OR4,(C1-C6)alkyI-O-(C1-C6)alkyl, -C(O)R5, -(CH2)rNR7R8, and -(CH2)rN+(R4)3, wherein when W is O, R1 and R2 can optionally be taken together with the O and N to which they are respectively joined to form a 4 to 8 membered heterocyclyl dng, wherein the heterocyclyl ring may be optionally substituted by one to two R11 groups; R3 is selected from the group consisting of hydrogen, (C1-C12) alkyl,-NRIR2, -OR5, -X(-R11)m, -Y(-R12)n, and -Z(-R13)p, wherein: X is a monocyclic or bicyclic (C5-C14)aryl, Y is selected from a monocyclic or bicyclic (C2-C9)heterocyclyl or monocylic or bicyclic (C2-C9)heteroaryl, each having one to three heteroatoms selected from S, N or O, and Z is a monocyclic or bicyclic (C3-C8)cycloalkyl; R2 and R3 can optionally be taken together with the nitrogen and L2 to which they are respectively joined to form a 4 to 8 membered heterocyclyl dng, wherein the heterocyclyl ring may be optionally substituted by one to two R11 groups; R4 is selected from the group consisting of -H and (C1-C6)alkyl; R5 is selected from the group consisting of -H, (C1-C6)alkyl, -R3, -(CH2)rNR7R8, and -(CH2)rOR7; R6 and R6' are independently selected from the group consisting of H, (C1-C6)alkyl, (C3-C8)cycloalkyl, (C1-C6)alkoxy, haloalkyl, -Y, -(CH2)rNR7R8, -C(O)OH, and -C(O)NH2, wherein the R6 and R6' groups can optionally be taken together with the carbon to which they are joined to form a 3 to 8 membered cycloalkyl ring, and wherein the cycloalkyl ring may be optionally substituted by one to three R11 groups; R7 and R8 are independently selected from the group consisting of -H, (C1-C6)alkyl, (C3-C8)cycloalkyl, -Q-aryl-(R4)n, -NR14R15, -C(O)CH3, wherein R7 and R8 can optionally be taken together with the nitrogen to which they are joined to form a 4 to 8 membered heterocyclyl or heteroaryl ring containing one to three heteroatoms selected from -NR5-, -O-, -S-, -S(O)-, or -SO2, wherein the heterocyclyl or heteroaryl ring may be optionally substituted by one to three R11 groups; R9 is halo; R10 is -N(R16)2; R11 , R12, and R13 are independently selected from the group consisting of oxo, hydroxyl, halo, (C1-C6)alkoxy, -R6(R9)q, -OR6(R9)q, nitro, -SO2R6, (C1-C6)alkyl, -C(O)R10, -R4YR6, -CO(O)R4, and -CO(O)R5, wherein any two R11, R12 or R13 groups can optionally join to form a 3 to 8 membered cycloalkyl, aryl, heterocyclyl or heteroaryl ring, wherein the heterocyclyl or heteroaryl ring may contain one to three heteroatoms selected from -NR5-, -O-, -S-, -S(O)-, or -SO2, and wherein the cycloalkyl, aryl, heterocyclyl or heteroaryl ring may be optionally substituted by one to three R16 groups; R14 and R15 are independently selected from the group consisting of-H, (C1-C6)alkyl, (C3-C8)cycloalkyl, (C1-C6)alkoxy,-[C(R6)2]r-,-O[C(R6)2]r-, oxo, hydroxyl, halo, -C(O)R7,-R10, and -CO (O)R2, wherein R14 and R15 can optionally be taken together with the carbon to which they are joined to form a 3 to 8 membered cycloalkyl ring or 4 to 8 membered heterocyclyl ring containing one to three heteroatoms selected from -NR5-, -O-, -S-, -S(O)-, or -SO2, wherein the cycloalkyl ring or heterocyclyl ring may be optionally substituted by one to three R16 groups; R16 is independently selected from the group consisting of -H, halo, oxo, hydroxyl, (C1-C6)alkyl, (C1-C6)alkoxy, (C3-C8)cycloalkyl, -R6(R9)q, -OR6(R9)q, -N(R4)2, -(CH2)r- heterocyclyl, -C(O)OH,-C(O)NH2, -R5(R9)q, -OR5(R9)q, nitro, -SO2R6, -C(O)R10, and-CO(O)R4; m and n in each instance are independently 0, 1, 2, 3, or 4; p is independently 0, 1,2, 3, or 4; and r and q in each instance are independently 0, 1,2, 3, or 4.

Claims 2-38 depend from base claim 1, and therefore meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3) for at least the same reasons as base claim 1.

As to claim 39, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a compound having the structure of Formula I: or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: A is R4-O-C(=O)-(Q)m-C(R14)(R15)-(Q)n-C(=O)-/; L1 and L2 are [C (R6R6')]q; each instance of Q is independently selected from -CH2- or -C(=O)-; W is selected from a bond and O; R1 is selected from the group consisting of-H, (C1-C6)alkyl, -C(O)R4, and R4-O-C(=O)-(Q)m-C(R14)(R15)-(Q)n-C(=O)-/; R2 is selected from the group consisting of -H, (C1-C6)alkyl, -(C1-C6)alkyI-OR4, -(C1-C6)alkyI-O-(C1-C6)alkyl, -C(O)R5, -(CH2)rNR7R8, and -(CH2)rN+(R4)3; R3 is selected from the group consisting of -H, (C1-C12)alkyl,-NR1R2, -OR5, -X(-R11)m, -Y(-R12)n, and -Z(-R13)p, wherein: X is a monocyclic or bicyclic (C5-C14)aryl, Y is selected from a monocyclic or bicyclic (C2-C9)heterocyclyl or monocylic or bicyclic (C2-C9)heteroaryl, each having one to three heteroatoms selected from S, N or O, and Z is a monocyclic or bicyclic (C3-C8)cycloalkyl; R4 is selected from the group consisting of -H and (C1-C6)alkyl; R5 is selected from the group consisting of -H, (C1-C6)alkyl, -(CH2)rNR7R8, and -(CH2)rOR7; R6 and R6' are independently selected from the group consisting of -H, (C1-C6)alkyl, (C3-C8)cycloalkyl, (C1-C6)alkoxy, haloalkyl, -(CH2)rNR7R8, -C(O) OH, and -C(O)NH2, wherein the R6 and R6' groups can optionally be taken together with the carbon to which they are joined to form a 3 to 8 membered cycloalkyl ring, and wherein the cycloalkyl ring may be optionally substituted by one to three R11 groups; R7 and R8 are independently selected from the group consisting of -H, (C1-C6)alkyl, (C3-C8)cycloalkyl, -NR14R15, -C(O)CH3; R9 is halo; R10 is -N(R16) 2; R11 , R12, and R13 are independently selected from the group consisting of oxo, hydroxyl, halo, (C1-C6)alkoxy, -R6(R9)q, -OR6(R9)q, nitro, -SO2R6, (C1-C6)alkyl, -C(O)R10, -R4YR6, -CO(O)R4, and -CO(O)R5; R14 and R15 are independently selected from the group consisting of-H, (C1-C6)alkyl, (C3-C8)cycloalkyl, (C1-C6)alkoxy, -[C(R6)2]r-, -O[C(R6)2]r-, oxo, hydroxyl, halo, -C(O)R7, -R10, and -CO (O)R2; R16 is independently selected from the group consisting of -H, oxo, halo hydroxyl, (C1-C6)alkyl, (C1-C6)alkoxy, (C3-C8)cycloalkyl, -R6(Rg)q, -OR6(R9)q,-N(R4)2, -(CH2)r-

Supplemental Box

heterocyclyl, -C(O)OH,-C(O)NH2, -R5(R9)q,-OR5(R9)q, nitro, -SO2R6,-C(O)R10, and-CO(O) R4; m and n in each instance are independently 0, 1,2, 3, or 4; p is independently 0, 1, 2, 3, or 4; and r and q in each instance are independently 0, 1, 2, 3, or 4.

As to claim 40, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a compound having the structure of Formula I: or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: A is (OH)-C(=O)-C(CH3)2-CH2-C(=O)-/; L1 and L2 are both (-CH2); Q is -C(=O)-; W is O; R1 is -H; R2 is selected from the group consisting of-H, (C1-C6)alkyl, -(C1-C6)alkyI-OR4, -(C1-C6)alkyI-O-(C1-C6)alkyl, -C(O)R5, and -(CH2)rNR7R8; R3 is selected from the group consisting of -H, (C1-C12)alkyl,-NR1R2, -OR5, -X(-R11)m, -Y(-R12)n, and -Z (-R13)p, wherein: X is a monocyclic or bicyclic (C5-C 14)aryl, Y is selected from a monocyclic or bicyclic (C2-C9)heterocyclyl or monocylic or bicyclic (C2-C9)heteroaryl, each having one to three heteroatoms selected from S, N or O, and Z is a monocyclic or bicyclic (C3-C8) cycloalkyl; R4 is selected from the group consisting of -H and (C1-C6)alkyl; R5 is selected from the group consisting of (C1-C6)alkyl, -(CH2)rNR7R8, and -(CH2)rOR7; R6 and R6' are independently selected from the group consisting of -H, (C1-C6)alkyl, (C3-C8)cycloalkyl, (C1-C6)alkoxy, haloalkyl, -(CH2)rNR7R8, -C(O)OH, and -C(O)NH2; R7 and R8 are independently selected from the group consisting of -H, (C1-C6)alkyl, (C3-C8)cycloalkyl, -NR14R15, and -C(O)CH3; R9 is halo; R10 is -N(R16)2; R11 , R12, and R13 are independently selected from the group consisting of oxo, hydroxyl, halo, (C1-C6)alkoxy, -R6(R9)q, -OR6(R9)q, nitro, -SO2R6, (C1-C6)alkyl, -C(O)R10, -R4YR6, -CO(O)R4, and -CO(O)R5; R14 and R15 are independently selected from the group consisting of -H, (C1-C6)alkyl, (C3-C8)cycloalkyl, (C1-C6)alkoxy, -[C(R6)2]r-, -O[C(R6)2]r-, oxo, hydroxyl, halo, -C(O)R7, -R10, and -CO(O)R2; R16 is independently selected from the group consisting of -H, oxo, halo, hydroxyl, (C1-C6)alkyl, (C1-C6)alkoxy, (C3-C8)cycloalkyl, -R6(R9)q, -OR6(R9)q, -N(R4)2, -(CH2) r-heterocyclyl, -C(O)OH,-C(O)NH2, -R5(R9)q, -OR5(R9)q, nitro, -SO2R6, -C(O)R10, and -CO(O)R4; m and n in each instance are independently 0, 1, or 2; p is independently 0, 1, or 2; and r and q in each instance are independently 0, 1,2, or 3.

As to claim 41, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a compound having the structure of Formula I: or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: A is (OH)-C(=O)-C(CH3)2-CH2-C(=O)-/; L1 and L2 are both (-CH2); Q is -C(=O)-; W is O; R1 is -H; R2 is selected from the group consisting of-H, (C1-C6)alkyl, -C(O)R5, and -(CH2)rNR7R8; R3 is -X(-R11)m, wherein X is a monocyclic or bicyclic (C5-C14)aryl; R4 is selected from the group consisting of -H and (C1-C6)alkyl; R5 is selected from the group consisting of (C1-C6)alkyl, -(CH2)rNR7R8, and -(CH2)rOR7; R6 is selected from the group consisting of -H, (C1-C6)alkyl, (C3-C8)cycloalkyl, (C1-C6)alkoxy, haloalkyl, -(CH2)rNR7R8, -C(O)OH, and -C(O)NH2; R7 and R8 are independently selected from the group consisting of -H, (C1-C6)alkyl, (C3°C8)cycloalkyl, -NR14R15, and -C(O)CH3; R9 is halo; R10 is -N(R16)2; R11 , R12, and R13 are independently selected from the group consisting of oxo, hydroxyl, halo, (C1-C5)alkoxy, -R6(R9)q, -OR6(R9)q, nitro, -SO2R6, (C1-C6) alkyl, -C(O)R10, -CO(O)R4, and -CO(O)R5; R14 and R15 are independently selected from the group consisting of-H, (C1-C6)alkyl, (C3-C8)cycloalkyl, (C1-C6)alkoxy,-[C(R6)2]r-, -O[C(R6)2]r-, oxo, hydroxyl, halo,-C(O)R7,-R10, and -CO(O)R2; R16 is independently selected from the group consisting of -H, oxo, halo, hydroxyl, (C1-C6)alkyl, (C1-C6)alkoxy, (C3-C8)cycloalkyl, -R6(R9)q, -OR6(R9)q, -N (R4)2, -(CH2)r-heterocyclyl, -C(O)OH,-C(O)NH2, -R5(R9)q, -OR5(R9)q, nitro, -SO2R6, -C(O)R10, and -CO(O)R4; m and n in each instance are independently 0, 1, or 2; p is independently 0, 1, or 2; and r and q in each instance are independently 0, 1, 2, or 3.

As to claim 42, the odor art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a compound having the structure of Formula I: or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: A is (OH)-C(=O)-C(CH3)2-CH2-C(=O)-/; L1 and L2 are both (-CH2); Q is -C(=O)-; W is O; R1 is -H; R2 is -(CH2)rNR7R8; R3 is -X(-R11)m, wherein X is phenyl; R7 and R8 are independently selected from the group consisting of -H and methyl; R9 is selected from the group consisting of chloro, bromo, and fluoro; R11 is selected from the group consisting of chloro, bromo, and fluoro; m is independently 0, 1, or 2; and r is independently 1, 2, or 3.

As to claim 43, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a compound having the structure of Formula I1: or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: A is R4-O-C(=O)-(Q)m-C(R14)(R15)-(Q)n-C(=O)-/; L1 and L2 are independently selected from a bond or [C(R6R6')]q; each instance of Q is independently selected from -CH2- or -C(=O)-; W is selected from a bond and O; R1 is selected from the group consisting of-H, (C1-C12)alkyl, -C(O)R5, -CH2-O-(C1-C6)alkyl, 2-tetrahydro-2H-pyran, and R4-O-C(=O)-(Q)m-C(R14)(R15)-(Q)n-C(=O)-/; R2 is selected from the group consisting of-H, (C1-C12)alkyl, -(C1-C6)alkyI-OR4, (C1-C6)alkyI-O-(C1-C6)alkyl, -C(O)R5, -(CH2)rNRTR8, and -(CH2)rN+(R4)3, wherein when W is O, R1 and R2 can optionally be taken together with the O and N to which they are respectively joined to form a 4 to 8 membered heterocyclyl ring, wherein the heterocyclyl ring may be optionally substituted by one to two R11 groups; R3 is selected from the group consisting of -H, (C1-C12)alkyl,-NR1R2, -OR5, -X (-R11)m, -Y(-R12)n, and -Z(-R13)p, wherein: X is a monocyclic or bicyclic (C5-C14)aryl, Y is selected from a monocyclic or bicyclic (C2-C9)heterocyclyl or monocylic or bicyclic (C2-C9)heteroaryl, each having one to three heteroatoms selected from S, N or O, and Z is a monocyclic or bicyclic (C3-C8)cycloalkyl; R2 and R3 can optionally be taken together with the nitrogen and L2 to which they are respectively joined to form a 4 to 8 membered heterocyclyl ring, wherein the heterocyclyl ring may be optionally substituted by one to two R11 groups; R4 is selected from the group consisting of -H and (C1-C6)alkyl; R5 is selected from the group consisting of -H, (C1-C6)alkyl, -R3, -(CH2)rNR7R8, and -(CH2)rOR7; R6 and R6' are independently selected from the group consisting of H, (C1-C6)alkyl, (C3-C8) cycloalkyl, (C1-C6)alkoxy, haloalkyl, -Y, -(CH2)rNR7R8, -C(O)OH, and -C(O)NH2, wherein the R6 and R6' groups can optionally be taken together with the carbon to which they are joined to form a 3 to 8 membered cycloalkyl ring, and wherein the cycloalkyl ring may be optionally substituted by one to three R11 groups; R7 and R8 are independently selected from the group consisting of -H, (C1-C6)alkyl, (C3-C8)cycloalkyl, -Q-aryl-(R4)n, -NR14R15, -C(O)CH3, wherein R7 and R8 can optionally be taken together with the nitrogen to which they are joined to form a 4 to 8 membered heterocyclyl or heteroaryl ring containing one to three heteroatoms selected from -NR5-, -O-, -S-, -S(O)-, or-SO2, wherein the heterocyclyl or heteroaryl ring may be optionally substituted by one to three R11 groups; R9 is halo; R10 is -N(R16)2; R11 , R12, and R13 are independently selected from the group consisting of oxo,

Supplemental Box

hydroxyl, halo, (C1-C6)alkoxy, -R6(R9)q, -OR6(R9)q, nitro, -SO2R6, (C1-C6)alkyl, -C(O)R10, -R4YR6, -CO(O)R4, and -CO(O)R5, wherein any two R11 , R12 or R13 groups can optionally join to form a 3 to 8 membered cycloalkyi, aryl, heterocyclyl or heteroaryl ring, wherein the heterocyclyl or heteroaryl ring may contain one to three heteroatoms selected from -NR5-, -O-, -S-, -S(O)-, or -SO2, and wherein the cycloalkyl, aryl, heterocyclyl or heteroaryl ring may be optionally substituted by one to three R16 groups; R14 and R15 are independently selected from the group consisting of -H, (C1-C6)alkyl, (C3-C8)cycloalkyl, (C1-C6)alkoxy, -[C(R6)2]r-, -O[C(R6)2]r-, oxo, hydroxyl, halo, -C(O)R7, -R10, and -CO (O)R2, wherein R14 and R15 can optionally be taken together with the carbon to which they are joined to form a 3 to 8 membered cycloalkyl ring or 4 to 8 membered heterocyclyl ring containing one to three heteroatoms selected from -NR5-, -O-, -S-, -S(O)-, or -SO2, wherein the cycloalkyl ring or heterocyclyl ring may be optionally substituted by one to three R16 groups; R16 is independently selected from the group consisting of-H, halo, oxo, hydroxyl, (C1-C6)alkyl, (C1-C6)alkoxy, (C3-C8)cycloalkyl, -R6(R9)q, -OR6(R9)q, -N(R4)2, -(CH2)r- heterocyclyl, -C(O)OH,-C(O)NH2, -R5(R9)q, -OR5(R9)q, nitro, -SO2R6, -C(O)R10, and-CO(O)R4; m and n in each instance are independently 0, 1, 2, 3, or 4; p is independently 0, 1, 2, 3, or 4; and r and q in each instance are independently 0, 1, 2, 3, or 4.

As to claim 44, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a compound having the structure of formula (Il): or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: A is R4-O-C(=O)-(Q)m-C(R14)(R15)-(Q)n-C(=O)-/; L1 and L2 are [C (R6R6')]q; each instance of Q is independently selected from -CH2- or -C(=O)-; W is selected from a bond and O; R1 is selected from the group consisting of-H, (C1-C12)alkyl, -C(O)R4, and R4-O-C(=O)-(Q)m-C(R14)(R15)-(Q)n-C(=O)-/; R2 is selected from the group consisting of-H, (C1-C6)alkyl, -(C1-C6)alkyI-OR4,(C1-C6)alkyI-O-(C1-C6)alkyl, -C(O)R5, -(CH2)rNR7R8, and -(CH2)rN+(R4)3; R3 is selected from the group consisting of-H, (C1-C12)alkyl,-NR1R2, -OR5, -X(-R11)m, -Y(-R12)n, and -Z(-R13)p, wherein: X is a monocyclic or bicyclic (C5-C14)aryl, Y is selected from a monocyclic or bicyclic (C2-C9)heterocyclyl or monocylic or bicyclic (C2-C9)heteroaryl, each having one to three heteroatoms selected from S, N or O, and Z is a monocyclic or bicyclic (C3-C8)cycloalkyl; R4 is selected from the group consisting of -H and (C1-C6)alkyl; R5 is selected from the group consisting of (C1-C6)alkyl, -(CH2)rNR7R8, and -(CH2)rOR7; R6 and R6' are independently selected from the group consisting of H, (C1-C6)alkyl, (C3-C8)cycloalkyl, (C1-C6)alkoxy, haloalkyl, -(CH2) rNR7R8, -C(O)OH, and -C(O)NH2, wherein the R6 and R6' groups can optionally be taken together with the carbon to which they are joined to form a 3 to 8 membered cycloalkyl ring, and wherein the cycloalkyl ring may be optionally substituted by one to three R11 groups; R7 and R8 are independently selected from the group consisting of-H, (C1-C6)alkyl, (C3-C8)cycloalkyl, -NR14R15, and -C(O)CH3; R9 is halo; R10 is -N(R16)2; R11 , R12, and R13 are independently selected from the group consisting of oxo, hydroxyl, halo, (C1-C6)alkoxy, -R6(R9)q, -OR6(R9)q, nitro, -SO2R6, (C1-C6)alkyl, -C(O)R10, -R4YR6, -CO(O)R4, and -CO(O)R5; R14 and R15 are independently selected from the group consisting of-H, (C1-C6)alkyl, (C3 C8)cycloalkyl, (C 1-C6)alkoxy, -[C(R6)2]r-, -O[C(R6)2]r-, oxo, hydroxyl, halo, -C (O)R7, -R10, and -CO(O)R2; R16 is independently selected from the group consisting of-H, oxo, halo, hydroxyl, (C1-C6)alkyl, (C1-C6) alkoxy, (C3-C8)cycloalkyl, -R6(R9)q, -OR6(R9)q, -N(R4)2, -(CH2)r-heterocyclyl, -C(O)OH,-C(O)NH2, -R5(R9)q, -OR5(R9)q, nitro, -SO2R6, -C(O)R10, and -CO(O)R4; m and n in each instance are independently 0, 1,2, 3, or 4; p is independently 0, 1, 2, 3, or 4; and r and q in each instance are independently 0, 1, 2, 3, or 4.
Form PCT/ISA/237 (Supplemental Box) (July 2011)

As to claim 45, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a compound having the structure of Formula (11): or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: A is (OH)-C(=O)-C(CH3)2-CH2-C(=O)-/; L1 and L2 are both (-CH2); Q is -C(=O)-; W is O; R1 is -H; R2 is selected from the group consisting of-H, (C1-C6)alkyl, -C(O)R5, and -(CH2)rNR7R8; R3 is -X(-R11)m, wherein X is a monocyclic or bicyclic (C5-C14)aryl; R4 is selected from the group consisting of -H and (C1-C5)alkyl; R5 is selected from the group consisting of (C1-C6)alkyl, -(CH2)rNRTR8, and -(CH2)rOR7; R6 is selected from the group consisting of -H, (C1-C6)alkyl, (C3-C8)cycloalkyl, (C1-C6)alkoxy, haloalkyl, -(CH2)rNR7R8, -C(O)OH, and -C(O)NH2; R7 and R8 are independently selected from the group consisting of -H, (C1-C6)alkyl, (C3-C8)cycloalkyl, -NR14R15, and -C(O)CH3; R9 is halo; R1O is -N(R16)2; R11 , R12, and R13 are independently selected from the group consisting of oxo, hydroxyl, halo, (C1-C6)alkoxy, -R6(R9)q, -OR6(R9)q, nitro, -SO2R6, (C1-C6) alkyl, -C(O)R1 O, °CO(O)R4, and -CO(O)R5; R14 and R15 are independently selected from the group consisting of-H, (C1-C6)alkyl, (C3-C8)cycloalkyl, (C1-C6)alkoxy, -[C(R6)2]r-, -O[C(R6)2]r-, oxo, hydroxyl, halo,-C(O)R7, -R10, and -CO(O)R2; R16 is independently selected from the group consisting of-H, oxo, halo, hydroxyl, (C1-C6)alkyl, (C1-C6)alkoxy, (C3-C8)cycloalkyl, -R6(R9)q, -OR6(R9)q, -N (R4)2, -(CH2)r-heterocyclyl, -C(O)OH,-C(O)NH2,-R5(R9)q,-OR5(R9)q, nitro, -SO2R6,-C(O)R10, and -CO(O)R4; m and n in each instance are independently 0, 1, or 2; p is independently 0, 1, or 2; and r and q in each instance are independently O, 1, 2, or 3.

As to claim 46, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a compound having the structure of Formula (11): or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: A is (OH)-C(=O)-C(CH3)2-CH2-C(=O)-/; L1 and L2 are both (-CH2); Q is -C(=O)-; W is O; R1 is -H; R2 is -(CH2)rNR7R8; R3 is -X(-R11)m, wherein X is phenyl; R7 and R8 are independently selected from the group consisting of -H and methyl; R9 is selected from the group consisting of chloro, bromo, and fluoro; R11 is selected from the group consisting of chloro, bromo, and fluoro; m is independently 0, 1, or 2; and r is independently 1, 2, or 3.

As to claim 47, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a compound having the structure shown: or pharmaceutically acceptable salt thereof.

As to claim 48, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a compound having the structure shown: or pharmaceutically acceptable salt thereof.

As to claim 49, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a compound having the structure shown: or pharmaceutically acceptable salt thereof.

Supplemental Box

As to claim 50, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a compound having the structure shown: or pharmaceutically acceptable salt thereof.

As to claim 51, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a compound or pharmaceutically acceptable salt thereof selected from the group consisting of the formulas shown in the table.

As to claim 54, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a compound having the structure shown.

As to claim 55, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a compound having the structure shown.

As to claim 56, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or faidy suggest a compound having the structure shown.

As to claim 57, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a compound having the structure shown.

As to claim 69, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a process for preparing a compound of Formula (I) having the structure shown: comprising the steps of: (1) saponifying a compound having the structure shown: in the presence of a first metal catalyst, in order to provide a compound having the structure shown: (2) reacting the compound product of Step (1), with a compound having the structure: (CH3)3C-O-C(=O)-C(CH3)2)-CH2-C(=O)-OH, in the presence of an acid chloride and a tertiary amine in order to provide a compound having the structure shown: (3) reacting nitromethane with the compound product of Step (2) in the presence of a chiral ligand, an optional base, and a second metal catalyst in order to provide a compound having the structure shown: (4) reducing the compound product of Step (3), in the presence of a third metal catalyst and hydrogen gas in order to provide a compound having the structure shown: (5) reacting p-chlorobenzaldehyde with the compound product of Step (4), in the presence of a metal hydride, to provide a compound having the structure shown: (6) acidifying the compound product of Step (5), in the presence of an acid in order to provide the compound having the structure shown: (7) reacting the compound product of Step (6) with a compound having the structure according to Formula III,, wherein A1 is either optionally absent or is selected from the group consisting -H, methyl, and ethyl; and A2. is selected from the group consisting of -H, methoxy, ethoxy, hydroxyl, and -SO3-Na+; while in the presence of a metal hydride in order to provide the compound having the structure shown.

Claims 70-109 depend from base claim 69, and therefore meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3) for at least the same reasons as base claim 69.

As to claim 110, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a process for preparing a compound having the structure shown: comprising the steps of: (1) saponifying a compound having the structure shown: in the presence of a first metal catalyst, in order to provide a compound having the structure shown: (2) reacting the compound product of Step (1), with a compound having the structure: (CH3)3C-O-C(=O)-C(CH3)2)-CH2-C(=O)-OH, in the presence of an acid chloride and a tertiary amine in order to provide a compound having the structure shown: (3) reacting nitromethane with the compound product of Step (2) in thepresence of a chiral ligand and a base and a second metal catalyst in order to provide a compound having the structure shown: (4) reducing the compound product of Step (3), in the presence of a third metal catalyst and hydrogen gas in order to provide a compound having the structure shown: (5) reacting p-chlorobenzaldehyde with the compound product of Step (4), in the presence of a metal hydride and a tertiary amine, to provide a compound having the structure shown: (6) reacting the compound product of Step (5) with a compound having the structure according to Formula III, wherein A1 is either optionally absent or is selected from the group consisting -H, methyl, and ethyl; and A2 is selected from the group consisting of -H, methoxy, ethoxy, hydroxyl, and -SO3-Na+; while in the presence of a metal hydride in order to provide the compound having the structure shown: (7) acidifying the compound product of Step (6), in the presence of an acid in order to provide the compound having the structure shown.

Claims 111-121 depend from base claim 110, and therefore meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3) for at least the same reasons as base claim 110.

As to claim 122, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a process for preparing a compound having the structure shown: comprising the steps of: (1) reacting a compound having the structure shown: with a compound having the structure according to Formula III, wherein A1 is either optionally absent or is selected from the group consisting -H, methyl, and ethyl; and A2 is selected from the group consisting of -H, methoxy, ethoxy, hydroxyl, and -SO3-Na+; while in the presence of a metal hydride in order to provide the compound having the structure shown.

As to claim 123, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a process for preparing a compound having the structure shown: comprising the steps of: (1) acidifying a compound having the structure shown: in the presence of an acid in order to provide the compound having the structure shown.

Supplemental Box

As to claim 124, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a process for preparing a compound having the structure shown: comprising the steps of: (1) reacting p-chlorobenzaldehyde with a compound having the structure shown: in the presence of a metal hydride to provide the compound having the structure shown.

As to claim 125, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a process for preparing a compound having the structure shown: comprising the steps of: (1) reducing a compound having the structure shown: in the presence of a metal catalyst and hydrogen gas in order to provide the compound having the structure shown.

As to claim 126, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a process for preparing a compound having the structure shown: comprising the steps of: (1) reacting nitromethane with a compound having the structure shown: in the presence of a chiral ligand and a metal catalyst in order to provide a compound having the structure shown.

As to claim 127, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a process for preparing a compound having the structure shown: comprising the steps of: (1) reacting a compound having the structure shown: with a compound having the structure: (CH3)3C-O-C(=O)-C(CH3)2)-CH2-C(=O)-OH, in the presence of an acid chloride and a tertiary amine in order to provide a compound having the structure shown.

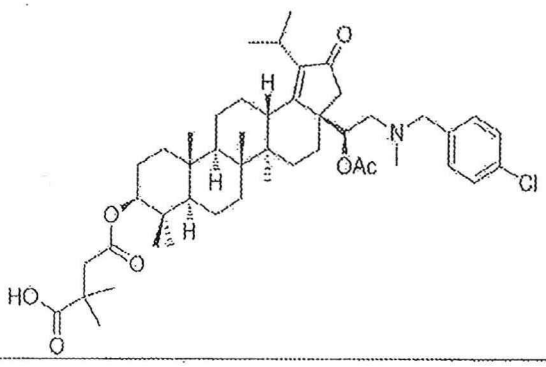
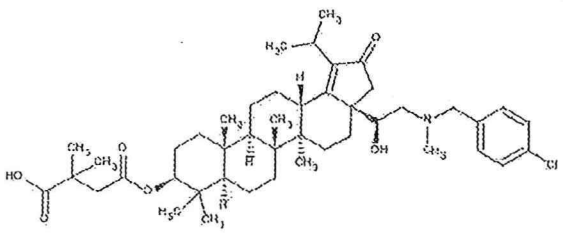
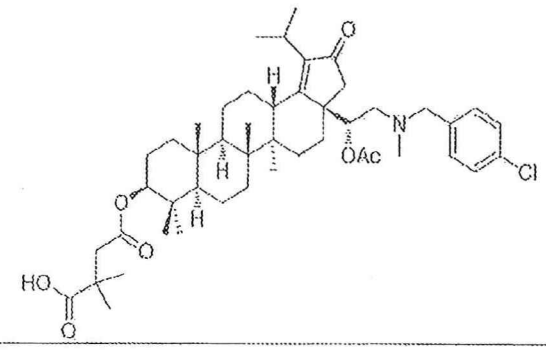
As to claim 128, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a process for preparing a compound having the structure shown: comprising the steps of: (1) saponifying a compound having the structure shown: in the presence of a metal catalyst, in order to provide the compound having the structure shown.

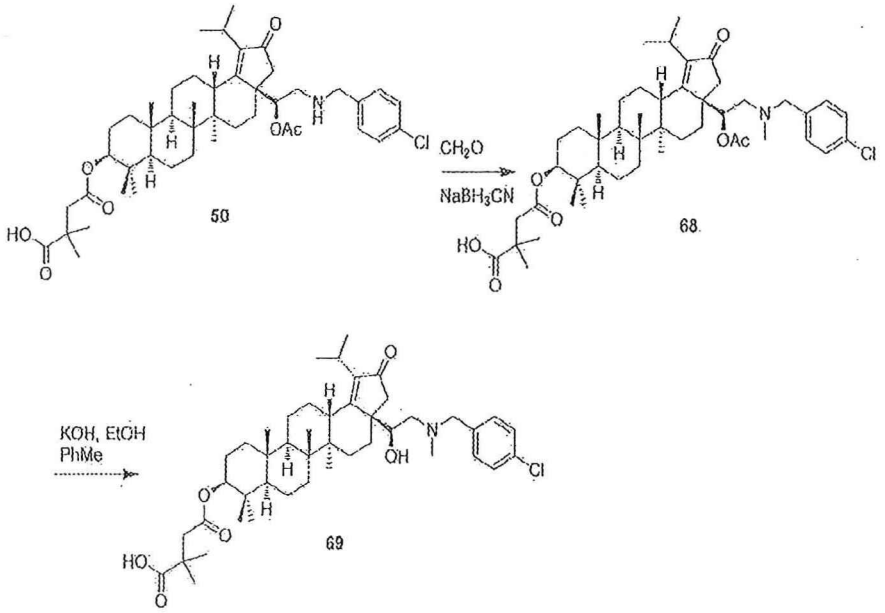
The following prior art is made of record to support and further define the reasons for meeting the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3) for base claims 1, 39-51, 54-57, 69-110, and 122-128.

i) Moinet et al. teach a compound similar to compounds having the structure of Formulas (I) and (11), or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein: A is (OH)-C(=O)-C(CH3)2-CH2-C(=O)-/; L1 and L2 are independently selected from a bond or [C(R6R6')]q; Q is -C(=O)-; W is O; R2 is -H; R3 is -Z(-R13)p, wherein Z is a monocyclic or bicyclic (C3-C8)cycloalkyl; R6 and R6' are H; R13 are independently selected from the group consisting of oxo, hydroxyl, halo, (C1-C6)alkoxy, -R6(R9)q, -OR6(R9)q, nitro, -SO2R6, (C1-C6)alkyl, -C(O)R10, -R4YR6, -CO(O)R4, and -CO(O)R5; p is 0; and q in each instance is independently 0 or 1 (Pg. 67, Table 3, Cpd # 9-5, 313-0- (3',3'-dimethylsuccinyl)-21-oxolup-18-en-28-oic acid N-cyclohexyl methylamide). However, Moinet et al. fail to teach or fairly suggest wherein R1 is H, rather than forming the oxo group taught by Moinet et al.

ii) Gao et al. teach a process for preparing a compound similar to formula Formula (I) having the structure shown (Pgs. 20-23, Example 8: 4-{r(3aR,5aR,5bR,7aR,9S, IIaRaibR,13aS)-3a-gr(4-ChlorophenvDmethyllaminolacetvD-Sa^b,S,SJIa-pentamethyl-I-fl-methylethvD-I-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6J,7a,8,9a0,Iiaia,IIb, 12,13,13a-octadecahvdro-2Hcyclopentaial chrysen-9-yll oxy}-2,2-dimethyl-4-oxobutanoic acid, Step A: compound 6 to 20, Step B: compound 20 to 21, Step C: compound 21 to 22-1, Step C: compound 22-1 to 23-1, Step D: compound 23-1 to 24-1, Step E: compound 24-1 to 25-1, Step F: compound 25-1 to 26-1, Step G: compound 26-1 to 27-1, Step H: compound 27-1 to 28-1). However, Gao et al. fail to teach or fairly suggest the process comprising the steps of: (1)-(7) as described in the same order, wherein the final product comprises the hydroxyl and the ethyl dimethylamine of the structure shown in the applicant's claim(s).

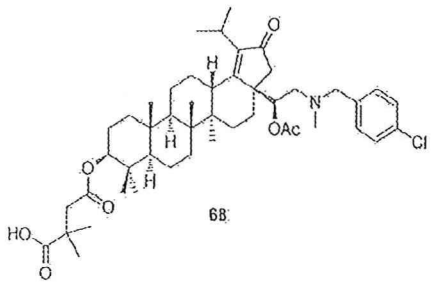
Claims 1-51, 54-57 and 69-128 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

28		4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-acetoxy-2-((4-chlorobenzyl)(methyl)amino)ethyl)-1-isopropyl-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahydro-2H-cyclopenta[a]chrysen-9-yl)oxy)-2,2-dimethyl-4-oxobutanoic acid
29		4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-{[(4-chlorophenyl)methyl](methyl)amino}-1-hydroxyethyl]-1,2,14,18,18-pentamethyl-7-oxo-8-(propan-2-yl)pentacyclo[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]henicos-8-en-17-yl]oxy}-2,2-dimethyl-4-oxobutanoic acid
30		4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-Acetoxy-2-((4-chlorobenzyl)(methyl)amino)ethyl)-1-isopropyl-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahydro-2H-cyclopenta[a]chrysen-9-yl)oxy)-2,2-dimethyl-4-oxobutanoic acid

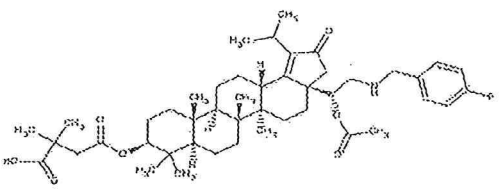
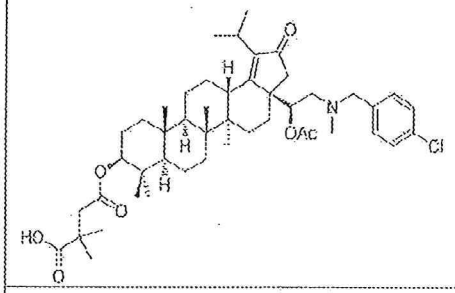
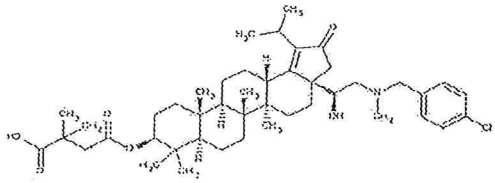
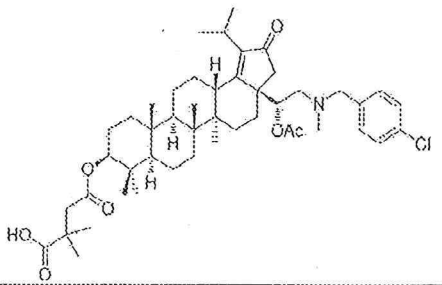
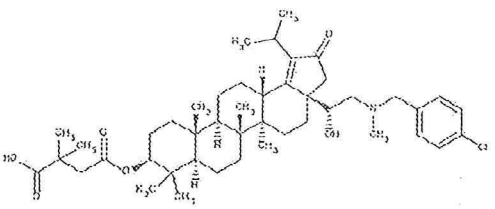


Example 28: Compound 68

4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-acetoxy-2-((4-chlorobenzyl)(methyl)amino)ethyl)-1-isopropyl-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahydro-2H-cyclopenta[a]chrysen-9-yl)oxy)-2,2-dimethyl-4-oxobutanoic acid



[00257] To a solution of 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-acetoxy-2-((4-chlorobenzyl)amino)ethyl)-1-isopropyl-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahydro-2H-cyclopenta[a]chrysen-9-yl)oxy)-2,2-dimethyl-4-oxobutanoic acid (50) (150 mg, 0.192

	4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-1-(acetyloxy)-2-{[(4-fluorophenyl)methyl]amino}ethyl]-1,2,14,18,18-pentamethyl-7-oxo-8-(propan-2-yl)pentacyclo[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]henicos-8-en-17-yl]oxy}-2,2-dimethyl-4-oxobutanoic acid
	4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-acetoxy-2-((4-chlorobenzyl)(methyl)amino)ethyl)-1-isopropyl-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahydro-2H-cyclopenta[a]chrysen-9-yl)oxy)-2,2-dimethyl-4-oxobutanoic acid
	4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-{[(4-chlorophenyl)methyl](methyl)amino}-1-hydroxyethyl]-1,2,14,18,18-pentamethyl-7-oxo-8-(propan-2-yl)pentacyclo[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]henicos-8-en-17-yl]oxy}-2,2-dimethyl-4-oxobutanoic acid
	4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-Acetoxy-2-((4-chlorobenzyl)(methyl)amino)ethyl)-1-isopropyl-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahydro-2H-cyclopenta[a]chrysen-9-yl)oxy)-2,2-dimethyl-4-oxobutanoic acid
	4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-2-{[(4-chlorophenyl)methyl](methyl)amino}-1-hydroxyethyl]-1,2,14,18,18-pentamethyl-7-oxo-8-(propan-2-yl)pentacyclo[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]henicos-8-en-17-yl]oxy}-2,2-dimethyl-4-oxobutanoic acid

IN THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

Applicant:	GLAXOSMITHKLINE LLC
International Application No.	PCT/US2012/069637
Filed:	14 December 2012
For:	DERIVATIVES FOR BETULIN

Docket No. PR64775

Mail Stop PCT
Commissioner for Patents
PO Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Attention: ISA/US

LETTER

Dear Sir:

The applicant hereby submits replacement sheets, pages numbered 70, 150, and 473 in both marked and "clean copy" and request the application is further examined on the basis of the newly filed replacement sheets.

At the following locations, applicants have now changed part of the recited chemical name from "4-fluorobenzyl" to "4-chlorobenzyl" at the locations below.

1. Example 28, the top compound on page 70.
2. The first chemical name in italics on page 150.
3. Second chemical name on page 473.

Replacement pages 70, 150, and 473 all correct the same obvious typographical error. For example, the corresponding compound structures (as-filed) are correct, but there was a typographical error when the chemical name was inserted.

Respectfully submitted,

Date: October 14, 2013

Robert (Steve) Thomas
Reg. No. 52,284
GlaxoSmithKline
Global Patents
Five Moore Drive
PO Box 13398
Research Triangle Park, NC 27709
(919) 483-2370

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

THOMAS, Robert, Steve
GlaxoSmithKline
Global Patents
Five Moore Drive
PO Box 13398
Reseach Triangle Park, North Carolina 27709
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
17 October 2013 (17.10.2013)

Applicant's or agent's file reference
PR64775WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2012/069637

International filing date *(day/month/year)*
14 December 2012 (14.12.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
GLAXOSMITHKLINE LLC
One Franklin Plaza
200 North 16th Street
Philadelpha, Pennsylvania 19102
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.: 919 483 2370
Facsimile No.: 919 483 7977
E-mail address: usciprtp@gsk.com

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
GLAXOSMITHKLINE LLC
5 Crescent Drive
Philadelphia, Pennsylvania 19112
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.: 919 483 2370
Facsimile No.: 919 483 7977
E-mail address: usciprtp@gsk.com
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 95

Authorized officer
Biarge-Thurre Marina
e-mail pt04.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 04

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

THOMAS, Robert, Steve
GlaxoSmithKline
Global Patents
Five Moore Drive
PO Box 13398
Reseach Triangle Park, North Carolina 27709
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
21 May 2014 (21.05.2014)

Applicant's or agent's file reference
PR64775WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2012/069637

International filing date *(day/month/year)*
14 December 2012 (14.12.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

HATCHER, Mark Andrew
JOHNS, Brian, Alvin
MARTIN, Michael, Tolar
TABET, Elie, Amine
TANG, Jun

State of Nationality: US | State of Residence: US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:
The status of the following inventors identified in Box 2 has been changed to Inventor only for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the designated Offices concerned
☒ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 80 40

Authorized officer
Reyes Rosana
e-mail ept.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 78 78

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 00145/09 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 2 de diciembre de 2009 por el Sr. Gabriel Ricaurte Echeverri, C.C. 25.965 de Bogotá, Traductor Oficial según Resolución No. 3987 de agosto 17 de 1981 expedida por el Ministerio de Justicia.

JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2010 ENE -5 P 2:27

ESTADO DE CAROLINA DEL NORTE
DEPARTAMENTO DEL SECRETARIO DE ESTADO

Sello del Estado de Carolina del Norte con escudo en el centro
Mayo 20, 1775-abril 12 1776

APOSTILLA

(Convención de la Haya 5 de octubre de 1961)

ESTA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
004334

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. Este Documento Público
   ha sido firmado por PATRICIA WILSON
3. actuando en su condición de NOTARIO PÚBLICO, LA COMISIÓN EXPIRA 12/7/2013
4. lleva el sello/estampilla de CONDADO DE ORANGE, CAROLINA DEL NORTE

CERTIFICADO

5. en Raleigh, Carolina del Norte
6. el DÍA 16 DE DICIEMBRE DE 2009
7. por el Secretario de Estado o Secretario de Estado Delegado, Estado de Carolina del Norte
8. No. 31614

9. Sello/Estampilla
Sello del Estado de Carolina del Norte

10. Firma
Por: (Firmado)

GABRIEL RICAURTE ECHEVERRI
TRADUCTOR OFICIAL
RES. 3987 Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981

Departamento de Estado, abril 12, 1776 Haley Haynes
con Escudo en el Centro Secretario de Estado Delegado

Elaine L. Marshall

Secretario de Estado

===

Documento de poder bilingüe inglés, español otorgado el 9 de diciembre de 2009 por Alan Scrivner, de GLAXOSMITHKLINE LLC a favor de Alicia Lloreda y/o Gustavo Tamayo y/o Ignacio Santamaría y/o Enrique Álvarez.
(Firmado)

EL NOTARIO DEBE FIRMAR AL OTRO LADO

===

Sello Notarial: PATRICIA WILSON, NOTARIO PÚBLICO, CONDADO DE ORANGE, NC.

(Firmado)
PATRICIA WILSON, Mi comisión expira el 12/2013.

El anterior sello de caucho aparece en la certificación notarial firmada el 9 de diciembre de 2009, en la que se acredita la comparecencia de Alan Scrivner, en su carácter de Apoderado de GLAXOSMITHKLINE LLC.

= = =

Es traducción fiel y completa de un documento escrito en inglés del cual queda copia en esta oficina y a la cual me remito para su confrontación.
Derechos de traducción: $ 38.000,00

GABRIEL HIDALGO ECHEVERRI
TRADUCTOR OFICIAL
RES. 3987 Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981

STATE OF NORTH CAROLINA

Department of The Secretary of State

APOSTILLE
(Convention de La Haye 5 octobre 1961)

1. COUNTRY: **UNITED STATES OF AMERICA**
2. This Public Document has been signed by **PATRICIA WILSON**
3. acting in the capacity of **NOTARY PUBLIC**
4. bears the seal/stamp of **COMMISSION EXPIRES 12/7/2013 COUNTY OF ORANGE, NORTH CAROLINA**

CERTIFIED

5. at Raleigh, North Carolina
6. the **16TH DAY OF DECEMBER, 2009**
7. by Secretary of State or Deputy Secretary of State, State of North Carolina
8. No. **31614**
9. Seal/Stamp
10. Signature

By: Haley Haynes
Haley Haynes
Deputy Secretary of State

Elaine F. Marshall
Secretary of State

Los abajo firmados,

GLAXOSMITHKLINE LLC

Una sociedad organizada y existente bajo las leyes de Delaware, USA.

con domicilio en
One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102 USA.

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned,

GLAXOSMITHKLINE LLC

A corporation organized and existing under the laws of Delaware, USA

domiciled at
One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102 USA

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 9th day of Dec. of 2009.

Signature Alan Scrivner

Name Alan Scrivner

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de North Carolina ss
Condado de Durham
Hoy 9 de Diciembre de 2009, compareció Alan Scrivner, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es Abogado de GlaxoSmithKline LLC, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Delaware USA, domiciliada en la ciudad de Philadelphia, Condado de Philadelphia, Estado de Pennsylvania, USA, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes del Estado de Delaware; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en , Estado de , con fecha , y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

State of North Carolibna {ss
County of Durham
On this 9th day of December, 2009 personally came Alan Scrivner, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Attorney of GlaxoSmithKline LLC, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware, USA, domiciled at the City of Philadelphia, County of Philadelphia, State of Pennsylvania, USA, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of the State of Delaware; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.
~~The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Phiadelphia, State of Pennsylvania, under date of October 27, 2009, and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which~~ he attests.

Patricia Wils
my commission expires: 12/7/13

PATRICIA WILSON
NOTARY PUBLIC
ORANGE COUNTY, NC

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
20 June 2013 (20.06.2013)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2013/090664 A1

(51) International Patent Classification:
C07C 69/753 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2012/069637

(22) International Filing Date:
14 December 2012 (14.12.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/576,448 16 December 2011 (16.12.2011) US

(71) Applicant: **GLAXOSMITHKLINE LLC** [US/US]; One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelpha, Pennsylvania 19102 (US).

(72) Inventors; and

(71) Applicants : **HATCHER, Mark Andrew** [US/US]; c/o GlaxoSmithKline, Global Patents, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US). **JOHNS, Brian Alvin** [US/US]; c/o GlaxoSmithKline, Global Patents, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US). **MARTIN, Michael Tolar** [US/US]; c/o GlaxoSmithKline, Global Patents, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US). **TABET, Elie Amine** [US/US]; c/o GlaxoSmithKline, Global Patents, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US). **TANG, Jun** [CN/US]; c/o GlaxoSmithKline, Global Patents, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US).

(74) Agents: **THOMAS, Robert, Steve** et al.; GlaxoSmithKline, Global Patents, Five Moore Drive, PO Box 13398, Reseach Triangle Park, North Carolina 27709 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

— *of inventorship (Rule 4.17(iv))*

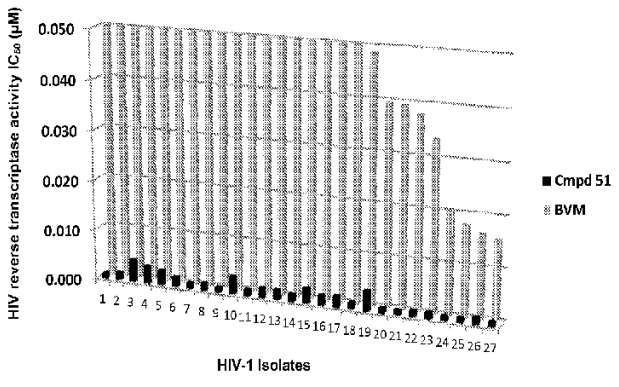
Published:

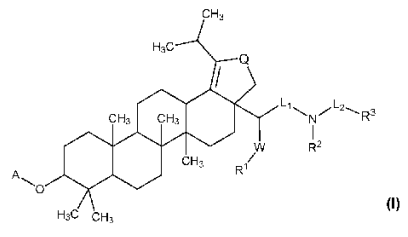
— *with international search report (Art. 21(3))*

WO 2013/090664 A1

(54) **Title**: DERIVATIVES OF BETULIN

FIG. 1 Compound 51 has Superior HIV-1 Polymorphism Coverage to Bevirimat

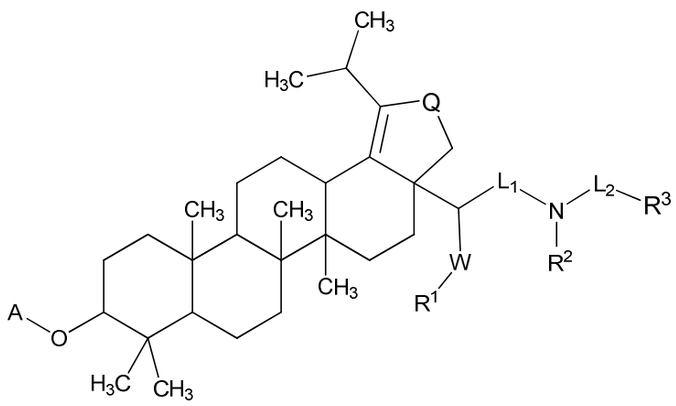




(57) **Abstract**: The present invention relates to compounds characterized by having a structure according to the following Formula I: (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Compounds of the present invention are useful for the treatment or prevention of HIV.

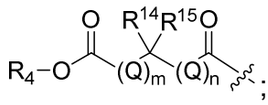
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I:



(I)

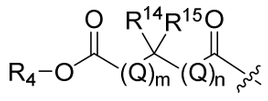
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A es  ;

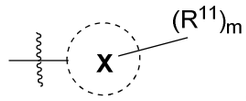
L_1 y L_2 se seleccionan independientemente a partir de un enlace o $[C(R^6R^{6'})]_q$;

cada Q se selecciona independientemente a partir de $–CH_2–$ o –C(=O) –;

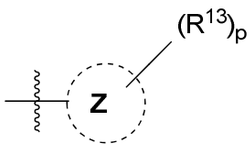
W se selecciona a partir de un enlace u O;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 12 átomos de carbono), $-C(O)R^5$, $-CH_2$-O-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), 2-tetrahidro-2H-pirano, y  ;

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 12 átomos de carbono), -alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-OR^4, -alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-O-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-C(O)R^5$, $-(CH_2)_rNR^7R^8$, y $–(CH_2)_rN^+(R^4)_3$, en donde, cuando W es O, R^1 y R^2 se pueden tomar opcionalmente junto con los O y N con los que están respectivamente unidos, para formar un anillo de heterociclilo de 4 a 8 miembros, en donde el anillo de heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11};

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (de 1 a 12 átomos de carbono), $-NR^1R^2$, $-OR^5$, 

, 

, y 

, en donde:

X es un arilo (de 5 a 14 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico,

Y se selecciona a partir de un heterociclilo (de 2 a 9 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico o un heteroarilo (de 2 a 9 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico, cada uno teniendo de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de S, N u O, y

Z es un cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico;

R^2 y R^3 se pueden tomar opcionalmente junto con el nitrógeno y L_2 con los que están respectivamente unidos, para formar un anillo de heterociclilo de 4 a 8 miembros, en donde el anillo de heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11};

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H y alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^3$, $-(CH_2)_rNR^7R^8$, y $-(CH_2)_r OR^7$.

R^6 y $R^{6'}$ se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), halo-alquilo, -Y, $-(CH_2)_rNR^7R^8$, -C(O)OH, y $-C(O)NH_2$, en donde los grupos R^6 y $R^{6'}$ se pueden tomar opcionalmente junto con el átomo de carbono con el que están unidos, para formar un anillo de cicloalquilo de 3 a 8 miembros, y en donde el anillo de cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11};

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), -Q-aril-$(R^4)_n$, -$NR^{14}R^{15}$, -$C(O)CH_3$, en donde R^7 y R^8 se pueden tomar opcionalmente junto con el nitrógeno con el que están unidos, para formar un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 4 a 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de –NR^5-, -O-, -S-, -S(O)-, o -SO_2-, en donde el anillo de heterociclilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11};

R^9 es halógeno;

R^{10} es –$N(R^{16})_2$;

R^{11}, R^{12}, y R^{13} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en oxo, hidroxilo, halógeno, alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -$R^6(R^9)_q$, -$OR^6(R^9)_q$, nitro, –SO_2R^6, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -$C(O)R^{10}$, -R^4YR^6, -$CO(O)R^4$, y -$CO(O)R^5$, en donde cualesquiera dos grupos R^{11}, R^{12} ó R^{13} se pueden unir opcionalmente para formar un anillo de cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros, en donde el anillo de heterociclilo o heteroarilo puede contener de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de –NR^5-, -O-, -S-, -S(O)-, o -SO_2-, y en donde el anillo de cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{16};

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -$[C(R^6)_2]_r$-, -$O[C(R^6)_2]_r$-, oxo, hidroxilo, halógeno, -$C(O)R^7$, -R^{10}, y -$CO(O)R^2$, en donde R^{14} y R^{15} se pueden tomar opcionalmente junto con el átomo de carbono con el que están unidos, para formar un anillo de cicloalquilo de 3 a 8 miembros o un anillo de heterociclilo de 4 a 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de –NR^5-, -O-, -S-, -S(O)-, o -SO_2-, en donde el anillo de cicloalquilo o el anillo de heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{16};

R^{16} se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en -H,

halógeno, oxo, hidroxilo, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), $-R^6(R^9)_q$, $-OR^6(R^9)_q$, $-N(R^4)_2$, $-(CH_2)_r$-heterociclilo, -C(O)OH, $-C(O)NH_2$, $-R^5(R^9)_q$, $-OR^5(R^9)_q$, nitro, $–SO_2R^6$, $-C(O)R^{10}$, y $-CO(O)R^4$;

m y n son independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4;

p es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4; y

r y q son independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde L_1 y L_2 son ambos $[C(R^6R^{6'})]_q$.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde L_1 y L_2 son ambos $–CH_2–$.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde q es independientemente 1, 2, ó 3.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde q es 1.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde W es O.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde W es un enlace.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde, cuando W es un enlace, entonces R^1 es -H.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde, cuando W es O, entonces R^1 es -H.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde cada Q en el grupo A es $-CH_2-$, y Q en la estructura de la fórmula I es –C(=O)–.

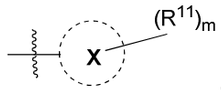
11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 es -H.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^2 es $–(CH_2)_rNR^7R^8$.

13. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^2 es (dimetil-amino)-etilo.

14. El compuesto de la reivindicación 1, en donde r es independientemente 0, 1, 2, ó 3.

15. El compuesto de la reivindicación 1, en donde r es 2.

16. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^3 es 

.

17. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X es un arilo (de 5 a 14 átomos de carbono) monocíclico.

18. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X es fenilo.

19. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^4 es -H.

20. El compuesto de la reivindicación 1, en donde m es 0 ó 1.

21. El compuesto de la reivindicación 1, en donde m es 0.

22. El compuesto de la reivindicación 1, en donde m es 1.

23. El compuesto de la reivindicación 1, en donde n es 1.

24. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^6 y $R^{6'}$ son ambos -H.

25. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^7 y R^8 son ambos alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono).

26. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^7 es metilo.

27. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^8 es metilo.

28. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^7 y R^8 son ambos metilo.

29. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^{11} es halógeno.

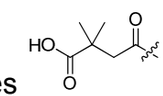
30. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^{11} se selecciona a partir de cloro, bromo, o flúor.

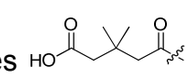
31. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^{11} es cloro.

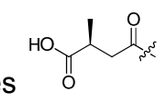
32. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^{11} está ausente.

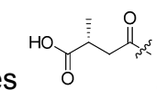
33. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^{14} y R^{15} son ambos alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono).

34. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^{14} y R^{15} son ambos metilo.

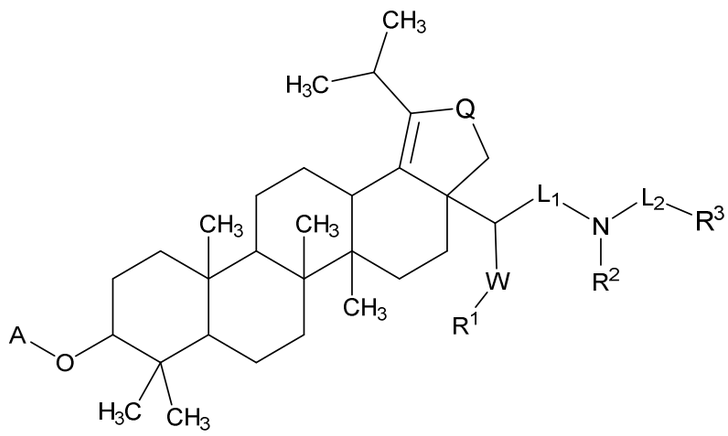
35. El compuesto de la reivindicación 1, en donde A es  .

36. El compuesto de la reivindicación 1, en donde A es  .

37. El compuesto de la reivindicación 1, en donde A es  .

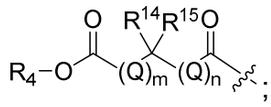
38. El compuesto de la reivindicación 1, en donde A es  .

39. Un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I:



(I)

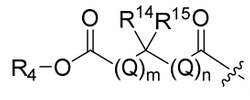
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A es  ;

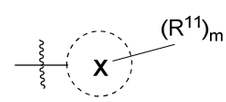
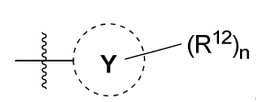
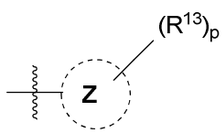
L_1 y L_2 son $[C(R^6R^{6'})]_q$;

cada Q se selecciona independientemente a partir de $–CH_2–$ o –C(=O) –;

W se selecciona a partir de un enlace u O;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-C(O)R^4$, y  ;

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-OR^4, -alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-O-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-C(O)R^5$, y $-(CH_2)_rNR^7R^8$, y $–(CH_2)_rN^+(R^4)_3$;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 12 átomos de carbono), $-NR^1R^2$, $-OR^5$,  ,  , y  , en donde:

X es un arilo (de 5 a 14 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico,

Y se selecciona a partir de un heterociclo (de 2 a 9 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico o un heteroarilo (de 2 a 9 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico, cada uno teniendo de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de S, N u O, y

Z es un cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico;

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H y alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-(CH_2)_rNR^7R^8$, y $-(CH_2)_rOR^7$;

R^6 y $R^{6'}$ se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), halo-alquilo, $-(CH_2)_rNR^7R^8$, -C(O)OH, y $-C(O)NH_2$, en donde los grupos R^6 y $R^{6'}$ se pueden tomar opcionalmente junto con el átomo de carbono con el que están unidos, para formar un anillo de cicloalquilo de 3 a 8 miembros, y en donde el anillo de cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11};

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), $-NR^{14}R^{15}$, y $-C(O)CH_3$;

R^9 es halógeno;

R^{10} es $–N(R^{16})_2$;

R^{11}, R^{12}, y R^{13} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en oxo, hidroxilo, halógeno, alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^6(R^9)_q$, $-OR^6(R^9)_q$, nitro, $–SO_2R^6$, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-C(O)R^{10}$, $-R^4YR^6$, $-CO(O)R^4$, y $-CO(O)R^5$;

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste

en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-[C(R^6)_2]_r-$, $-O[C(R^6)_2]_r-$, oxo, hidroxilo, halógeno, $-C(O)R^7$, $-R^{10}$, y $-CO(O)R^2$;

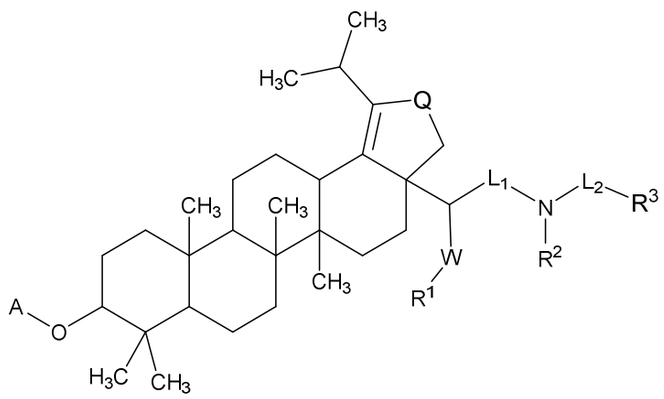
R^{16} se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en -H, oxo, halógeno, hidroxilo, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), $-R^6(R^9)_q$, $-OR^6(R^9)_q$, $-N(R^4)_2$, $-(CH_2)_r$-heterociclo, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-R^5(R^9)_q$, $-OR^5(R^9)_q$, nitro, $–SO_2R^6$, $-C(O)R^{10}$, y $-CO(O)R^4$;

m y n son independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4;

p es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4; y

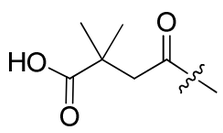
r y q son independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4.

40. Un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A es  ;

L_1 y L_2 son ambos $(-CH_2-)$;

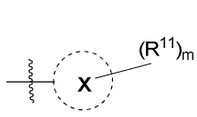
Q es -C(=O)-;

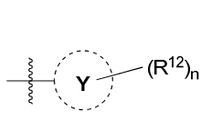
W es O;

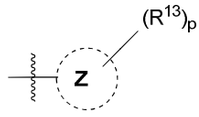
R^1 es -H;

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-OR^4, -alquilo (de 1 a 6 átomos

de carbono)-O-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -C(O)R^5, y -$(CH_2)_r NR^7R^8$;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 12 átomos de carbono), -NR^1R^2, -OR^5, 

, 

, y 

, en donde:

X es un arilo (de 5 a 14 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico,

Y se selecciona a partir de un heterociclo (de 2 a 9 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico o un heteroarilo (de 2 a 9 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico, cada uno teniendo de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de S, N u O, y

Z es un cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico;

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H y alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -$(CH_2)_r NR^7R^8$, y -$(CH_2)_r OR^7$;

R^6 y $R^{6'}$ se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), halo-alquilo, -$(CH_2)_r NR^7R^8$, -C(O)OH, y -$C(O)NH_2$;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), -$NR^{14}R^{15}$, y -$C(O)CH_3$;

R^9 es halógeno;

R^{10} es –$N(R^{16})_2$;

R^{11}, R^{12}, y R^{13} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en oxo, hidroxilo, halógeno, alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -$R^6(R^9)_q$, -$OR^6(R^9)_q$, nitro, –SO_2R^6, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -C(O)R^{10}, -R^4YR^6, -

$CO(O)R^4$, y $-CO(O)R^5$;

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-[C(R^6)_2]_r-$, $-O[C(R^6)_2]_r-$, oxo, hidroxilo, halógeno, $-C(O)R^7$, $-R^{10}$, y $-CO(O)R^2$;

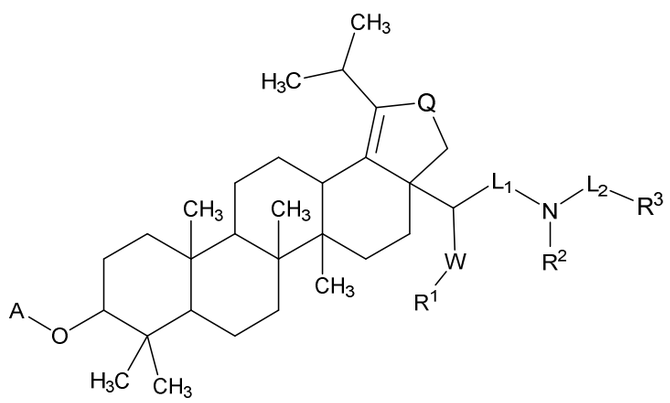
R^{16} se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en -H, oxo, halógeno, hidroxilo, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), $-R^6(R^9)_q$, $-OR^6(R^9)_q$, $-N(R^4)_2$, $-(CH_2)_r$-heterociclo, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-R^5(R^9)_q$, $-OR^5(R^9)_q$, nitro, $–SO_2R^6$, $-C(O)R^{10}$, y $-CO(O)R^4$;

m y n son independientemente 0, 1, ó 2;

p es independientemente 0, 1, ó 2; y

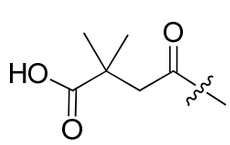
r y q son independientemente 0, 1, 2, ó 3.

41. Un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A es 

;

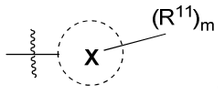
L_1 y L_2 son ambos $(-CH_2-)$;

Q es -C(=O)-;

W es O;

R^1 es -H;

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-C(O)R^5$, y $-(CH_2)_rNR^7R^8$;

R^3 es 

, en donde X es un arilo (de 5 a 14 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico;

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H y alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-(CH_2)_rNR^7R^8$, y $-(CH_2)_rOR^7$;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), halo-alquilo, $-(CH_2)_rNR^7R^8$, -C(O)OH, y $-C(O)NH_2$;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), $-NR^{14}R^{15}$, y $-C(O)CH_3$;

R^9 es halógeno;

R^{10} es $–N(R^{16})_2$;

R^{11}, R^{12}, y R^{13} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en oxo, hidroxilo, halógeno, alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-R^6(R^9)_q$, $-OR^6(R^9)_q$, nitro, $–SO_2R^6$, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-C(O)R^{10}$, $-CO(O)R^4$, y $-CO(O)R^5$;

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-[C(R^6)_2]_r-$, $-O[C(R^6)_2]_r-$, oxo, hidroxilo, halógeno, $-C(O)R^7$, $-R^{10}$, y $-CO(O)R^2$;

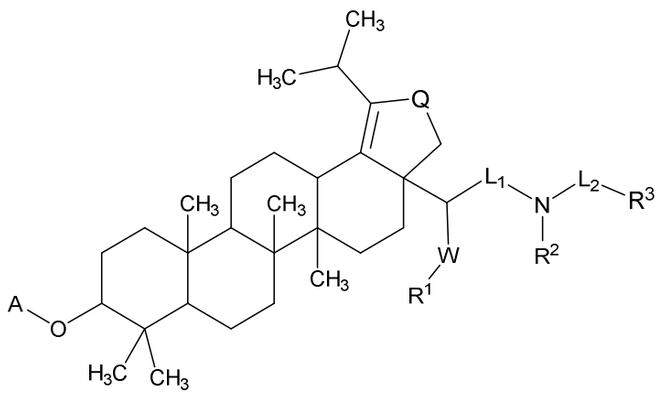
R^{16} se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en -H, oxo, halógeno, hidroxilo, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), $-R^6(R^9)_q$, $-OR^6(R^9)_q$, $-N(R^4)_2$, $-(CH_2)_r$-heterociclo, -C(O)OH, $-C(O)NH_2$, $-R^5(R^9)_q$, $-OR^5(R^9)_q$, nitro, $–SO_2R^6$, $-C(O)R^{10}$, y $-CO(O)R^4$;

m y n son independientemente 0, 1, ó 2;

p es independientemente 0, 1, ó 2; y

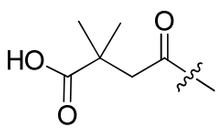
r y q son independientemente 0, 1, 2, ó 3.

42. Un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A es 

;

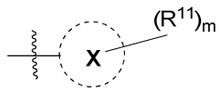
L_1 y L_2 son ambos $(-CH_2-)$;

Q es -C(=O)-;

W es O;

R^1 es -H;

R^2 es $-(CH_2)_rNR^7R^8$;

R^3 es  , en donde X es fenilo;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H y metilo;

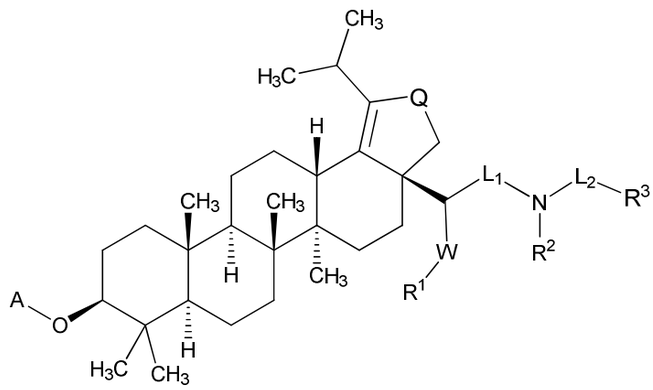
R^9 se selecciona a partir del grupo que consiste en cloro, bromo, y flúor;

R^{11} se selecciona a partir del grupo que consiste en cloro, bromo, y flúor;

m es 0, 1, ó 2; y

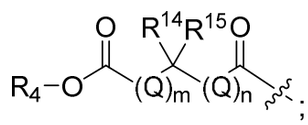
r es 1, 2, ó 3.

43. Un compuesto que tiene la estructura de la fórmula (II):



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

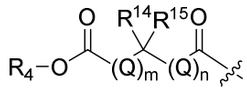
A es  ;

L_1 y L_2 se seleccionan independientemente a partir de un enlace o $[C(R^6R^{6'})]_q$;

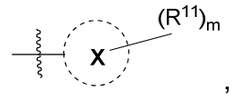
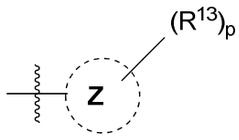
cada Q se selecciona independientemente a partir de –CH_2– o –C(=O)–;

W se selecciona a partir de un enlace u O;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 12

átomos de carbono), -C(O)R^5, -CH_2-O-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), 2-tetrahidro-2H-pirano, y  ;

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 12 átomos de carbono), -alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-OR^4, -alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-O-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -C(O)R^5, -$(CH_2)_rNR^7R^8$, y –$(CH_2)_rN^+(R^4)_3$, en donde, cuando W es O, R^1 y R^2 se pueden tomar opcionalmente junto con los O y N con los que están respectivamente unidos, para formar un anillo de heterociclilo de 4 a 8 miembros, en donde el anillo de heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11};

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 12 átomos de carbono), -NR^1R^2, -OR^5,  ,  , y  , en donde:

X es un arilo (de 5 a 14 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico,

Y se selecciona a partir de un heterociclo (de 2 a 9 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico o un heteroarilo (de 2 a 9 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico, cada uno teniendo de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de S, N u O, y

Z es un cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico;

R^2 y R^3 se pueden tomar opcionalmente junto con el nitrógeno y L_2 con los que están respectivamente unidos, para formar un anillo de heterociclilo de 4 a 8 miembros, en donde el anillo de heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R^{11};

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H y alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -R^3, -$(CH_2)_r NR^7R^8$, y -$(CH_2)_r OR^7$.

R^6 y $R^{6'}$ se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), halo-alquilo, -Y, -$(CH_2)_r NR^7R^8$, -C(O)OH, y -$C(O)NH_2$, en donde los grupos R^6 y $R^{6'}$ se pueden tomar opcionalmente junto con el átomo de carbono con el que están unidos, para formar un anillo de cicloalquilo de 3 a 8 miembros, y en donde el anillo de cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11};

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), -Q-aril-$(R^4)_n$, -$NR^{14}R^{15}$, -$C(O)CH_3$, en donde R^7 y R^8 se pueden tomar opcionalmente junto con el nitrógeno con el que están unidos, para formar un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 4 a 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de –NR^5-, -O-, -S-, -S(O)-, o -SO_2-, en donde el anillo de heterociclilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11};

R^9 es halógeno;

R^{10} es –$N(R^{16})_2$;

R^{11}, R^{12}, y R^{13} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en oxo, hidroxilo, halógeno, alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -$R^6(R^9)_q$, -$OR^6(R^9)_q$, nitro, –SO_2R^6, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -$C(O)R^{10}$, -R^4YR^6, -$CO(O)R^4$, y -$CO(O)R^5$, en donde cualesquiera dos grupos R^{11}, R^{12} ó R^{13} se pueden unir opcionalmente para formar un anillo de cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros, en donde el anillo de heterociclilo o heteroarilo puede contener de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de –NR^5-, -O-, -S-, -S(O)-, o -SO_2-, y en donde el anillo de cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{16};

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste

en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-[C(R^6)_2]_r-$, $-O[C(R^6)_2]_r-$, oxo, hidroxilo, halógeno, $-C(O)R^7$, $-R^{10}$, y $-CO(O)R^2$, en donde R^{14} y R^{15} se pueden tomar opcionalmente junto con el átomo de carbono con el que están unidos, para formar un anillo de cicloalquilo de 3 a 8 miembros o un anillo de heterociclilo de 4 a 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de $–NR^5-$, -O-, -S-, -S(O)-, o $-SO_2-$, en donde el anillo de cicloalquilo o el anillo de heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{16};

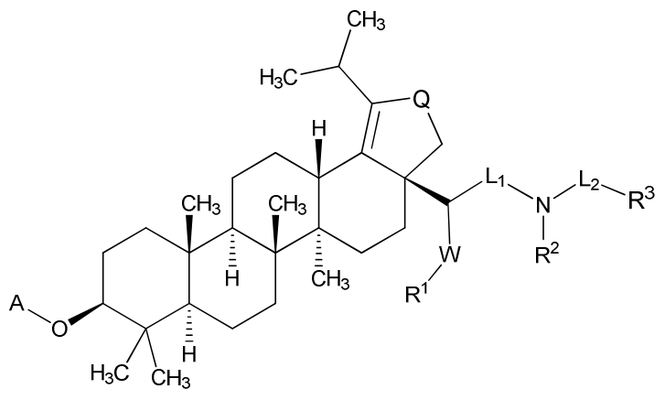
R^{16} se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en -H, halógeno, oxo, hidroxilo, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), $-R^6(R^9)_q$, $-OR^6(R^9)_q$, $-N(R^4)_2$, $-(CH_2)_r$-heterociclo, -C(O)OH, $-C(O)NH_2$, $-R^5(R^9)_q$, $-OR^5(R^9)_q$, nitro, $–SO_2R^6$, $-C(O)R^{10}$, y $-CO(O)R^4$;

m y n son independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4;

p es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4; y

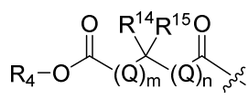
r y q son independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4.

44. Un compuesto que tiene la estructura de la fórmula (II):



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

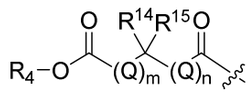
A es  ;

L_1 y L_2 son $[C(R^6R^{6'})]_q$;

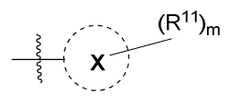
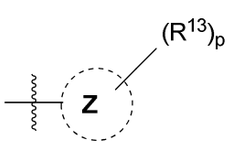
cada Q se selecciona independientemente a partir de $–CH_2–$ o –C(=O)

–;

W se selecciona a partir de un enlace u O;

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -C(O)$R^{4,}$ y  ;

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-OR^4, -alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-O-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -C(O)R^5, -$(CH_2)_rNR^7R^8$, y –$(CH_2)_rN^+(R^4)_3$;

R^3 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 12 átomos de carbono), -NR^1R^2, -OR^5,  ,  , y  , en donde:

X es un arilo (de 5 a 14 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico,

Y se selecciona a partir de un heterociclo (de 2 a 9 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico o un heteroarilo (de 2 a 9 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico, cada uno teniendo de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de S, N u O, y

Z es un cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico;

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H y alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -$(CH_2)_rNR^7R^8$, y -$(CH_2)_rOR^7$;

R^6 y $R^{6'}$ se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), halo-alquilo, -$(CH_2)_rNR^7R^8$, -C(O)OH, y -$C(O)NH_2$,

en donde los grupos R^6 y $R^{6'}$ se pueden tomar opcionalmente junto con el átomo de carbono con el que están unidos, para formar un anillo de cicloalquilo de 3 a 8 miembros, y en donde el anillo de cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R^{11};

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), -$NR^{14}R^{15}$, y -$C(O)CH_3$;

R^9 es halógeno;

R^{10} es –$N(R^{16})_2$;

R^{11}, R^{12}, y R^{13} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en oxo, hidroxilo, halógeno, alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -$R^6(R^9)_q$, -$OR^6(R^9)_q$, nitro, –SO_2R^6, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -$C(O)R^{10}$, -R^4YR^6, -$CO(O)R^4$, y -$CO(O)R^5$;

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -$[C(R^6)_2]_r$-, -$O[C(R^6)_2]_r$-, oxo, hidroxilo, halógeno, -$C(O)R^7$, -R^{10}, y -$CO(O)R^2$;

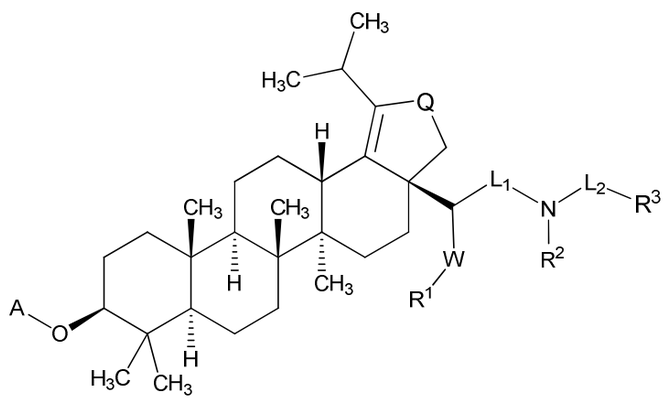
R^{16} se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en -H, oxo, halógeno, hidroxilo, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), -$R^6(R^9)_q$, -$OR^6(R^9)_q$, -$N(R^4)_2$, -$(CH_2)_r$-heterociclo, -C(O)OH, -$C(O)NH_2$, -$R^5(R^9)_q$, -$OR^5(R^9)_q$, nitro, –SO_2R^6, -$C(O)R^{10}$, y -$CO(O)R^4$;

m y n son independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4;

p es independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4; y

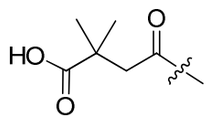
r y q son independientemente 0, 1, 2, 3, ó 4.

45. Un compuesto que tiene la estructura de la fórmula (II):



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A es  ;

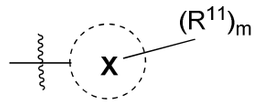
L_1 y L_2 son ambos (-CH_2-);

Q es -C(=O)-;

W es O;

R^1 es -H;

R^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -C(O)R^5, y -$(CH_2)_r$NR^7R^8;

R^3 es  , en donde X es un arilo (de 5 a 14 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico;

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H y alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

R^5 se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -$(CH_2)_r$NR^7R^8, y -$(CH_2)_r$OR^7;

R^6 se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), halo-alquilo, -$(CH_2)_r$NR^7R^8, -C(O)OH, y -$C(O)NH_2$;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste

en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), -$NR^{14}R^{15}$, y -$C(O)CH_3$;

R^9 es halógeno;

R^{10} es $–N(R^{16})_2$;

R^{11}, R^{12}, y R^{13} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en oxo, hidroxilo, halógeno, alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -$R^6(R^9)_q$, -$OR^6(R^9)_q$, nitro, $–SO_2R^6$, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -$C(O)R^{10}$, -$CO(O)R^4$, y -$CO(O)R^5$;

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -$[C(R^6)_2]_r$-, -$O[C(R^6)_2]_r$-, oxo, hidroxilo, halógeno, -$C(O)R^7$, -R^{10}, y -$CO(O)R^2$;

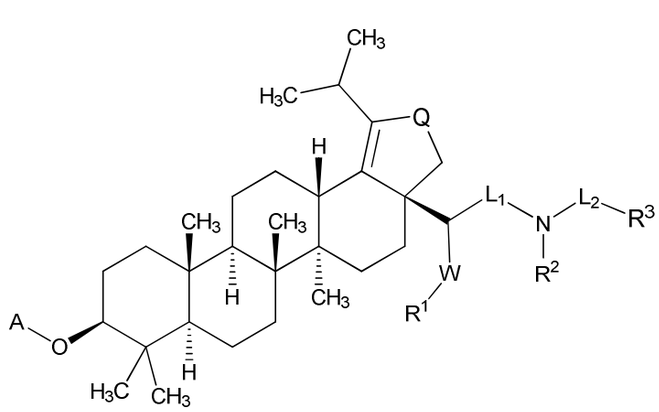
R^{16} se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en -H, oxo, halógeno, hidroxilo, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), -$R^6(R^9)_q$, -$OR^6(R^9)_q$, -$N(R^4)_2$, -$(CH_2)_r$-heterociclo, -C(O)OH, -$C(O)NH_2$, -$R^5(R^9)_q$, -$OR^5(R^9)_q$, nitro, $–SO_2R^6$, -$C(O)R^{10}$, y -$CO(O)R^4$;

m y n son independientemente 0, 1, ó 2;

p es independientemente 0, 1, ó 2; y

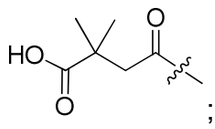
r y q son independientemente 0, 1, 2, ó 3.

46. Un compuesto que tiene la estructura de la fórmula (II):



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A es  ;

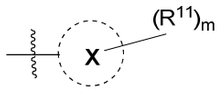
L_1 y L_2 son ambos (-CH_2-);

Q es -C(=O)-;

W es O;

R^1 es -H;

R^2 es -$(CH_2)_rNR^7R^8$;

R^3 es  , en donde X es fenilo;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H y metilo;

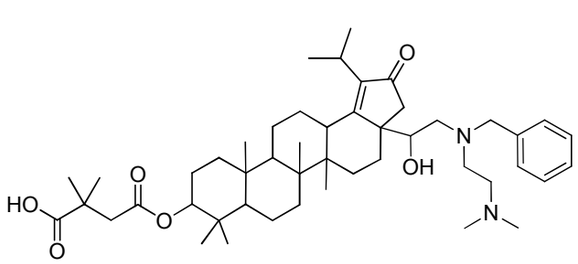
R^9 se selecciona a partir del grupo que consiste en cloro, bromo, y flúor;

R^{11} se selecciona a partir del grupo que consiste en cloro, bromo, y flúor;

m es 0, 1, ó 2; y

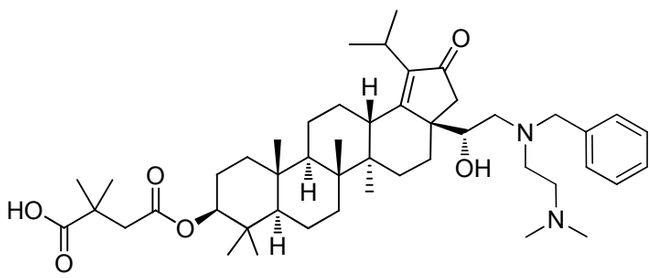
r es 1, 2, ó 3.

47. Un compuesto que tiene la estructura:



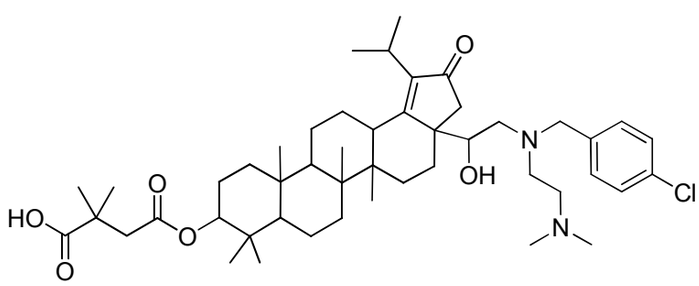
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

48. Un compuesto que tiene la estructura:



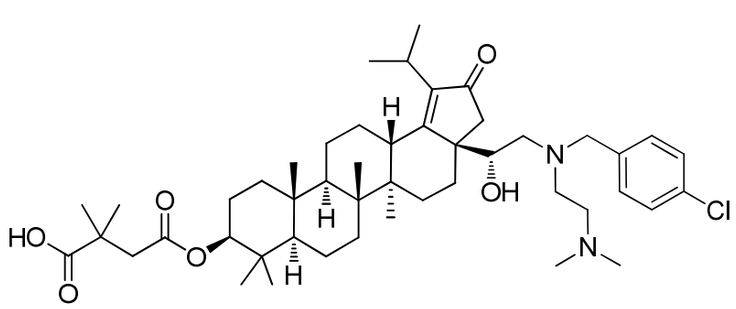
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

49. Un compuesto que tiene la estructura:



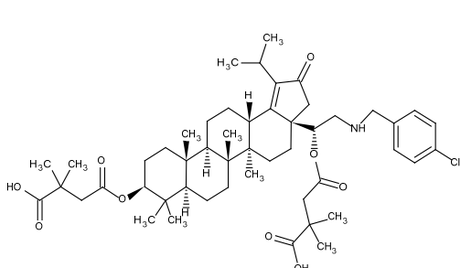
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

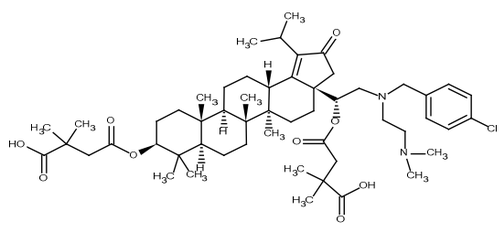
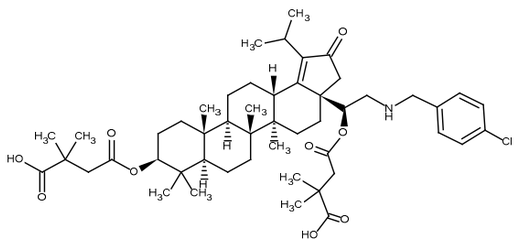
50. Un compuesto que tiene la estructura:

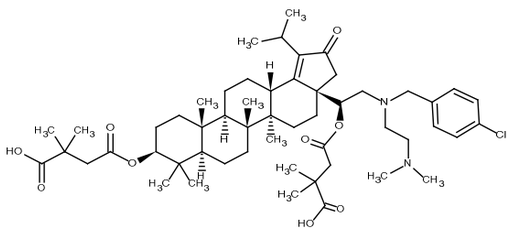
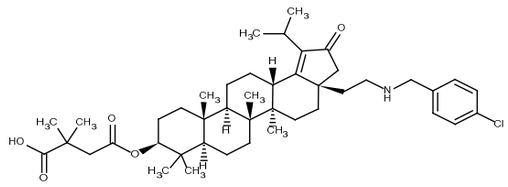


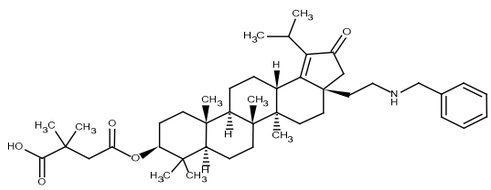
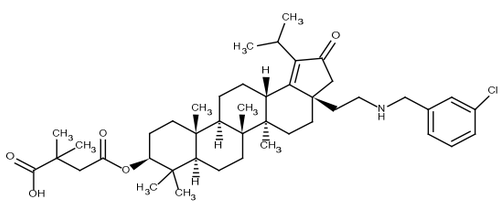
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

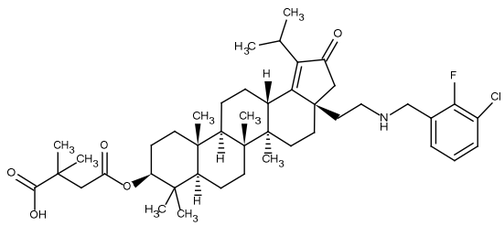
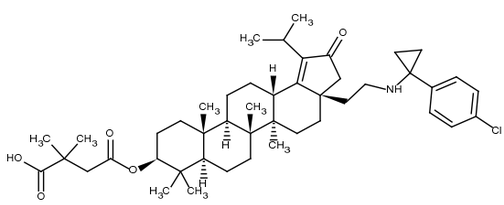
51. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionado a partir del grupo que consiste en:

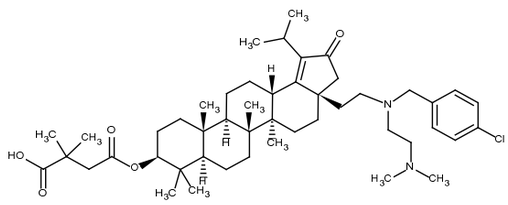
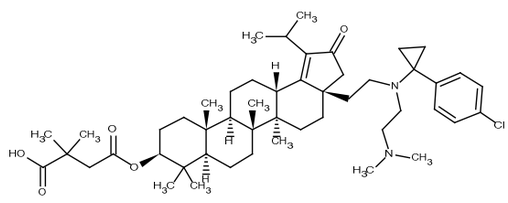
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-[(1R)-1-[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-17-[(3-carboxi-3,3-dimetil-propanoil)-oxi]-1,2,14, 18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-

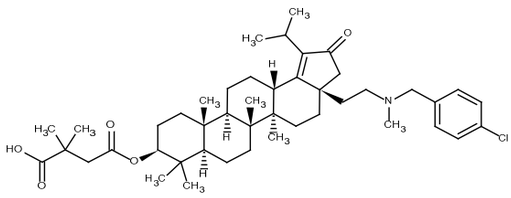
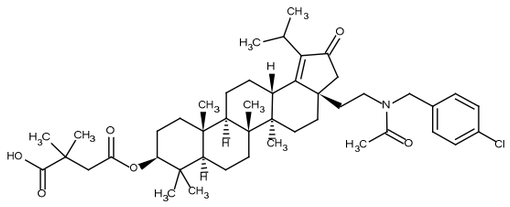
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-5-il]-2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-amino}-etoxi]-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-[(1R)-1-[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-17-[(3-carboxi-3,3-dimetil-propanoil)-oxi]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-5-il]-2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-etoxi]-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-[(1S)-1-[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-17-[(3-carboxi-3,3-dimetil-propanoil)-oxi]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-5-il]-2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-amino}-etoxi]-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

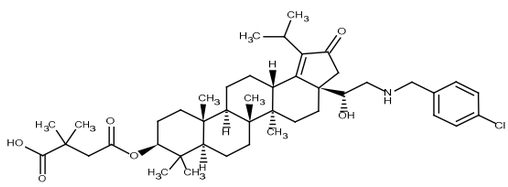
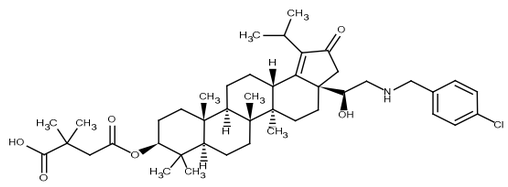
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-[(1S)-1-[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-17-[(3-carboxi-3,3-dimetil-propanoil)-oxi]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-5-il]-2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-etoxi]-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-(2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-amino}-etil)-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

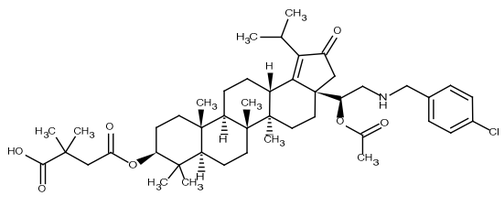
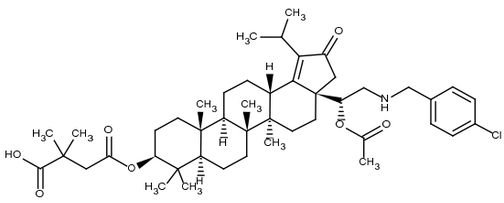
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[2-(bencil-amino)-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-(2-{[(3-cloro-fenil)-metil]-amino}-etil)-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

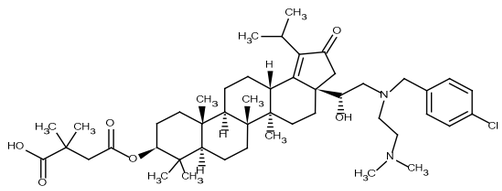
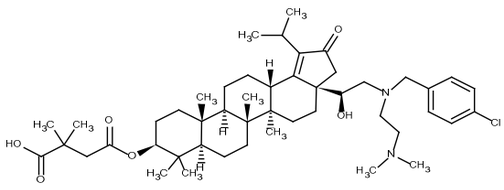
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-(2-{[(3-cloro-2-fluoro-fenil)-metil]-amino}-etil)-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-(2-{[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-amino}-etil)-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

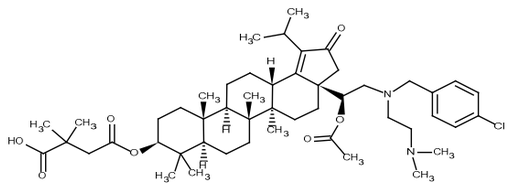
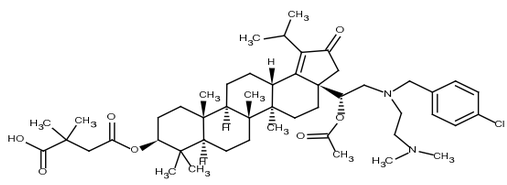
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-(2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-etil)-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-(2-{[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropil]-[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-etil)-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

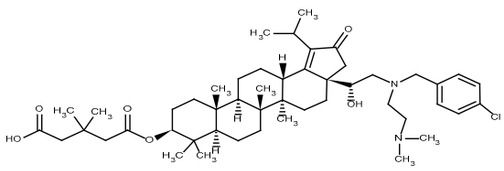
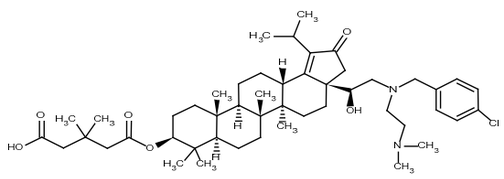
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-(2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-(metil)-amino}-etil)-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-(2-{N-[(4-cloro-fenil)-metil]-acetamido}-etil)-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

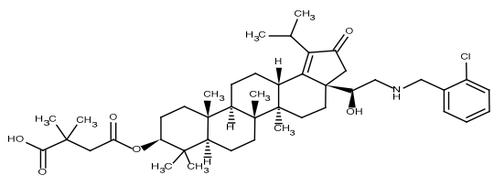
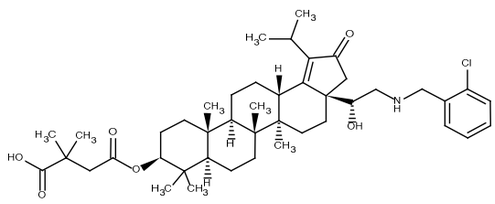
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

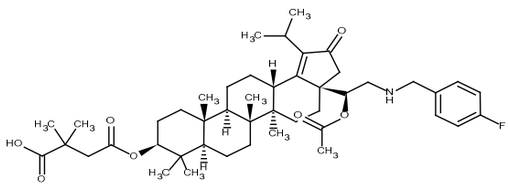
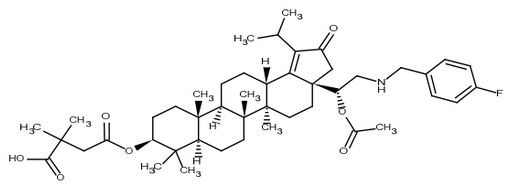
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-1-(acetiloxi)-2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-amino}-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

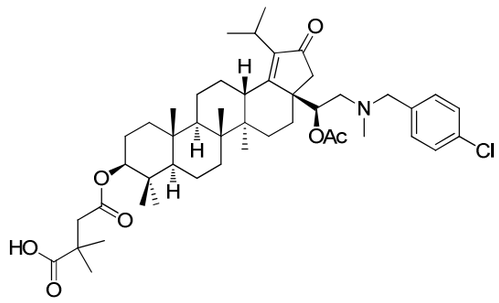
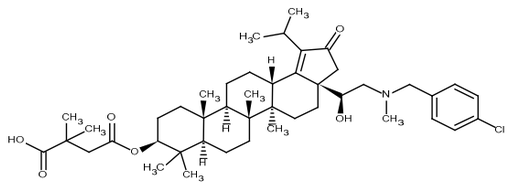
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

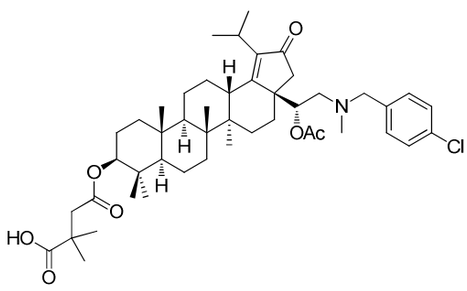
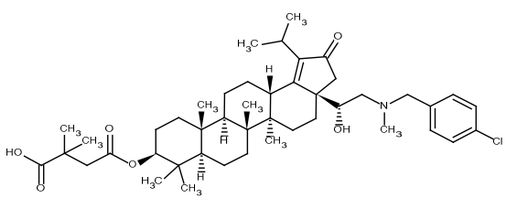
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-1-(acetiloxi)-2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-1-(acetiloxi)-2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

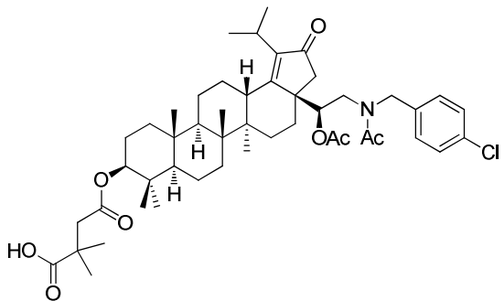
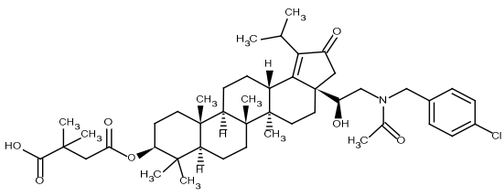
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 5-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-3,3-dimetil-5-oxo-pentanoico
	Ácido 5-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-3,3-dimetil-5-oxo-pentanoico

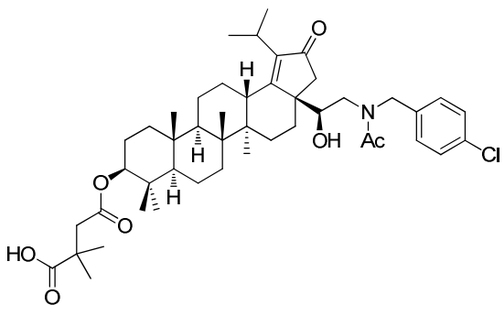
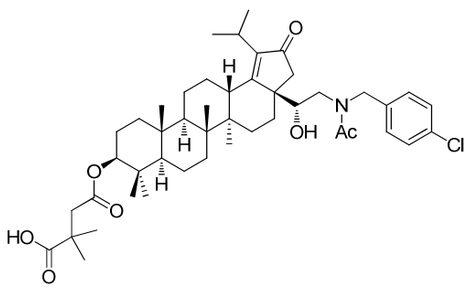
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-{[(2-cloro-fenil)-metil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-2-{[(2-cloro-fenil)-metil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

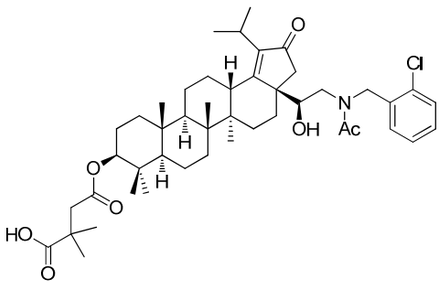
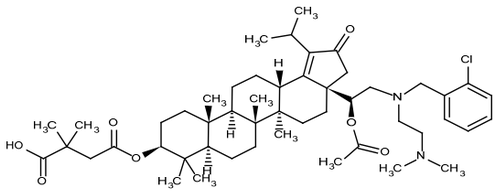
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-1-(acetiloxi)-2-{[(4-fluoro-fenil)-metil]-amino}-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-1-(acetiloxi)-2-{[(4-fluoro-fenil)-metil]-amino}-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

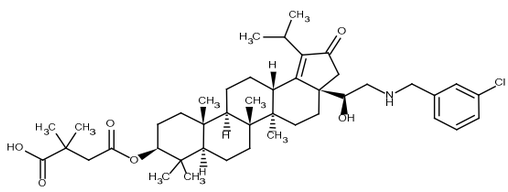
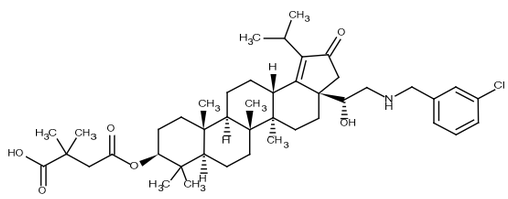
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-(((3aR,5aR, 5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-acetoxi-2-((4-cloro-bencil)-(metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8, 11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-(metil)-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

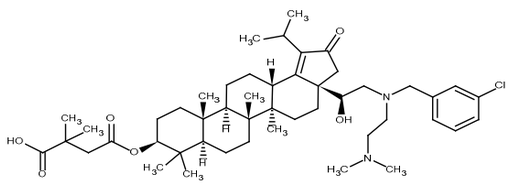
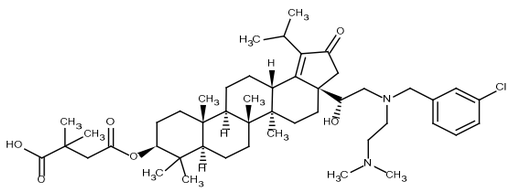
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR, 7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-acetoxi-2-((4-cloro-bencil)-(metil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R,10S, 13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-(metil)-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

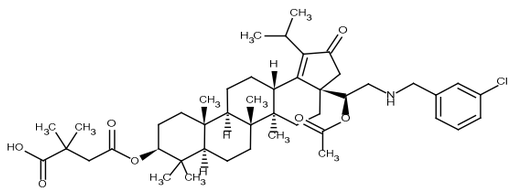
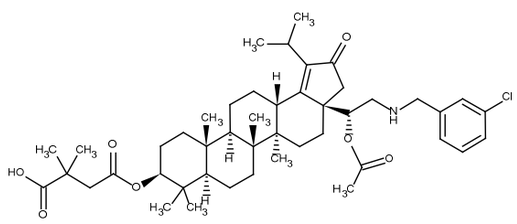
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR, 7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-acetoxi-2-(N-(4-cloro-bencil)-acetamido)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-{N-[(4-cloro-fenil)-metil]-acetamido}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

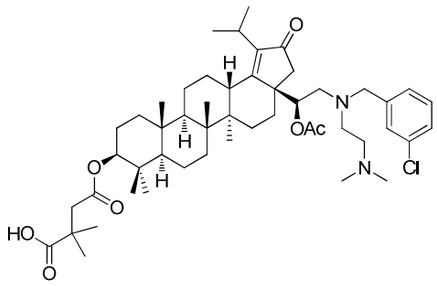
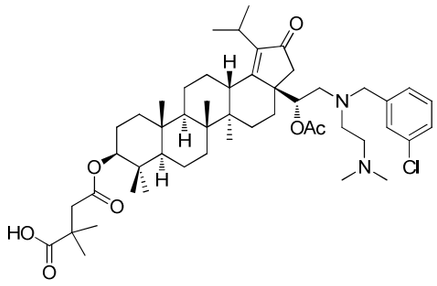
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR, 7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(N-(4-cloro-bencil)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR, 7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(N-(4-cloro-bencil)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

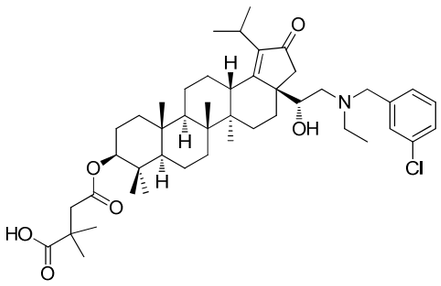
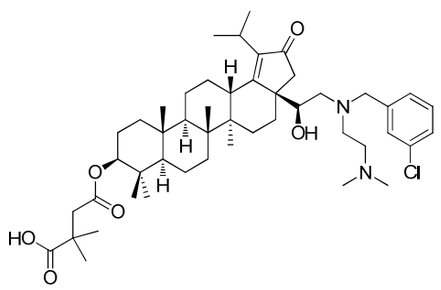
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR, 7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(N-(2-cloro-bencil)-acetamido)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-1-(acetiloxi)-2-{[(2-cloro-fenil)-metil]-[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

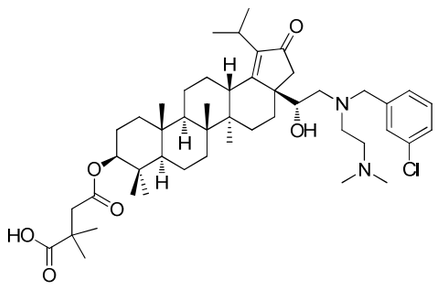
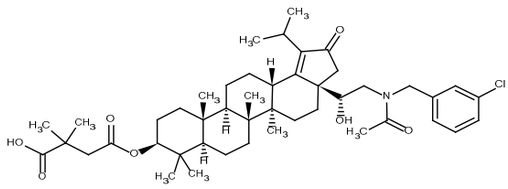
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-{[(3-cloro-fenil)-metil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-2-{[(3-cloro-fenil)-metil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

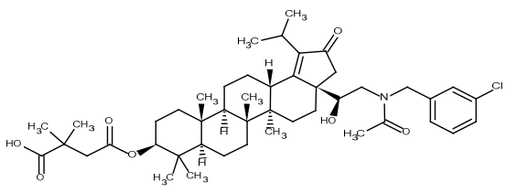
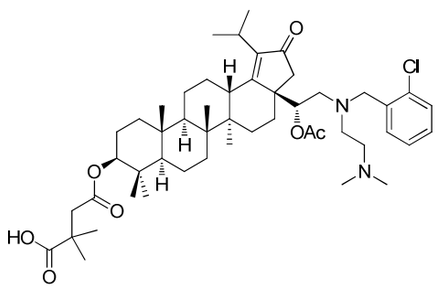
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-{[(3-cloro-fenil)-metil]-[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-2-{[(3-cloro-fenil)-metil]-[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

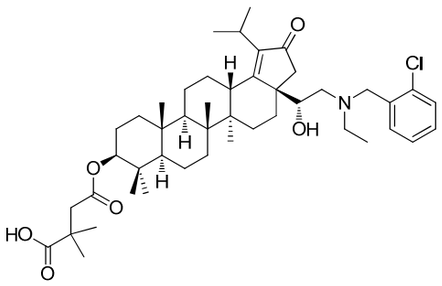
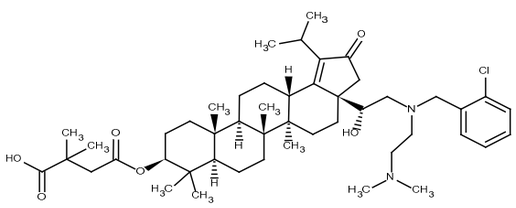
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-1-(acetiloxi)-2-{[(3-cloro-fenil)-metil]-amino}-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-1-(acetiloxi)-2-{[(3-cloro-fenil)-metil]-amino}-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

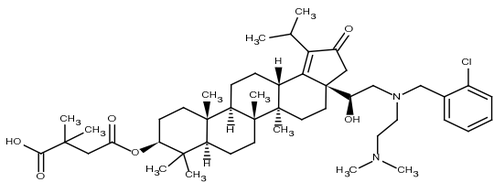
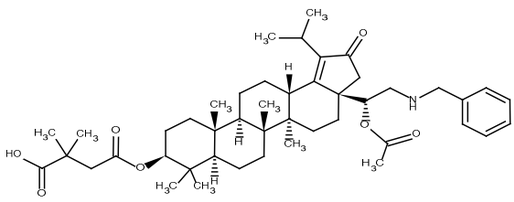
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR, 7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-acetoxi-2-((3-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7, 7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR, 7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-acetoxi-2-((3-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a, 8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

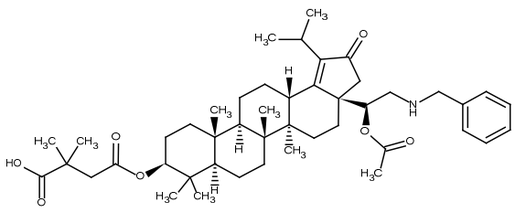
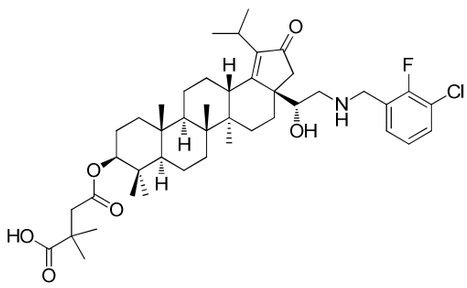
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR, 7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((3-cloro-bencil)-(etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a, 5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13 ,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR, 7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((3-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a, 8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

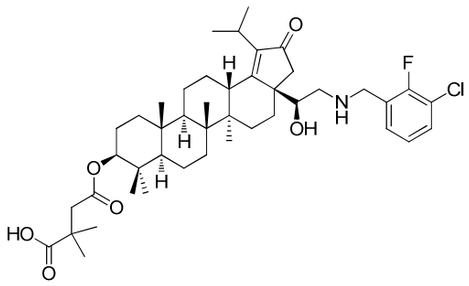
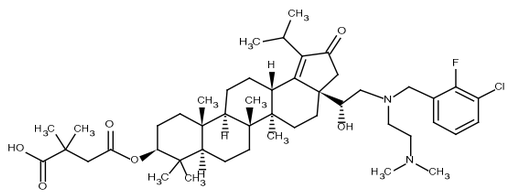
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR, 7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((3-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a, 8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-2-{N-[(3-cloro-fenil)-metil]-acetamido}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

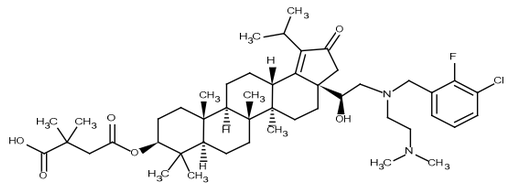
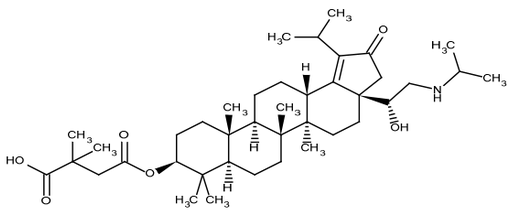
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-{N-[(3-cloro-fenil)-metil]-acetamido}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR, 7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-acetoxi-2-((2-cloro-bencil)-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a, 8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

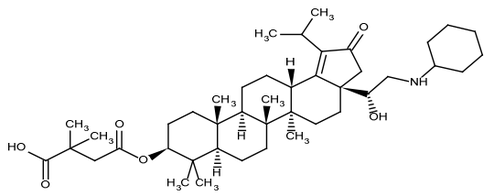
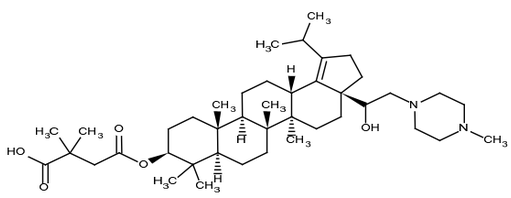
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR, 7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((2-cloro-bencil)-(etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5, 5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12 ,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-2-{[(2-cloro-fenil)-metil]-[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

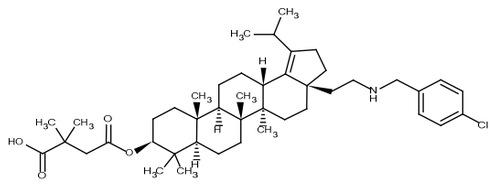
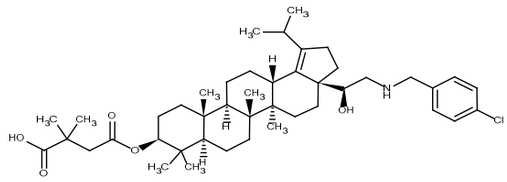
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-{[(2-cloro-fenil)-metil]-[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-1-(acetiloxi)-2-(bencil-amino)-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

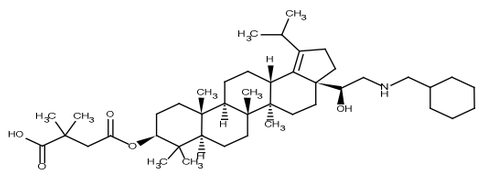
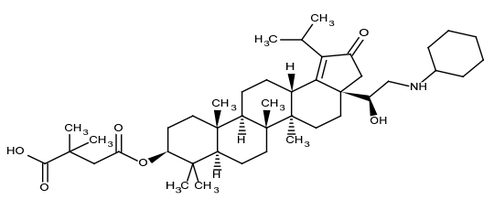
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-1-(acetiloxi)-2-(bencil-amino)-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR, 7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-((3-cloro-2-fluoro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a, 5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13 ,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

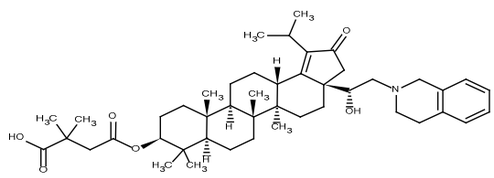
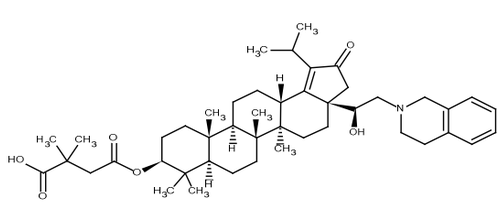
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR, 7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((3-cloro-2-fluoro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a, 5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13 ,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-2-{[(3-cloro-2-fluoro-fenil)-metil]-[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

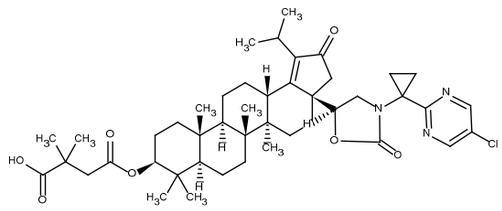
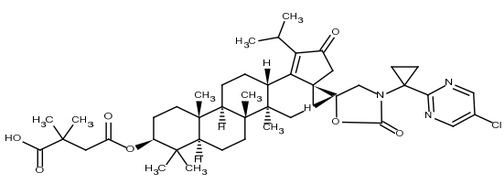
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-{[(3-cloro-2-fluoro-fenil)-metil]-[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(propan-2-il)-amino]-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

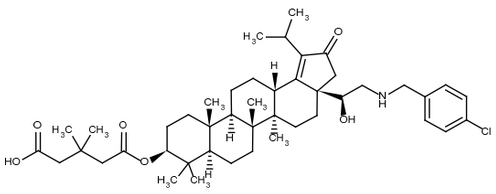
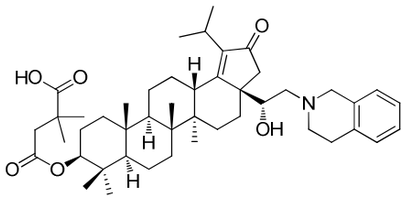
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-2-(ciclohexil-amino)-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5S, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[1-hidroxi-2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

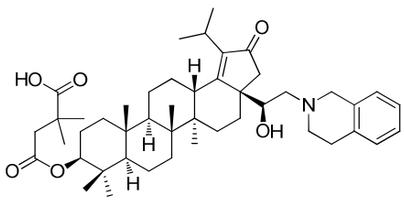
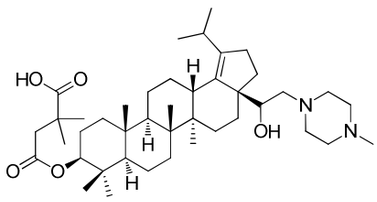
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-(2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-amino}-etil)-1,2,14,18,18-pentametil-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9} .0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5S, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9} .0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

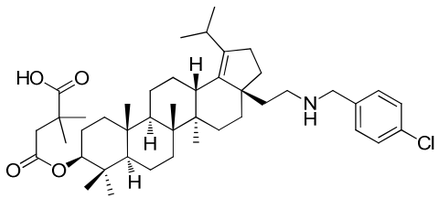
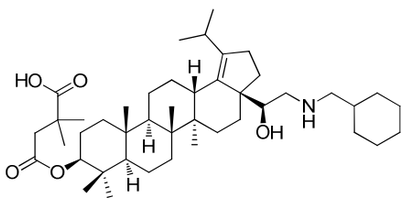
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5S, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-[(ciclohexil-metil)-amino]-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10}.0^{5,9} .0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-(ciclohexil-amino)-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

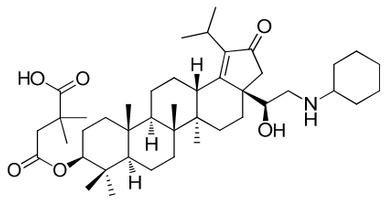
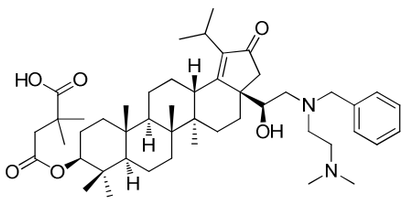
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-1-hidroxi-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-2-il)-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-1-hidroxi-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-2-il)-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

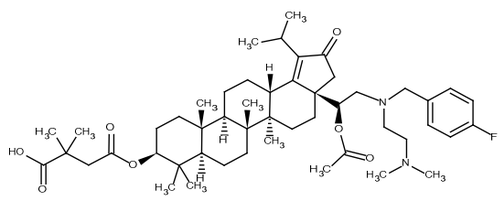
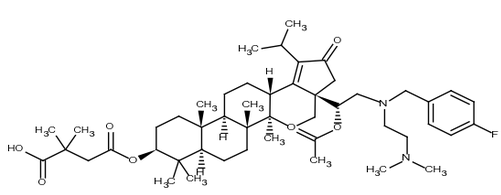
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-{[(1R,2R,10S, 13R,14R,17S,19R)-5-[(5S)-3-[1-(5-cloro-pirimidin-2-il)-ciclopropil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-{[(1R,2R,10S, 13R,14R,17S,19R)-5-[(5R)-3-[1-(5-cloro-pirimidin-2-il)-ciclopropil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

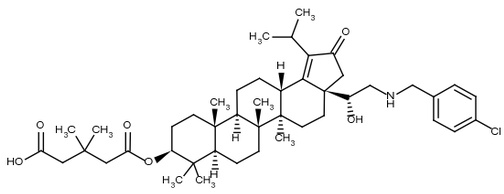
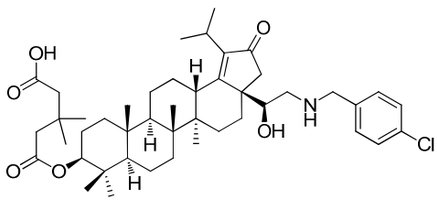
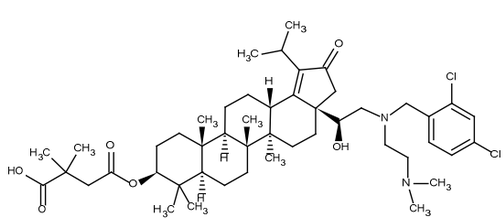
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 5-{[(1R,2R,5R,10S, 13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-3,3-dimetil-5-oxo-pentanoico
	Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR, 7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-2-(3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8, 8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10, 11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

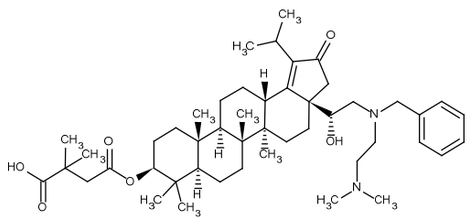
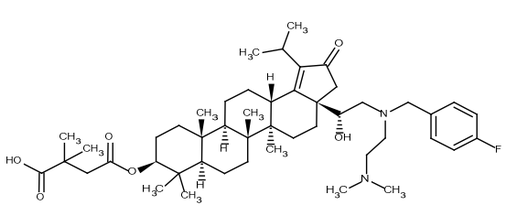
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR, 9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a, 5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13 ,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR, 7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((R)-1-hidroxi-2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7, 7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

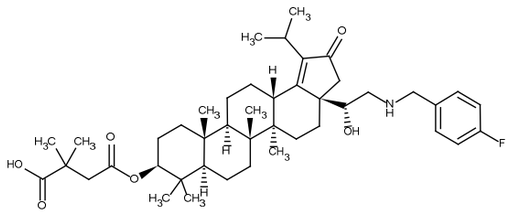
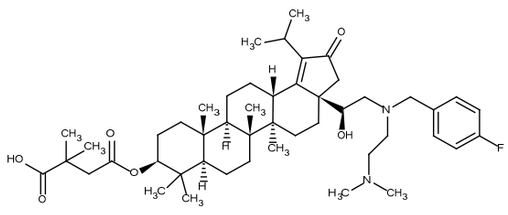
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR, 7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(2-((4-cloro-bencil)-amino)-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8, 11a-pentametil-3,3a,4,5,5a, 5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13 ,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR, 7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((ciclohexil-metil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a, 5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13 ,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

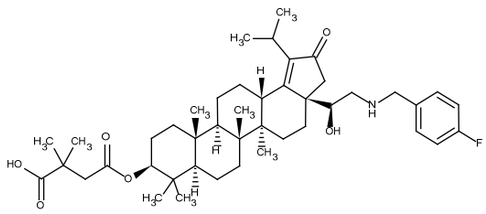
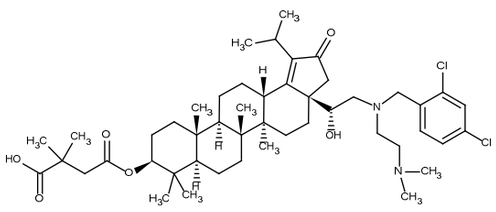
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR, 7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(ciclohexil-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a, 8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR, 7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-(bencil-(2-(dimetil-amino)-etil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a, 8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

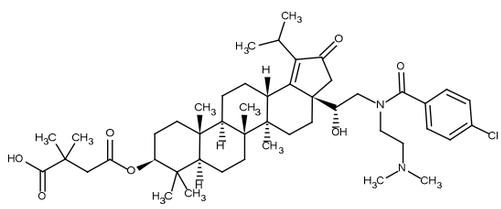
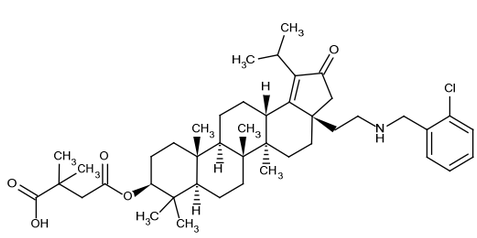
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-1-(acetiloxi)-2-{[2-(dimetil-amino)-etil]-[(4-fluoro-fenil)-metil]-amino}-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-1-(acetiloxi)-2-{[2-(dimetil-amino)-etil]-[(4-fluoro-fenil)-metil]-amino}-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

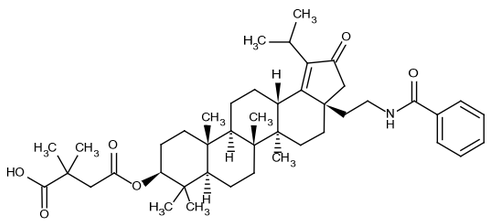
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 5-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-2-{[(4-cloro-fenil)-metil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-3,3-dimetil-5-oxo-pentanoico
	Ácido 5-(((3aR,5aR,5bR, 7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-2-((4-cloro-bencil)-amino)-1-hidroxi-etil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5, 5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12 ,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta-[a]-crisen-9-il)-oxi)-3,3-dimetil-5-oxo-pentanoico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-{[(2,4-dicloro-fenil)-metil]-[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-

Estructura Progenitora	Nombre Químico
	pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-2-{bencil-[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-2-{[2-(dimetil-amino)-etil]-[(4-fluoro-fenil)-metil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-2-{[(4-fluoro-fenil)-metil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-{[2-(dimetil-amino)-etil]-[(4-fluoro-fenil)-metil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1S)-2-{[(4-fluoro-fenil)-metil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-2-{[(2,4-dicloro-fenil)-metil]-[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

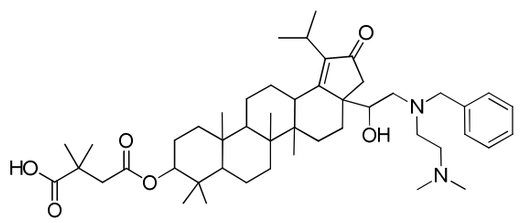
Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-[(1R)-2-[1-(4-cloro-fenil)-N-[2-(dimetil-amino)-etil]-formamido]-1-hidroxi-etil]-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico
	Ácido 4-{[(1R,2R,5R, 10S,13R,14R,17S,19R)-5-(2-{[(2-cloro-fenil)-metil]-amino}-etil)-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-2,2-dimetil-4-oxo-butanoico

Estructura Progenitora	Nombre Químico
	Ácido 2,2-dimetil-4-oxo-4-{[(1R,2R,5R,10S,13R, 14R,17S,19R)-1,2,14,18,18-pentametil-7-oxo-5-[2-(fenil-formamido)-etil]-8-(propan-2-il)-pentaciclo-[11.8.0.0^{2,10} .0^{5,9}.0^{14,19}]-henicos-8-en-17-il]-oxi}-butanoico

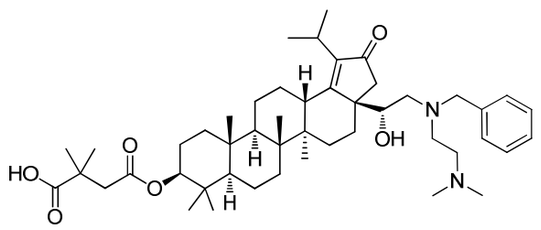
52. El compuesto de las reivindicaciones 1 a 51, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de base.

53. El compuesto de la reivindicación 52, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de Lisina.

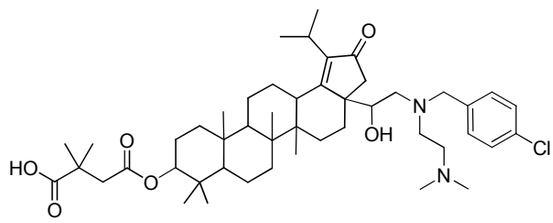
54. Un compuesto que tiene la estructura:



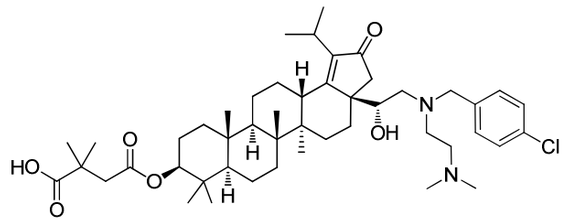
55. Un compuesto que tiene la estructura:



56. Un compuesto que tiene la estructura:



57. Un compuesto que tiene la estructura:



58. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

59. La composición de la reivindicación 58, en donde el compuesto está presente en una forma amorfa.

60. La composición de la reivindicación 58, en donde la composición está en una forma de tableta.

61. La composición de la reivindicación 58, en donde el compuesto está presente como una dispersión secada por aspersión.

62. Un método para el tratamiento de una infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en un sujeto, el cual comprende administrar al sujeto, un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

63. Un método para el tratamiento de una infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en un sujeto, el cual comprende administrar al sujeto, una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 58.

64. Un método para prevenir una infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en un sujeto en riesgo de desarrollar una infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el cual comprende administrar al sujeto, un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57, o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo.

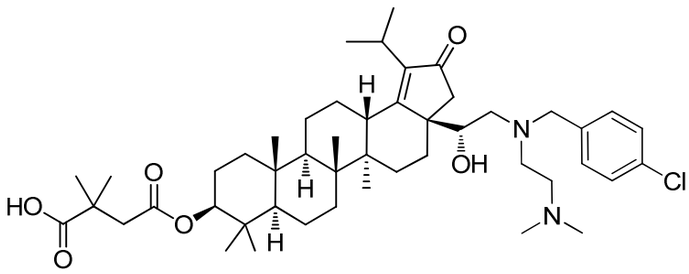
65. Un método para prevenir una infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en un sujeto en riesgo de desarrollar una infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el cual comprende administrar al sujeto, una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 58.

66. El método de las reivindicaciones 62 a 65, el cual comprende además la administración de uno o más agentes adicionales activos contra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

67. El método de la reivindicación 66, en donde el uno o más agentes adicionales activos contra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se selecciona a partir del grupo que consiste en zidovudina, didanosina, lamivudina, zalcitabina, abacavir, estavudina, adefovir, adefovir dipivoxil, fozivudina, todoxil, emtricitabina, alovudina, amdoxovir, elvucitabina, nevirapina, delavirdina, efavirenz, lovirida, immunocal, oltipraz, capravirina, lersivirina, GSK2248761, TMC-278, TMC-125, etravirina, saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir, darunavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir, enfuvirtida, T-20, T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, BMS-663068 y BMS-626529, 5-Hélice, raltegravir, elvitegravir, GSK1349572, GSK1265744, vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc, TAK449, didanosina, tenofovir, lopinavir, y darunavir.

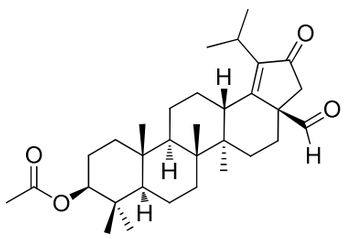
68. El uso de un compuesto o de una sal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57, en la elaboración de un medicamento para utilizarse en el tratamiento de una infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en un ser humano.

69. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) que tiene la estructura:



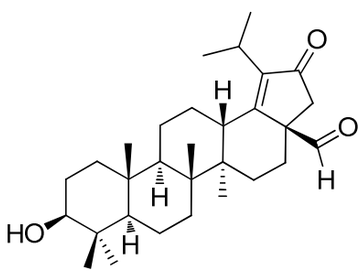
el cual comprende los pasos de:

(1) saponificar un compuesto que tiene la estructura:

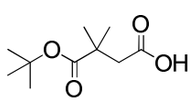


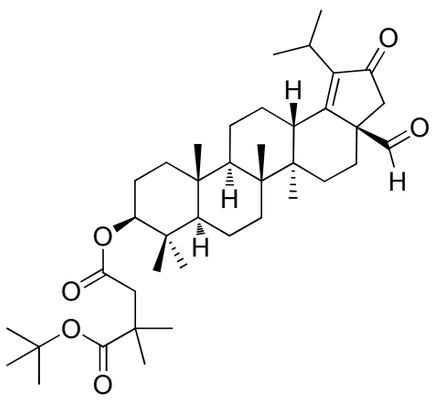
,

en la presencia de un primer catalizador de metal, con el objeto de proporcionar un compuesto que tiene la estructura:



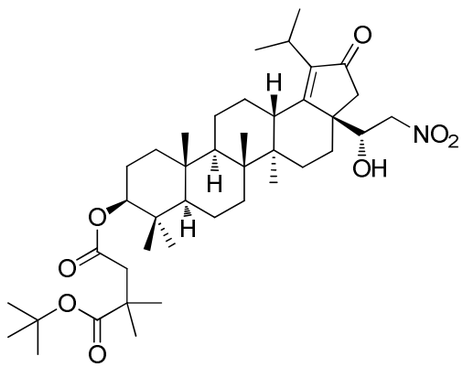
,

(2) hacer reaccionar el compuesto producto del paso (1), con un compuesto que tiene la estructura:  , en la presencia de un cloruro de ácido y una amina terciaria, con el objeto de proporcionar un compuesto que tiene la estructura:



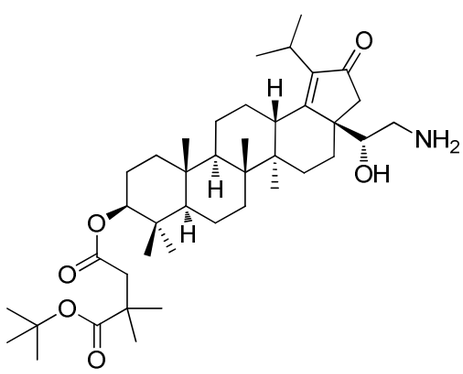
,

(3) hacer reaccionar nitro-metano con el compuesto producto del paso (2), en la presencia de un ligando quiral, una base opcional, y un segundo catalizador de metal, con el objeto de proporcionar un compuesto que tiene la estructura:



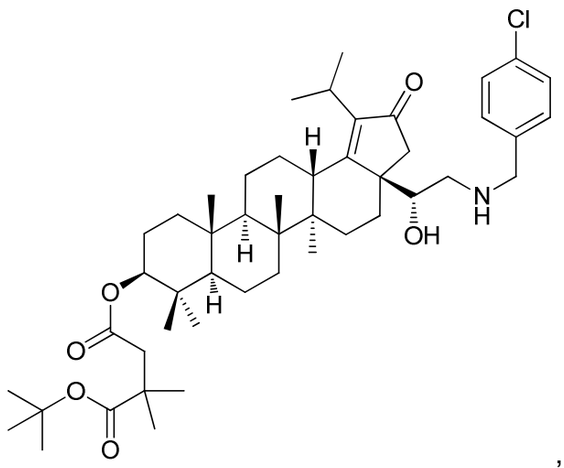
,

(4) reducir el compuesto producto del paso (3), en la presencia de un tercer catalizador de metal y gas de hidrógeno, con el objeto de proporcionar un compuesto que tiene la estructura:



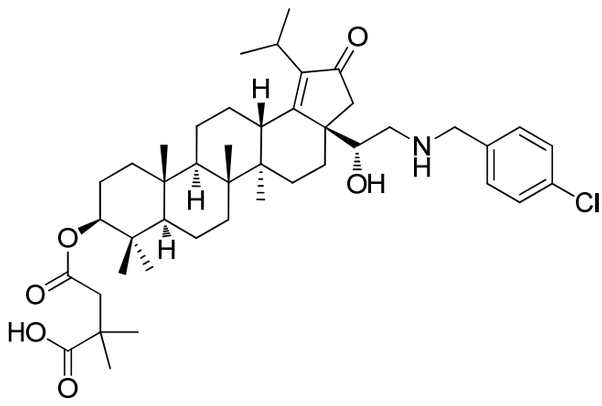
,

(5) hacer reaccionar p-cloro-benzaldehído con el compuesto producto del paso (4), en la presencia de un hidruro de metal, para proporcionar un compuesto que tiene la estructura:



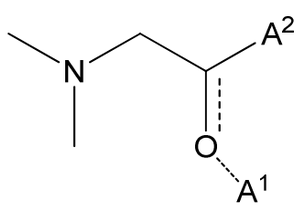
,

(6) acidificar el compuesto producto del paso (5), en la presencia de un ácido, con el objeto de proporcionar el compuesto que tiene la estructura:



,

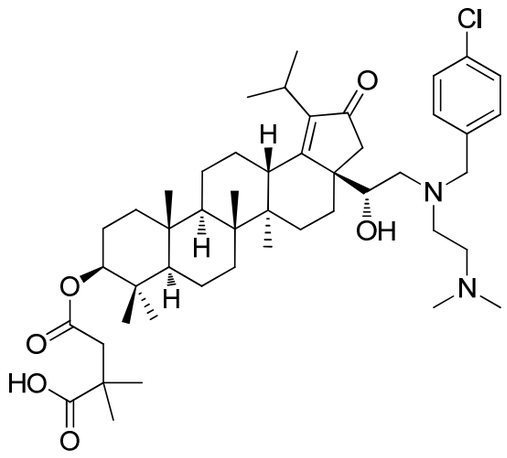
(7) hacer reaccionar el compuesto producto del paso (6) con un compuesto que tiene la estructura de acuerdo con la fórmula III:



(III)

,

en donde A^1 está ya sea opcionalmente ausente, o bien se selecciona a partir del grupo que consiste en –H, metilo, y etilo; y A^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en –H, metoxilo, etoxilo, y $–SO_3^-Na^+$; mientras que está en la presencia de un hidruro de metal, con el objeto de proporcionar el compuesto que tiene la estructura:



.

70. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde los uno o más pasos (1) a (7) se conducen en la presencia de un solvente.

71. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde los uno o más pasos (1) a (7) se conducen en la presencia de un solvente orgánico.

72. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde los uno o más pasos (1) a (7) se conducen en la presencia de un solvente, que se selecciona a partir del grupo que consiste en agua, dicloro-metilo, metanol, tetrahidrofurano (THF), acetato de tetrahidrofurano (THF), etanol, acetato de etilo, heptano, isopropanol, terbutanol, tolueno, acetonitrilo, y terbutil-metil-éter (TBME).

73. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el primer catalizador de metal del paso (1) es un haluro de metal.

74. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el primer

catalizador de metal del paso (1) es tetracloruro de zirconio.

75. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el cloruro de ácido del paso (2) se selecciona a partir del grupo que consiste en cloruro de benzoílo y cloruro de metoxi-benzoílo.

76. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el cloruro de ácido del paso (2) es cloruro de metoxi-benzoílo.

77. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde la amina terciaria del paso (2) es un agente de acoplamiento de amina terciaria.

78. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde la amina terciaria del paso (2) se selecciona a partir del grupo que consiste en trietil-amina, N,N-di-isopropil-etil-amina, y clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetil-amino-propil]-carbodi-imida.

79. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde la amina terciaria del paso (2) es clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetil-amino-propil]-carbodi-imida.

80. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde la amina terciaria del paso (2) es trietil-amina.

81. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el segundo catalizador de metal del paso (3) es un compuesto que comprende un metal seleccionado a partir del grupo que consiste en Zn, Co, Cu, Mg, y CR.

82. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el segundo catalizador de metal del paso (3) es un compuesto que comprende un metal seleccionado a partir del grupo que consiste en Cu(I) y Cu(II).

83. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el segundo catalizador de metal del paso (3) es un compuesto que comprende Cu(I).

84. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el segundo catalizador de metal del paso (3) se selecciona a partir del grupo que consiste en acetato de cobre(I) y acetato de Cu(II).

85. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el segundo catalizador de metal del paso (3) es acetato de cobre(I).

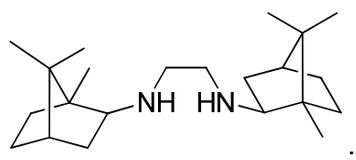
86. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el segundo catalizador de metal del paso (3) es acetato de cobre(II).

87. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde la base opcional del paso (3) se selecciona a partir del grupo que consiste en hidróxidos, alcóxidos y carbonatos de metales alcalinos, aniones de fluoruro, y bases orgánicas no iónicas de aminas.

88. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde la base opcional del paso (3) es $^{i}PR_2Net$.

89. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el ligando quiral del paso (3) es un derivado de S-Canfor.

90. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el ligando quiral del paso (3) es un compuesto que tiene la estructura:



.

91. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el tercer catalizador de metal del paso (4) se selecciona a partir del grupo que consiste en Níquel de Raney, níquel, cloruro de níquel, aluminio, paladio, cobre, zinc, cromo, iridio, rodio, platino, y combinaciones de los mismos.

92. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el tercer catalizador de metal del paso (4) es Níquel de Raney.

93. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el hidrógeno del paso (4) es gas de hidrógeno.

94. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el hidruro de metal del paso (5) es un borohidruro.

95. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el hidruro de metal del paso (5) se selecciona a partir del grupo que consiste en $NaBH_4$ y $NaBH(OAc)_3$.

96. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el hidruro de metal

del paso (5) es $NaBH_4$.

97. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el hidruro de metal del paso (5) es $NaBH(OAc)_3$.

98. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el ácido del paso (6) se selecciona a partir del grupo que consiste en ácido trifluoro-acético, HCl, y ácido tricloro-acético.

99. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el ácido del paso (6) es ácido trifluoro-acético.

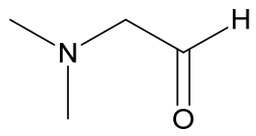
100. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el A^2 del paso (7) es $-SO_3Na$.

101. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el A^2 del paso (7) es -H.

102. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el A^1 del paso (7) está ausente.

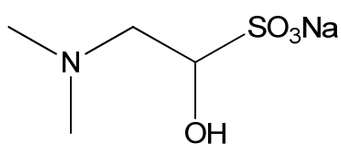
103. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el A^1 del paso (7) es -H.

104. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el compuesto de la fórmula III del paso (7) tiene la siguiente estructura:



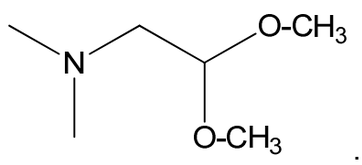
.

105. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el compuesto de la fórmula III del paso (7) tiene la siguiente estructura:

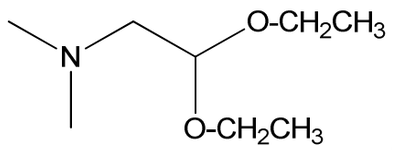


.

106. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el compuesto de la fórmula III del paso (7) tiene la siguiente estructura:



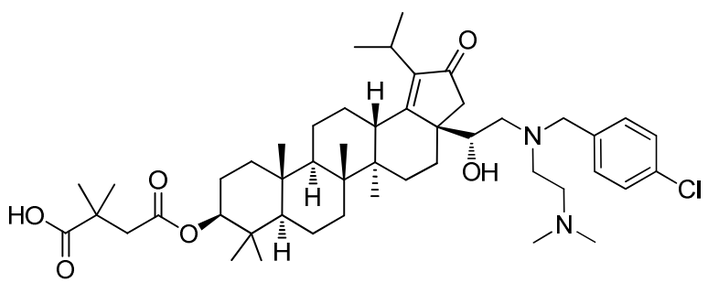
107. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el compuesto de la fórmula III del paso (7) tiene la siguiente estructura:



108. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el hidruro de metal del paso (7) es un borohidruro.

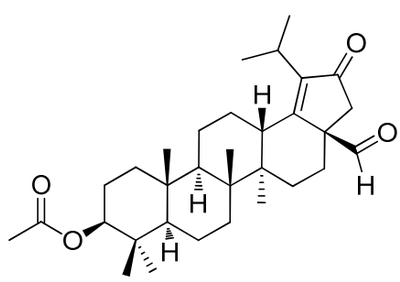
109. El proceso de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el hidruro de metal del paso (7) es $NaBH_3CN$.

110. Un proceso para la preparación de un compuesto que tiene la estructura:



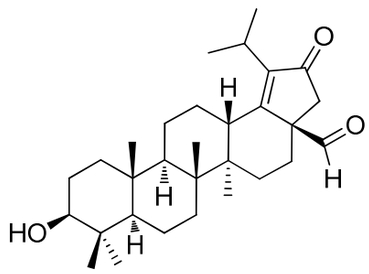
el cual comprende los pasos de:

(1) saponificar un compuesto que tiene la estructura:

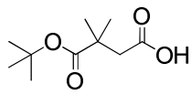


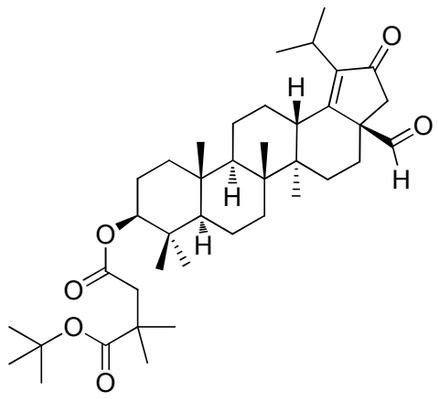
en la presencia de un primer catalizador de metal, con el objeto de

proporcionar un compuesto que tiene la estructura:



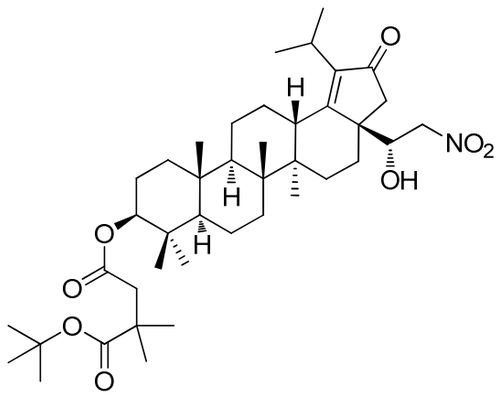
,

(2) hacer reaccionar el compuesto producto del paso (1), con un compuesto que tiene la estructura:  , en la presencia de un cloruro de ácido y una amina terciaria, con el objeto de proporcionar un compuesto que tiene la estructura:



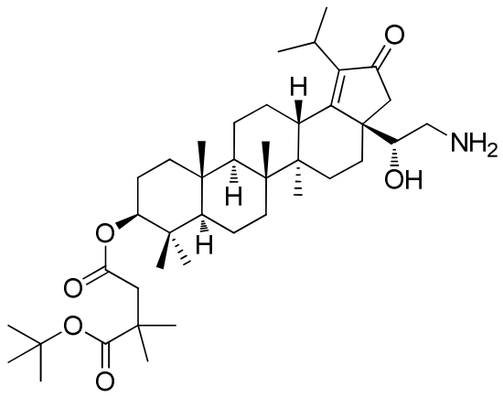
,

(3) hacer reaccionar nitro-metano con el compuesto producto del paso (2), en la presencia de un ligando quiral y una base y un segundo catalizador de metal, con el objeto de proporcionar un compuesto que tiene la estructura:



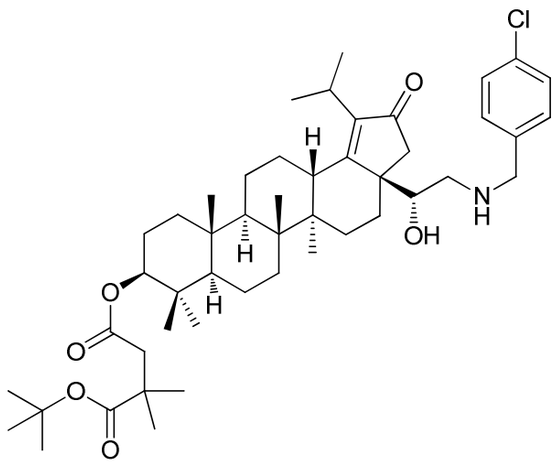
,

(4) reducir el compuesto producto del paso (3), en la presencia de un tercer catalizador de metal y gas de hidrógeno, con el objeto de proporcionar un compuesto que tiene la estructura:



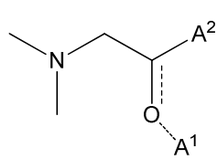
,

(5) hacer reaccionar p-cloro-benzaldehído con el compuesto producto del paso (4), en la presencia de un hidruro de metal y una amina terciaria, para proporcionar un compuesto que tiene la estructura:



,

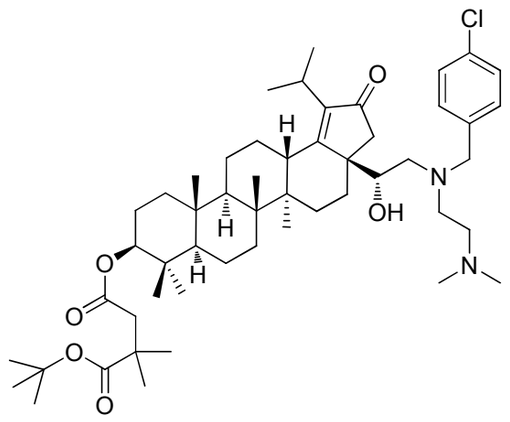
(6) hacer reaccionar el compuesto producto del paso (5) con un compuesto que tiene la estructura de acuerdo con la fórmula III:



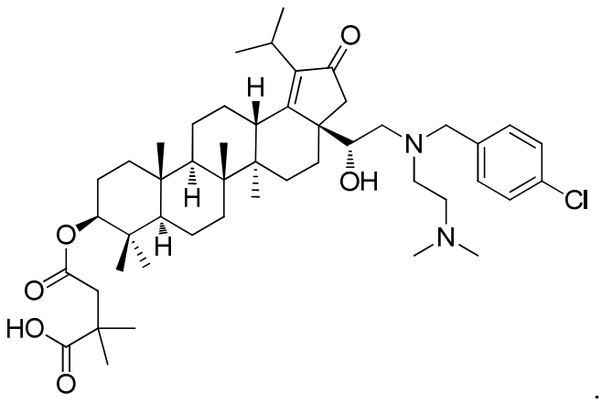
(III)

, en donde A^1 está ya sea opcionalmente ausente, o bien se selecciona a partir del grupo que

consiste en –H, metilo, y etilo; y A^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en –H, metoxilo, etoxilo, y $–SO_3^-Na^+$; mientras que está en la presencia de un hidruro de metal, con el objeto de proporcionar el compuesto que tiene la estructura:



(7) acidificar el compuesto producto del paso (6), en la presencia de un ácido, con el objeto de proporcionar el compuesto que tiene la estructura:



.

111. El proceso de acuerdo con la reivindicación 110, en donde los uno o más pasos (1) a (7) se conducen en la presencia de un solvente.

112. El proceso de acuerdo con la reivindicación 110, en donde los uno o más pasos (1) a (7) se conducen en la presencia de un solvente orgánico.

113. El proceso de acuerdo con la reivindicación 110, en donde los uno o más pasos (1) a (7) se conducen en la presencia de un solvente, que se selecciona a partir del grupo que consiste en agua, dicloro-metilo, metanol, tetrahidrofurano (THF), acetato de tetrahidrofurano (THF), etanol, acetato de etilo, heptano, isopropanol, terbutanol, tolueno, acetonitrilo, y terbutil-metil-éter (TBME).

114. El proceso de acuerdo con la reivindicación 110, en donde la base del paso

(3) se selecciona a partir del grupo que consiste en hidróxidos, alcóxidos y carbonatos de metales alcalinos, aniones de fluoruro, y bases orgánicas no iónicas de aminas.

115. El proceso de acuerdo con la reivindicación 110, en donde la base del paso (3) es $^{i}PR_2Net$.

116. El proceso de acuerdo con la reivindicación 110, en donde la amina terciaria del paso (5) se selecciona a partir del grupo que consiste en trietil-amina, N,N-di-isopropil-etil-amina, y clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetil-amino-propil]-carbodi-imida.

117. El proceso de acuerdo con la reivindicación 110, en donde la amina terciaria del paso (5) es trietil-amina.

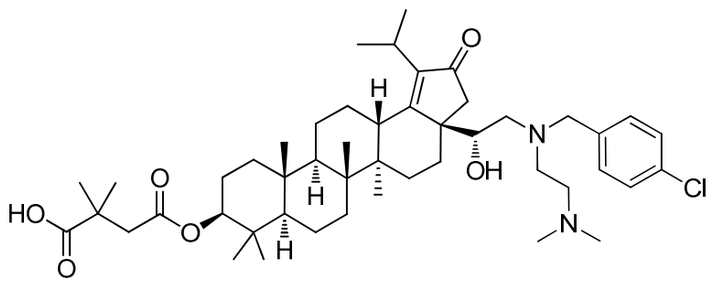
118. El proceso de acuerdo con la reivindicación 110, en donde el hidruro de metal del paso (5) es un borohidruro.

119. El proceso de acuerdo con la reivindicación 110, en donde el hidruro de metal del paso (5) se selecciona a partir del grupo que consiste en $NaBH_4$ y $NaBH(OAc)_3$.

120. El proceso de acuerdo con la reivindicación 110, en donde el hidruro de metal del paso (5) es $NaBH_4$.

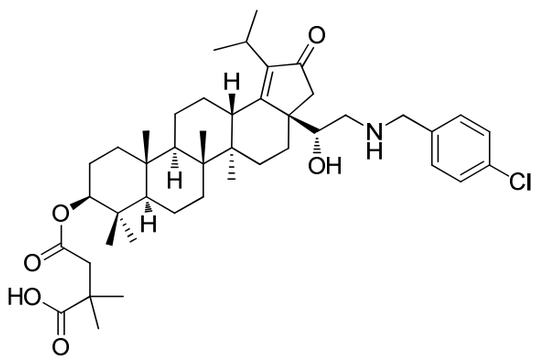
121. El proceso de acuerdo con la reivindicación 110, en donde la amina terciaria del paso (6) es trietil-amina.

122. Un proceso para la preparación de un compuesto que tiene la estructura:



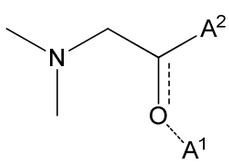
el cual comprende los pasos de:

(1) hacer reaccionar un compuesto que tiene la estructura:



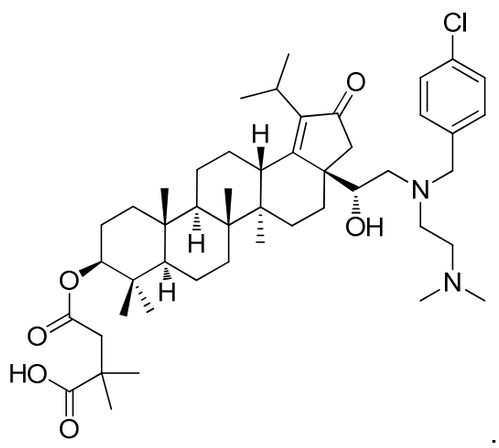
,

con un compuesto que tiene la estructura de acuerdo con la fórmula



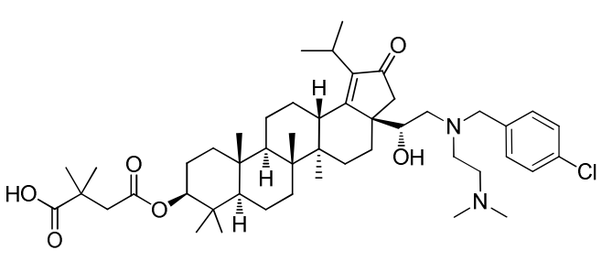
(**III**)

III: , en donde A^1 está ya sea opcionalmente ausente, o bien se selecciona a partir del grupo que consiste en –H, metilo, y etilo; y A^2 se selecciona a partir del grupo que consiste en –H, metoxilo, etoxilo, y $–SO_3^-Na^+$; mientras que está en la presencia de un hidruro de metal, con el objeto de proporcionar el compuesto que tiene la estructura:



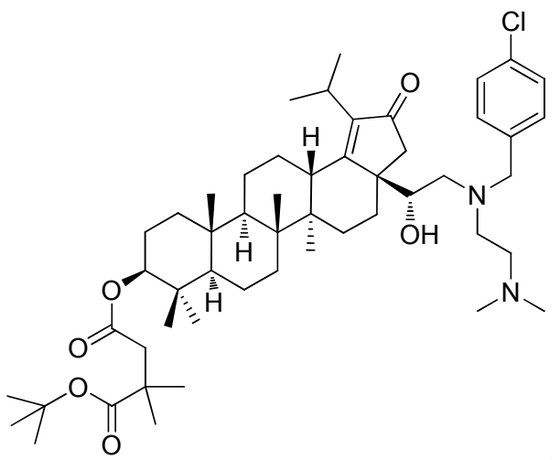
.

123. Un proceso para la preparación de un compuesto que tiene la estructura:



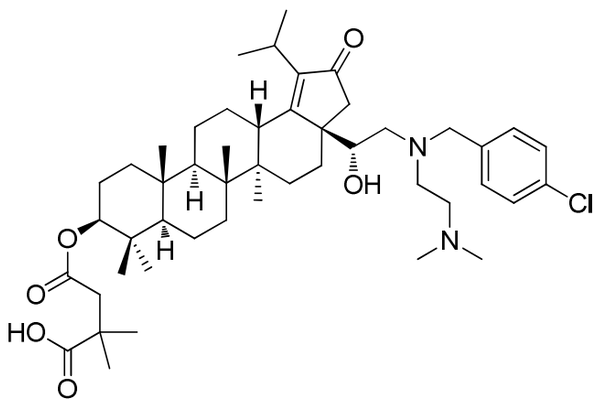
el cual comprende los pasos de:

(1) acidificar un compuesto que tiene la estructura:



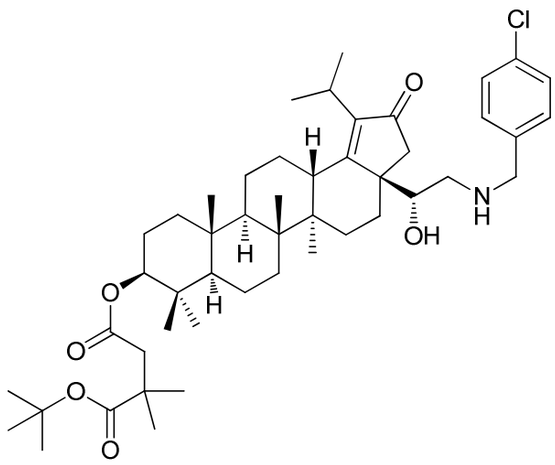
,

en la presencia de un ácido, con el objeto de proporcionar el compuesto que tiene la estructura:



.

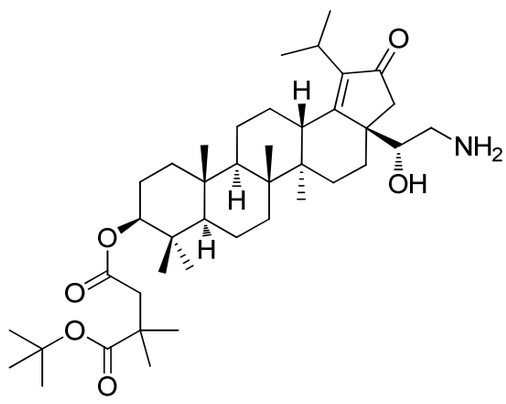
124. Un proceso para la preparación de un compuesto que tiene la estructura:



,

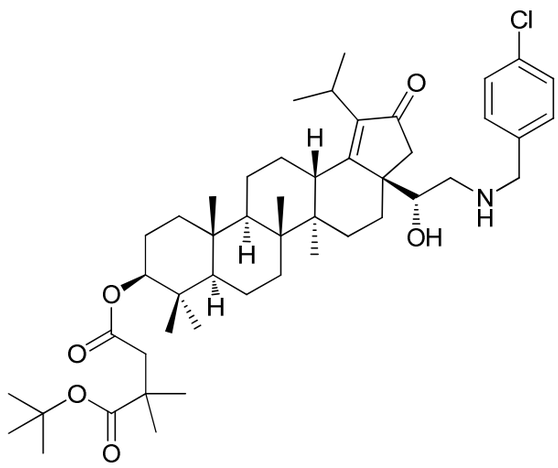
el cual comprende los pasos de:

(1) hacer reaccionar p-cloro-benzaldehído con un compuesto que tiene la estructura:



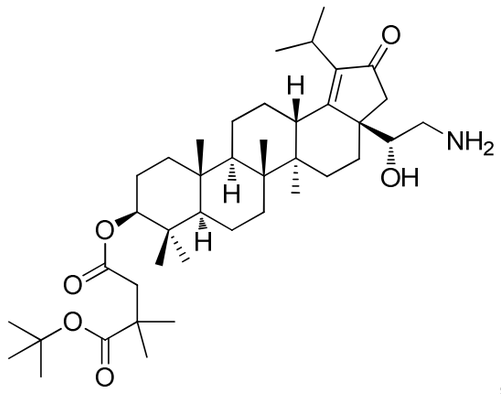
,

en la presencia de un hidruro de metal, para proporcionar el compuesto que tiene la estructura:



.

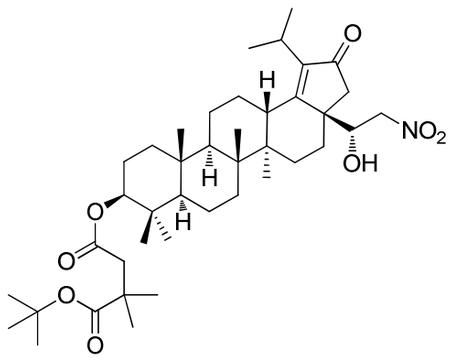
125. Un proceso para la preparación de un compuesto que tiene la estructura:



,

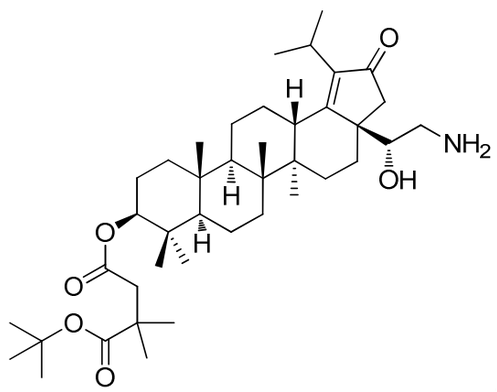
el cual comprende los pasos de:

(1) reducir un compuesto que tiene la estructura:



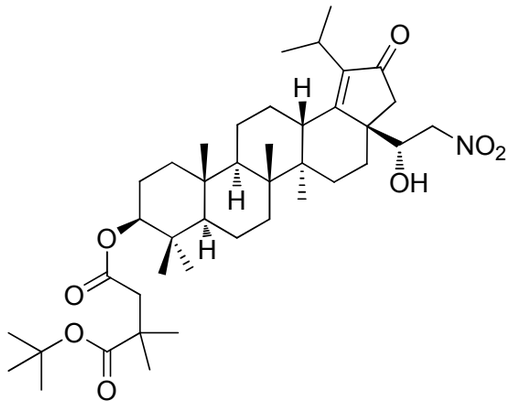
,

en la presencia de un catalizador de metal y gas de hidrógeno, con el objeto de proporcionar el compuesto que tiene la estructura:



.

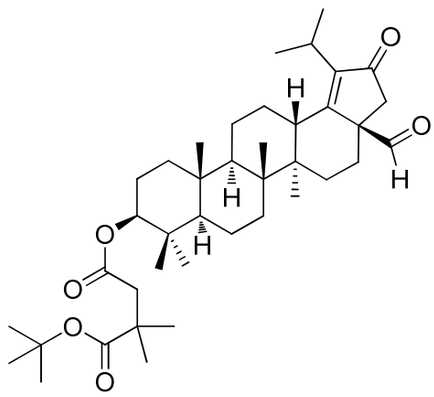
126. Un proceso para la preparación de un compuesto que tiene la estructura:



,

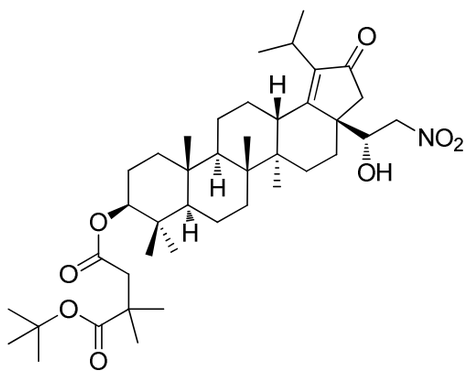
el cual comprende los pasos de:

(1) hacer reaccionar nitro-metano con un compuesto que tiene la estructura:



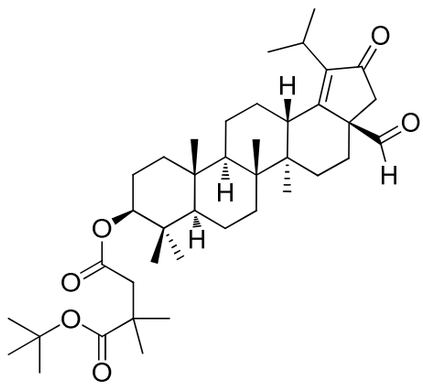
,

en la presencia de un ligando quiral y un catalizador de metal, con el objeto de proporcionar un compuesto que tiene la estructura:



.

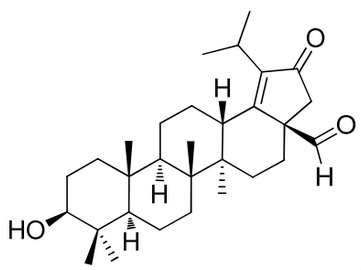
127. Un proceso para la preparación de un compuesto que tiene la estructura:



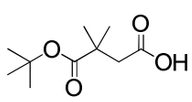
,

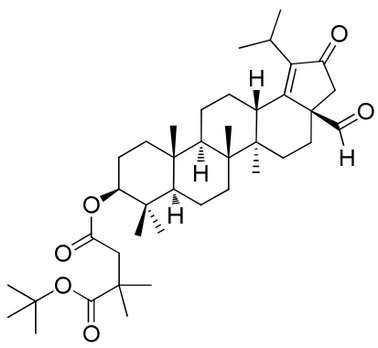
el cual comprende los pasos de:

(1) hacer reaccionar un compuesto que tiene la estructura:



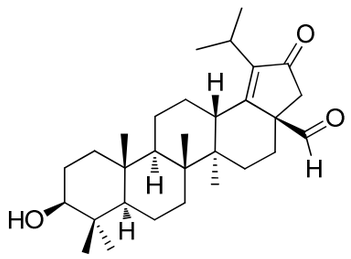
,

con un compuesto que tiene la estructura:  , en la presencia de un cloruro de ácido y una amina terciaria, con el objeto de proporcionar el compuesto que tiene la estructura:



.

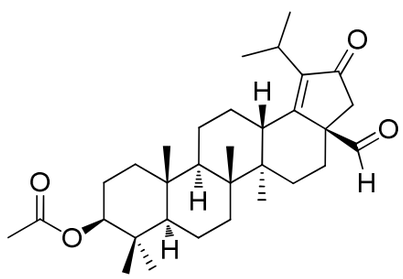
128. Un proceso para la preparación de un compuesto que tiene la estructura:



,

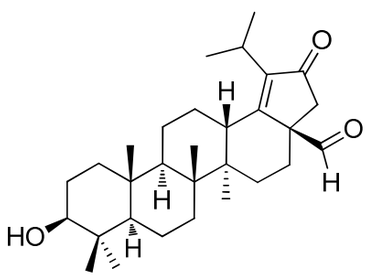
el cual comprende los pasos de:

(1) saponificar un compuesto que tiene la estructura:



,

en la presencia de un catalizador de metal, con el objeto de proporcionar el compuesto que tiene la estructura:



.

129. El uso de un compuesto o de una sal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57, en la elaboración de un medicamento para utilizarse en terapia.

130. El método de acuerdo con las reivindicaciones 62 a 67, en donde el sujeto es un ser humano.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PR64775WO	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US2012/069637	International filing date *(day/month/year)* 14 December 2012	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)* 16 December 2011
Applicant GLAXOSMITHKLINE LLC		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

☒ the international application in the language in which it was filed.

☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (see Box No. II).

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III).

4. With regard to the **title**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 1

☒ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2012/069637

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 52, 53, 58-68, 129, 130
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2012/069637

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - C07C 69/753 (2013.01)
USPC - 560/6
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC(8) - A61K 31/21; C07C 67/08, 69/753; C07J 53/00, 63/00 (2013.01)
USPC - 560/6, 114, 116; 514/510

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
CPC - A61K 31/194, 215; C07C 69/753; C07J 53/002, 63/008

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PatBase, Orbit.com, STN, PubChem, Google Scholar

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009/082818 A1 (MOINET et al) 09 July 2009 (09.07.2009) entire document	1-51, 54-57, 69-128
A	WO 2011/100308 A1 (GAO et al) 18 August 2011 (18.08.2011) entire document	1-51, 54-57, 69-128
A	US 2011/0218204 A1 (PARTHASARADHI REDDY et al) 08 September 2011 (08.09.2011) entire document	1-51, 54-57, 69-128
A	US 2010/0190795 A1 (YLI-KAUHALUOMA et al) 29 July 2010 (29.07.2010) entire document	1-51, 54-57, 69-128
A	WO 2010/053817 A1 (HONDA et al) 14 May 2010 (14.05.2010) entire document	1-51, 54-57, 69-128
A	US 2006/0205697 A1 (ROBINSON et al) 14 September 2006 (14.09.2006) entire document	1-51, 54-57, 69-128

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

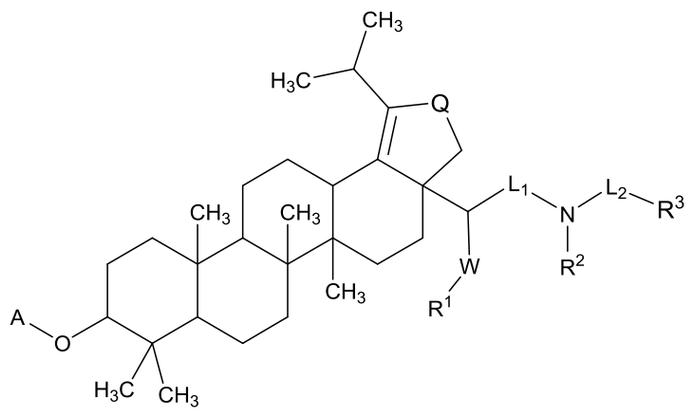
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
31 January 2013	19 FEB 2013
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

DERIVADOS DE BETULINA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos caracterizados por tener una estructura de acuerdo con la siguiente fórmula I:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento o la prevención de VIH.

SECTOR: Química Farmacéutica. Compuestos químicos derivados de betulina con actividad biológica en el tratamiento o prevención del VIH.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) No. de solicitud:
(22) Fecha de solicitud: 30-05-14
(51) Clasificación Internacional: *C07C 69/753*

(71) Solicitante(s): **GLAXOSMITHKLINE LLC**

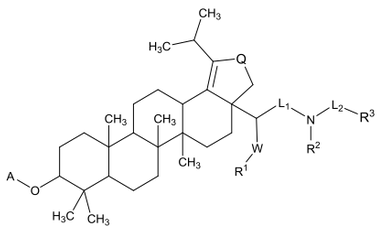
(72) Inventor(es): HATCHER, Mark Andrew; JOHNS, Brian Alvin; MARTIN, Michael Tolar; TABET, Elie Amine y TANG, Jun.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País***
61/576,448 16-12-11 US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 16-07-14
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 14-12-12
No. de solicitud: ***PCT/US2012/069637***

(87) Publicación internacional:
Fecha: ***20-06-13***
No. Publicación: ***WO 2013/090664 A1***



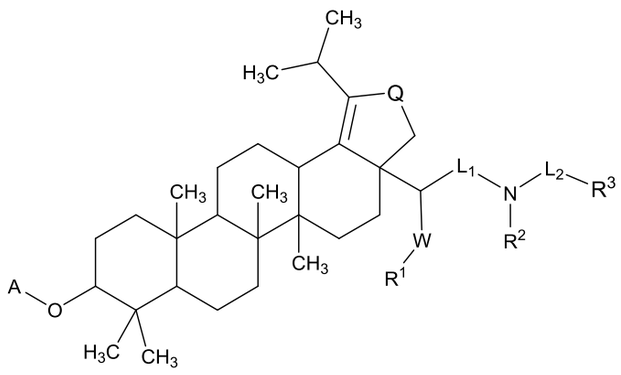
(I)

(54) Titulo: **DERIVADOS DE BETULINA.**

(57) Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

La presente invención se refiere a compuestos caracterizados por tener una estructura de acuerdo con la siguiente fórmula I:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento o la prevención de VIH.

Sector: Química Farmacéutica. Compuestos químicos derivados de betulina con actividad biológica en el tratamiento o prevención del VIH.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) No. de solicitud:
(22) Fecha de solicitud: 30-05-14
(51) Clasificación Internacional: *C07C 69/753*

(71) Solicitante(s): **GLAXOSMITHKLINE LLC**

(72) Inventor(es): HATCHER, Mark Andrew; JOHNS, Brian Alvin; MARTIN, Michael Tolar; TABET, Elie Amine y TANG, Jun.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País***
61/576,448 16-12-11 US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 16-07-14
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 14-12-12
No. de solicitud: ***PCT/US2012/069637***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***20-06-13***
No. publicación: ***WO 2013/090664 A1***

(54) Titulo: **DERIVADOS DE BETULINA.**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
CONSULTA DE DOCUMENTOS

PAGINA SIN DIGITALIZAR