# TRITERPENOIDES CON ACTIVIDAD INHIBIDORA DE LA MADURACIÓN DEL VIH

## REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reclama el beneficio del número de serie de solicitud provisional de EE.UU. al No. 61/978, que se incorpora en su totalidad por referencia.

## CAMPO DE LA INVENCIÓN

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

## ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La infección por VIH (virus de la inmunodeficiencia humana 1) sigue siendo un problema médico fundamental, con una estimación de -50 millones de personas infectadas en todo el mundo a finales de 2010. El número de casos de VIH y SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida ha aumentado rápidamente. En 2005, aproximadamente se comunicaron 5,0 millones de infecciones nuevas y 3,1 millones de personas murieron de SIDA. o

combinaciones de píldoras únicas aprobadas: zidovudina (o AZT o RETROVIR®), didanosina (o VIDEX®), estavudina (o ZERIT®), lamivudina (o 3TC o EPIVIR®), zalcitabina (o DDC o HIVID®), succinato de abacavir (o ZIAGEN®), Tenofovir sal de fumarato de disoproxilo (o VIREAD®), emtricitabina (o FTC- EMTRIVA®), COMBIVIR® (contiene -3TC más AZT), TRIZIVIR® (contiene abacavir, lamivudina y zidovudina), EPZICOM® (contienes abacavir y lamivudina), TRUVADA® (contiene VIREAD® y EMTRIVA®); inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa: nevirapina (o VIRAMUNE®), delavirdina (o RESCRIPTOR®) y efavirenz (o SUSTIVA®), ATRIPLA® (TRUVADA® + SUSTIVA®) y etravirina, inhibidores de proteasa peptidomimética o formulaciones aprobadas: saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, KALETRA®(lopinavir y Ritonavir), darunavir, atazanavir (REYATAZ®) y tipranavir (APTIVUS®) y cobicistat e inhibidores de integrasa, tales como raltegravir ((ISENTRESS®) e inhibidores de la entrada, tales como enfuvirtida (T-20) (FUZEON®) y maraviroc (SELZENTRY®).

Cada uno se estos fármacos si se usan solos únicamente pueden restringir transitoriamente la replicación viral. No obstante, cuando se usan en combinación, estos fármacos tienen un efecto profundo sobre la viremia y la progresión de la enfermedad. De hecho, recientemente se han documentado reducciones significativas de los índices de mortalidad entre los pacientes con SIDA como consecuencia de la amplia aplicación de la terapia de combinación. No obstante, a pesar de estos impresionantes resultados, en el 30 al 50 % de los pacientes pueden, en última instancia, fallar las terapias farmacológicas de combinación. La incompleta supresión de virus sensibles puede deberse a

insuficiente potencia de los fármacos, falta de cumplimiento, penetración tisular restringida y limitaciones específicas de los fármacos en ciertos tipos de células (p. ej., la mayoría de los análogos nucleosídicos no pueden fosforilarse en las células en reposo). Además, la elevada tasa de replicación y el rápido recambio del VIH-1, combinados con la incorporación frecuente de mutaciones, conducen a la aparición de variantes resistentes a fármacos y a fallos de tratamiento cuando están presentes concentraciones subóptimas de los fármacos. Por tanto, para proporcionar más opciones terapéuticas son necesarios nuevos agentes anti-VIH que exhiban distintos patrones de resistencia y una farmacocinética favorable, así como perfiles de seguridad. Mejores inhibidores de la fusión del VIH y antagonistas del co-receptor para la entrada del VIH son dos ejemplos de clases nuevas de agentes anti-VIH que una serie de investigadores están estudiando con mayor detalle.

Los inhibidores de la fijación del VIH son otra subclase de compuestos antivirales que se unen a la glicoproteína gp120 de la superficie del VIH e interfieren en la interacción entre la proteína gp120 de la superficie y el CD4 receptor de la célula huésped. Por tanto, impiden que el VIH se una a los linfocitos T CD4 humanos y bloquean la replicación del VIH en la primera etapa del ciclo de vida del VIH. Las propiedades de los inhibidores de la fijación del VIH se han mejorado en un esfuerzo para obtener compuestos con una utilidad y eficacia máximas como agentes antivirales. En particular, los documentos US 7,354, 7.354.924 son ilustrativos de los inhibidores de la fijación del VIH.

Otra clase emergente de compuestos de tratamiento del VIH se denominan inhibidores de la maduración del VIH. La maduración es la última de las 10 o más etapas en la replicación del VIH o el ciclo de vida del VIH, en la que el VIH se convierte en infeccioso como consecuencia de varios acontecimientos de escisión mediados por la proteasa del VIH en la proteína gag que, en última instancia, tiene como resultado la liberación de la proteína de la cápside (CA). Los inhibidores de la maduración impiden que la cápside del VIH se ensamble y madure de forma adecuada, forme una capa externa protectora o salga de las células humanas. En su lugar se producen virus no infecciosos, lo que evita posteriores ciclos de infección por VIH.

Actualmente se ha demostrado que ciertos derivados del ácido betulínico exhiben una potente actividad anti-VIH como inhibidores de la maduración del VIH. Por ejemplo, el documento US 7,365,221 divulga betulina monoacilada y derivados de dihidrobetulina y su uso como agentes anti-VIH. Como se trata en la referencia ‘221, la esterificación del ácido betulínico (1) con ciertos grupos acilo sustituidos, tales como los grupos 3',3'-dimetilglutarilo y 3',3'-dimetilsuccinilo, produjo derivados que tenían una actividad potenciada (Kashiwada, Y. y col., Med. Chem. 39: 1016-1017(1996)). Los derivados del ácido dihidrobetulínico y del ácido betulínico acilados que son potentes agentes contra el VIH también se describen en la patente de Estados Unidos n.º 5.679.828. La esterificación del carbono 3 de betulina con ácido succínico también produjo un compuesto capaz de inhibir la actividad del VIH-1 (Pokrovskii, A. G., et al., “Synthesis of derivatives of plant triterpenes and study

of their antiviral and immunostimulating activity," Khimiya y Interesakh Ustoichivogo Razvitiya, Vol. 9, n.º 3, págs. 485-491 (2001) (resumen en inglés).

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

Un compuesto de la maduración del VIH en desarrollo actualmente se ha identificado como Bevirimat o PA-457, de fórmula química C36H56O6 y nombre según la IUPAC ácido 3β- (3-carboxi-3-metil-butanoiloxi) lup-20(29)-en-28-oico.

En el presente documento también se hace referencia a las solicitudes de Bristol-Myers Squibb tituladas "MODIFIED 15 C-3 BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS", presentada el 2 de junio de 2010 (ahora US 8,754,068) y "C-28 AMIDES OF MODIFIED C-3 BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS" USSN 13/151,722, presentada el 2 de junio de 2011 (ahora US 8,802,661). También se hace referencia a la solicitud titulada "C-28 AMINES OF C-3 MODIFIED BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS" USSN 13/359,680, presentada el 27 de enero de 2012 (ahora US 8.748.415). Además, se hace referencia a la solicitud titulada "C-17 AND C-3 MODIFIED TRITERPENOIDS WITH HIV MATURATION INHIBITORY ACTIVITY" USSN 13/359.727 presentada el 27 de enero de 2012 (ahora US 8.846.647). También se hace

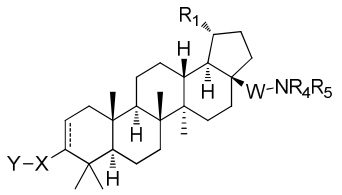
referencia adicional a la solicitud "C-3 CYCLOALKENYL TRITERPENOIDS WITH HIV MATURATION INHIBITORY ACTIVITY" presentada USSN 13/760.726 el 6 de febrero de 2013 (ahora US 8.906.889).

Lo que actualmente se necesita en la técnica son compuestos nuevos que sean útiles como inhibidores de la maduración del VIH, así como nuevas composiciones farmacéuticas que contengan estos compuestos.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I, que se exponen más adelante, incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables, sus formulaciones farmacéuticas y su uso en pacientes que sufren o son susceptibles a un virus como el VIH. Los compuestos de Fórmula I son agentes antivirales eficaces, particularmente como inhibidores del VIH. Son útiles para el tratamiento del VIH y el SIDA.

Una forma de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I, que incluye sus sales farmacéuticamente aceptables del mismo:




Fórmula I ;

en las que $R_1$ es isopropenilo o isopropilo;

X se selecciona del grupo de anillo de cicloalquilo C4-8, cicloalquenilo C4-8, espirocicloalquilo C4-9, espirocicloalquenilo C4-9l, oxacicloalquilo C4-8, dioxacicloalquilo C4-8, oxacicloalquenilo C6-8, dioxacicloalquenilo C6-8, ciclodialquenilo C6, oxaciclodialquenilo C6, C6-9 oxaespirocicloalquilo y oxaespirocicloalquenilo C6-9,

en la que X está sustituido con A, en la que A es haloalquilo $C_{1-6;}$

Y se selecciona del grupo de $–COOR_2$, $-C(O)NR_2SO_2R_3$, $C(O)NHSO_2NR_2R_2$, $-NR_2SO_2R_2$, $-SO_2NR_2R_2$, cicloalquilo C3-6-COOR2, alquenilo C2-6-COOR2, -alquinilo C2-6-COOR2, -alquilo C1-6-COOR2, alquilo C1-6 sustituido con alquilo, $-CF_2-COOR_2$, $-NHC(O)(CH_2)_n-COOR_2$, $-SO_2NR_2C(O)R_2$, -tetrazol y -CONHOH,

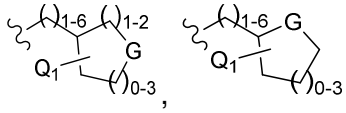
en la que n = 1-6;

$R_2$ es -H, -alquilo C1-6, -alquilo C1-6 alquilo sustituido o -alquilo C1-6 arilo sustituido;

W está ausente o es $-CH_2$ o -CO

R3 es H-H, -alquilo C1-6, -alquilo C1-6 alquilo sustituido o -alquilo C1-6 arilo sustituido;

R4 se selecciona del grupo de H, -alquilo C1-6, -cicloalquilo C3-6, -alquilo C1-6 cicloalquilo -alquilo C1-6 sustituido con C1-6, -alquilo C1-6-Q1, -alquilo C1-6-cicloalquilo C3-6-Q1, arilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, $-SO_2R_7$, $-SO_2NR_2R_2$ y




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

en la que Q1 se selecciona del grupo de alquilo C1-6, - fluoroalquilo C1-6, heteroarilo, heteroarilo sustituido, halógeno, $-CF_3$, $-OR_2$, $-COOR_2$, $-NR_8R_9$, $-CONR_8R_9$ y $-SO_2R_7$;

$R_5$se selecciona del grupo de -H, -alquilo C1-6, -cicloalquilo C3-6, -alquilo C1-6 sustituido con alquilo, -alquilo-$NR_8R_9$, $-COR_3$, $-SO_2R_7$ y $-SO_2NR_2R_2$;

con la condición de que $R_4$ o $R_5$ no pueden ser $-COR_6$ cuando W es -CO;

con la condición adicional de que solo uno de R4 o R5 se pueden seleccionar del grupo de --$COR_6$, $-COCOR_6$,$-SO_2R_7$ y $-SO_2NR_2R_2$;

o cuando W es ausente o es -CH2, R4 y R5 pueden tomarse juntos con el N adyacente para formar



;

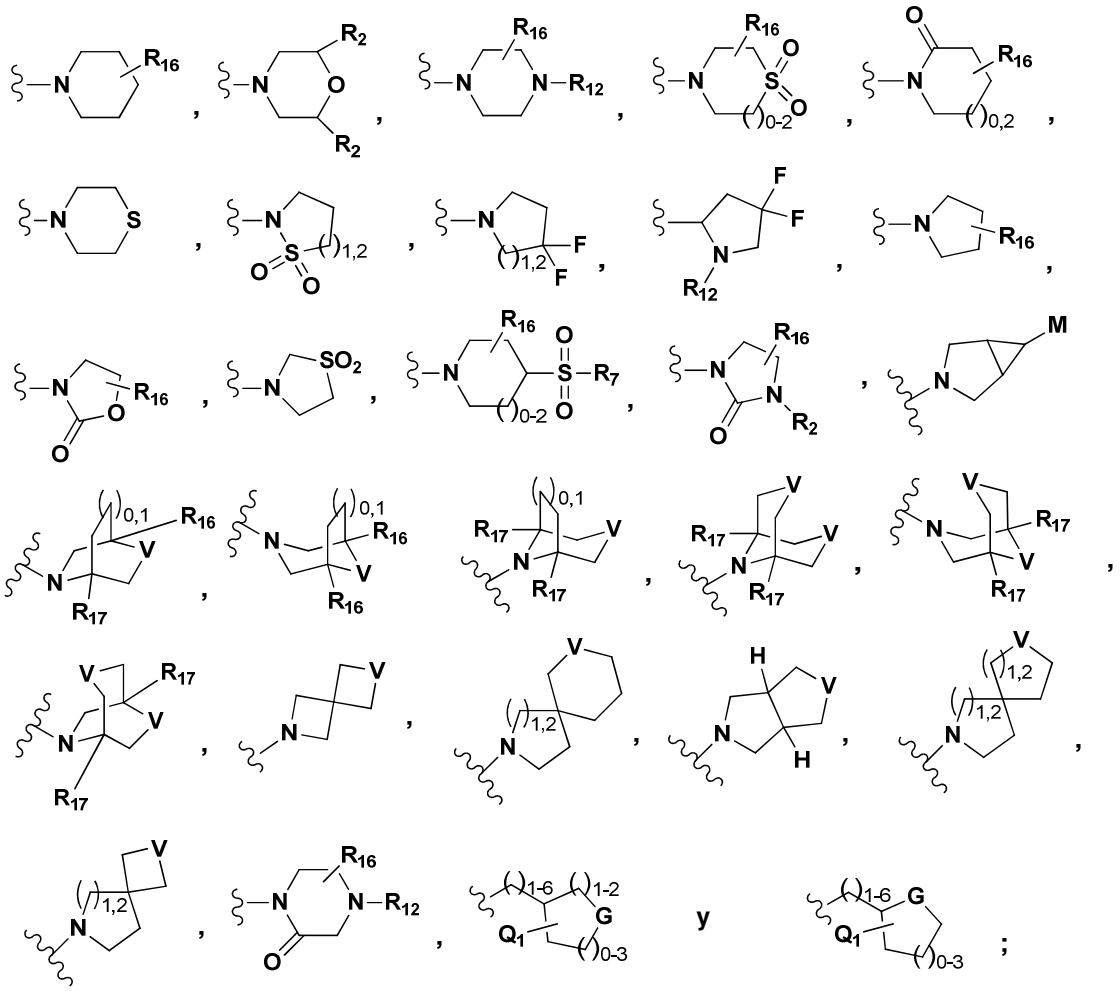
RR6 se selecciona del grupo de H, -alquilo C1-6, -alquilo C1-6 sustituido con alquilo, -cicloalquilo C3-6, cicloalquilo C3-6 sustituido con Q2, -alquilo C1-6-Q2, -alquilo C1-6-sustituido con alquilo-Q2, cicloalquilo, $-C_{3-6}$-$Q_2$, arilo-$Q_2$, $-NR_{13}R_{14}$ y $-OR_{15}$;

en la que Q2 se selecciona del grupo de arilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, $-OR_2$, $-COOR_2$, $-NR_8R_9$, $SO_2R_7$, $-CONHSO_2R_3$ y $-CONHSO_2NR_2R_2$;

$R_7$ se selecciona del grupo de -H, alquilo C1-6, -alquilo 1-6 sustituido, cicloalquilo C36, -$CF_3$, arilo y heteroarilo;

$R_8$ y $R_9$ se seleccionan independientemente del grupo d e-H, -alquilo C1-6, -alquilo C1-6 sustituido, arilo, heteroarilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, -alquilo C1-6$Q_2$ y -$COOR_3$,

o $R_8$ y $R_9$ se toman junto con el N adyacente para formar un ciclo seleccionado del grupo de:



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

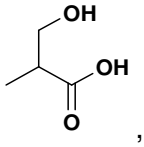
V se selecciona del grupo de $–CR_{10}R_{11}$-, $-SO_2$-, -O- y $–NR_{12}$-;

con la condición de que solo uno de$R_8$ o $R_9$puede ser $-COOR_3$;

$R_{10}$ y $R_{11}$ se seleccionan independientemente del grupo de H, -alquilo C1-6, -alquilo C1-6 sustituido y –cicloalquilo C3-6;

$R_{12}$ se selecciona del grupo de -H, -alquilo C1-6, -alquilo C1-6 sustituido con alquilo, $-CONR_2R_2$, $-SO_2R_3$, $-SO_2NR_2R_2$

$R_{13}$ y $R_{14}$ se seleccionan independientemente del grupo de -H, -alquilo C1-6, -cicloalquilo C3-6, -alquilo C1-6 sustituido, -alquilo C1-6-Q3, -alquilo C1-6-cicloalquilo C3-6-Q3, alquilo C1-6 sustituido-Q3 y




,

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

$R_{15}$ se selecciona del grupo de -alquilo C1-6, -cicloalquilo C3-6, -alquilo C1-6 sustituido, -alquilo $C_{1-6}$ -Q3, -alquilo $C_{1-6}$ cicloalquilo $C_{3-6}$ $-Q_3$ y -alquilo $C_{1-6}$ sustituido-$Q_3$;

R16 se selecciona del grupo de -H, -alquilo C1-6, -NR2R2 y –COOR2;

con la condición de que cuando V es $–NR_{12}$-; $R_{16}$ no puede ser $–NR_2R_2$; y

R17 se selecciona del grupo de -H, -alquilo $C_{1-6}$-$COOR_3$ y arilo.

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

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

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

También se proporcionan en el presente documento compuestos intermedios útiles en la elaboración de los Compuestos de Fórmula I en el presente documento.

La presente invención está dirigida a estos, así como a otros fines importantes, que se describen en la presente memoria descriptiva.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES

Como se usa en el presente documento, las formas del singular “un”, “uno” y “el/la” incluyen referencia al plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Dado que los compuestos de la presente invención pueden poseer centros asimétricos y por tanto, encontrarse en forma de mezclas de diaestereómeros y enantiómeros, la presente divulgación incluye las formas diaestereoméricas de los compuestos de Fórmula I, además de las mezclas de los mismos.

### *Definiciones*

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

“H” se refiere a hidrógeno, incluidos sus isótopos, tales como deuterio.

El término “alquilo $C_{1-6}$ " como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones (a menos que se especifique lo contrario) significa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, amilo, hexilo y similares.

"Fluoroalquilo $C_1$ –$C_4$” se refiere a alquilo $C_1$ –$C_4$ F-sustituido en el que al menos un átomo H está sustituido con un átomo de F y cada átomo de H puede estar sustituido de forma independiente por un átomo de F;

“Halógeno” o “halo” se refiere cloro, bromo, yodo o flúor.

Un grupo “arilo” o “Ar” se refiere a todos los grupos de carbono monocíclicos o policíclicos de anillo condensado (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono) que tienen un sistema de electrones pi completamente conjugados. Ejemplos, sin limitaciones, de grupos arilo son fenilo, naftalenilo y antracenilo. El grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el grupo(s) sustituyente(s) es, preferentemente, uno o más seleccionado de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalicicloxi, tiohidroxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalicicloxi, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino y -$NR^xR^y$, en la que $^x$ y $R^y$ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en

hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, carbonilo, C-carboxi, sulfonilo, trihalometilo y combinado, un anillo heteroalicíclico de seis miembros.

Como se usa en el presente documento, un grupo “heteroarilo” se refiere a un grupo de anillo monocíclico o condensado (es decir, anillos que comparten un par adyacente de átomos) que tiene en el(los) anillo(s) uno o más átomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y además, que tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. A menos que se indique lo contrario, el grupo heteroarilo se puede fijar a cualquier átomo de carbono o de nitrógeno dentro del grupo heteroarilo. Cabe destacar que con el término heteroarilo se pretende abarcar un N-óxido del heteroarilo parental si dicho N-óxido es químicamente viable como se conoce en la técnica. Ejemplos, sin limitaciones, de grupos heteroarilo son furilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piranilo, tetrahidropiranilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, carbazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indolilo, isoindolilo, pirazinilo, diazinilo, pirazina, triazinilo, tetrazinilo y tetrazolilo. Cuando está sustituido, el grupo(s) sustituido(s) es, preferentemente, uno o más seleccionado de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalicicloxi, tioalcoxi tiohidroxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalicicloxi, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino y $-NR^xR^y$, en la que $R^x$ y $R^y$ son como se ha definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, un grupo “heteroalicíclico” se refiere a un grupo de anillo monocíclico o condensado que tiene en el(los) anillo(s) uno o más átomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos se seleccionan a partir de los que proporcionan disposiciones estables de enlaces y no se pretende abarcar sistemas que no existirían. Los anillos pueden tener también uno o más dobles enlaces. No obstante, los anillos no tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. Ejemplos, sin limitaciones de grupos heteroalicíclicos son azetidinilo, piperidilo, piperazinilo, imidazolidinilo, tiadiazolidinilo, 3-pirrolidin-1-ilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y sus óxidos S y tetrahidropiranilo. Cuando está sustituido, el grupo(s) sustituido(s) es, preferentemente, uno o más seleccionado de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalicicloxi, tiohidroxi, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalicicloxi, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometanosulfonamido, trihalometanosulfonilo, sililo, guanilo, guanidino, ureido, fosfonilo, amino y $-NR^xR^y$ en la que $R^x$ y $R^y$ son como se ha definido anteriormente.

Un grupo “alquilo” se refiere a un hidrocarburo alifático saturado que incluye grupos de cadena lineal y de cadena ramificada. Preferentemente, el grupo alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono (siempre que en el presente documento se indique un intervalo numérico, por ejemplo “1-20”, significa que

el grupo, en este caso, el grupo alquilo puede contener 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono etc., hasta e incluido, 20 átomos de carbono). Más preferentemente, es un alquilo de tamaño medio que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Más preferentemente, es un alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el grupo(s) sustituido(s) es, preferentemente, uno o más seleccionados de forma individual de trihaloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalicicloxi, tiohidroxi, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalicicloxi, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometanosulfonamido, trihalometanosulfonilo y un anillo heteroalicíclico combinado de cinco o seis miembros.

Un grupo “cicloalquilo” se refiere a un grupo todo carbono de anillo monocíclico o condensado (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono) en el que uno o más anillos no tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. Ejemplos, sin limitaciones, de grupos cicloalquilo son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno, cicloheptano, ciclohepteno y adamantano. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o insustituido. Cuando está sustituido, el grupo(s) sustituido(s) es, preferentemente, uno o más seleccionados de forma individual de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalicicloxi, tiohidroxi, tioalcoxi, tioariloxi,

tioheteroariloxi, tioheteroalicicloxi, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometanosulfonamido, trihalometanosulfonilo, sililo, amidino, guanidino, ureido, fosfonilo, amino y $-NR^xR^y$ en la que $R^x$ y $R^y$ son como se ha definido anteriormente.

Un grupo “alquenilo” se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento, que tiene al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono.

Un grupo “alquinilo” se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento, que tiene al menos dos átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono.

Un grupo “hidroxi” se refiere a un grupo –OH.

Un grupo “alcoxi” se refiere tanto a un grupo –O-alquilo como a un grupo -O-cicloalquilo tal como se ha definido en el presente documento.

Un grupo “ariloxi” se refiere tanto a un grupo –O-arilo como a un grupo -O-heteroarilo, tal como se ha definido en el presente documento.

Un grupo “heteroariloxi” se refiere a un grupo –O-heteroarilo con un heteroarilo, tal como se ha definido en el presente documento.

Un grupo “heteroalicicloxi” se refiere a un grupo –O-heteroalicíclico con el heteroalicíclico, tal como se ha definido en el presente documento.

Un grupo “tiohidroxi” se refiere a un grupo –SH.

Un grupo “tioalcoxi” se refiere tanto a un grupo –S-alquilo como a un grupo -S-cicloalquilo tal como se ha definido en el presente documento.

Un grupo “tioariloxi” se refiere tanto a un grupo –S-arilo como a un grupo -S-heteroarilo, tal como se ha definido en el presente documento.

Un grupo “tioheteroariloxi” se refiere a un grupo –S-heteroarilo con heteroarilo tal como se ha definido en el presente documento.

Un grupo “tioheteroalicicloxi” se refiere a un grupo –S-heteroalicíclico con heteroalicíclico tal como se ha definido en el presente documento.

Un grupo "carbonilo" se refiere a un grupo –C(=O)-R”, en el que R’’ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) y heteroalicíclico (unido a través de un carbono del anillo), como cada uno se define en el presente documento.

Un grupo “aldehído” se refiere a un grupo carbonilo en el que R’’ es hidrógeno.

Un grupo “tiocarbonilo” se refiere a un grupo —C(=S)-R”, con R’’ tal como se ha definido en el presente documento.

Un grupo “ceto” se refiere a un grupo –CC(=O)C- en el que el carbono en uno o ambos lados del C=O puede ser alquilo, cicloalquilo, arilo o un carbono de un grupo heteroarilo o heteroalicíclico.

Un grupo “trihalometanocarbonilo” se refiere a un grupo $Z_3CC(=O)$-, siendo dicho Z un halógeno.

Un grupo “C-carboxi” se refiere a un grupo –C(=O)O-R”, con R’’ tal como se ha definido en el presente documento.

Un grupo “O-carboxi” se refiere a un grupo R”C(-O)O-, con R’’ tal como se ha definido en el presente documento.

Un grupo “ácido carboxílico” se refiere a un grupo C-carboxi en el que R’’ es hidrógeno.

Un grupo “trihalometilo” se refiere a un grupo $–CZ_3$, en el que Z es un halógeno tal como se ha definido en el presente documento.

Un grupo “trihalometanosulfonilo” se refiere a un grupo $Z_3CS(=O)_2$-, siendo Z como se ha definido anteriormente.

Un grupo “trihalometanosulfonamido” se refiere a un grupo $Z_3CS(=O)_2NR^x$-, siendo Z como se ha definido anteriormente y siendo $R^x$ H o alquilo($C_{1-6}$.

Un grupo “sulfinilo” se refiere a un grupo –S(=O)-R”, siendo R’’ alquilo($C_{1-6}$).

Un grupo “sulfonilo” se refiere a un grupo –S(=O)-R”, siendo R’’ alquilo($C_{1-6}$).

Un grupo “S-sulfonamido” se refiere a —$S(=O)_2NR^XR^Y$, siendo $R^X$ y $R^Y$ de forma independiente H o alquilo($C_{1-6}$).

Un grupo “N-sulfonamido” se refiere a un grupo R”$S(=O)_2NR_X$, siendo Rx H o alquilo($C_{1-6}$).

Un grupo “O-carbamilo” se refiere a un grupo –OC(=O)NRxRy, siendo RX y RY de forma independiente H o alquilo(C1-6).

Un grupo “N-carbamilo” se refiere a un grupo RxOC(=O)NRy, siendo RX y RY de forma independiente H o alquilo(C1-6).

Un grupo “O-tiocarbamilo” se refiere a un grupo –OC(=S)NRxRy, siendo RX y RY de forma independiente H o alquilo(C1-6).

Un grupo “N-tiocarbamilo” se refiere a un grupo RxOC(=S)NRy, siendo RX y RY de forma independiente H o alquilo(C1-6).

Un grupo “amino” se refiere a un grupo $–NH_2$.

Un grupo “C-amido” se refiere a un grupo –C(=O)NRxRy, siendo RX y RY de forma independiente H o alquilo(C1-6).

Un grupo “C-tioamido” se refiere a un grupo –C(=S)NRxRy, siendo RX y RY de forma independiente H o alquilo(C1-6).

Un grupo “N-amido” se refiere a un grupo RxC(=O)NRy-, siendo RX y RY de forma independiente H o alquilo(C1-6).

Un grupo “ureido” se refiere a un grupo –NRxC(=O)NRyRy2, siendo RX, RY y Ry2 de forma independiente H o alquilo(C1-6).

Un grupo “guanidino” se refiere a un grupo –RxNC(=N)NRyRy2, siendo RX, RY y Ry2 de forma independiente H o alquilo(C1-6).

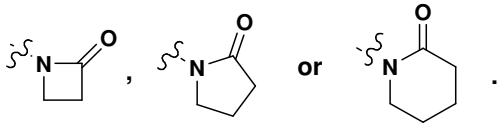
Un grupo “amidino” se refiere a un grupo RxRyNC(=N)-, siendo RX y RY de forma independiente H o alquilo(C1-6).

Un grupo “ciano” se refiere a un grupo –CN.

Un grupo “sililo” se refiere a un grupo –Si(R”)3, siendo R’’ alquilo(C1-6) o fenilo.

Un grupo “fosforilo” se refiere a P(=O)(ORx)2, siendo R’’ alquilo(C1-6).

Un grupo “hidrazino” se refiere a un grupo –NRxNRyRy2, siendo RX, RY y Ry2 de forma independiente H o alquilo(C1-6).

Un grupo “N-lactama cíclico de anillo de 4, 5 o 6 miembros” se refiere a 


Un grupo “espiro” es un grupo orgánico bicíclico con anillos conectados a través de solo un átomo. Los anillos pueden ser de naturaleza distinta o idéntica. El átomo de conexión también se denomina el átomo espiro, más a menudo un carbono cuaternario ("carbono espiro”).

Un grupo "oxoespiro" u "oxaespiro" es un grupo espiro que tiene un oxígeno contenido dentro de la estructura de anillo bicíclico. Un grupo "dioxoespiro" "dioxaespiro" tiene dos átomos de oxígeno dentro de la estructura de anillo bicíclico.

Cualesquiera dos grupos R adyacentes pueden combinarse para formar un anillo adicional arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocíclico condensado con el anillo que inicialmente porta dichos grupos R.

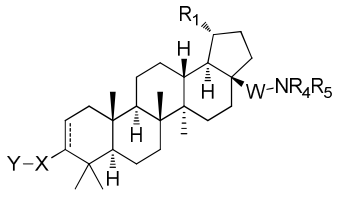
En la técnica se sabe que los átomos de nitrógeno en los sistemas heteroarilo pueden estar “participando en un doble enlace en el anillo heteroarilo” y esto se refiere a la forma de los dobles enlaces en las dos estructuras tautoméricas que comprenden grupos heteroarilo de anillo de cinco miembros. Esto dicta si el nitrógeno puede sustituirse tal como conocen bien los químicos en la técnica. La divulgación y las reivindicaciones de la presente divulgación se basan en los principios generales conocidos de los enlaces químicos. Se entiende que las reivindicaciones no abarcan estructuras conocidas por ser inestables o que no pueden existir basándose en la literatura.

Las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos divulgados en el presente documento están dentro del alcance de la invención. La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones se pretende que incluya sales de adición de bases no tóxicas. Sales adecuadas incluyen las derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos tales como, sin limitaciones, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido sulfínico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido sórbico, ácido aconítico, ácido salicílico, ácido ftálico y similares. La expresión “sal farmacéuticamente aceptable”, tal como se usa en el presente documento, también se pretende incluir sales de grupos

ácidos tales como carboxilato, con contraiones tales como amonio, sales de metales alcalinos, particularmente sodio o potasio, sales de metales alcalinotérreos, particularmente calcio o magnesio y sales con bases orgánicas adecuadas tales como alquilaminas inferiores (metilamina, etilamina, ciclohexilamina y similares) o con alquilaminas inferiores sustituidas (p. ej., alquilaminas sustituidas con hidroxilo tales como dietanolamina, trietanolamina o tris(hidroximetil)aminometano, o con bases tales como piperidina o morfolina.

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de la invención también incluyen “profármacos”. El término “profármaco”, como se usa en el presente documento, comprende tanto el término “ésteres de profármaco” como el término “éteres de profármaco”.

Como se ha indicado anteriormente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I, que incluye sus sales farmacéuticamente aceptables del mismo:



Fórmula I ;

en las que $R_1$ es isopropenilo o isopropilo;

X se selecciona del grupo de anillo de cicloalquilo C4-8, cicloalquenilo C4-8, espirocicloalquilo C4-9, espirocicloalquenilo C4-9l, oxacicloalquilo C4-8, dioxacicloalquilo C4-8, oxacicloalquenilo C6-8, dioxacicloalquenilo C6-8, ciclodialquenilo C6, oxaciclodialquenilo C6, C6-9 oxaespirocicloalquilo y oxaespirocicloalquenilo C6-9,

en la que X está sustituido con A, en la que A es haloalquilo $C_{1-6;}$

Y se selecciona del grupo de $–COOR_2$, $-C(O)NR_2SO_2R_3$, $C(O)NHSO_2NR_2R_2$, $-NR_2SO_2R_2$, $-SO_2NR_2R_2$, cicloalquilo C3-6-COOR2, alquenilo C2-6-COOR2, -alquinilo C2-6-COOR2, -alquilo C1-6-COOR2, alquilo C1-6 sustituido con alquilo, $-CF_2-COOR_2$, $-NHC(O)(CH_2)_n-COOR_2$, $-SO_2NR_2C(O)R_2$, -tetrazol y -CONHOH,

en la que n = 1-6;

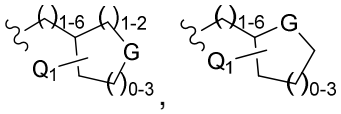
$R_2$ es -H, -alquilo C1-6, -alquilo C1-6 alquilo sustituido o -alquilo C1-6 arilo sustituido;

W está ausente o es $-CH_2$ o -CO

R3 es H-H, -alquilo C1-6, -alquilo C1-6 alquilo sustituido o -alquilo C1-6 arilo sustituido;

R4 se selecciona del grupo de H, -alquilo C1-6, -cicloalquilo C3-6, -alquilo C1-6 cicloalquilo -alquilo C1-6 sustituido con C1-6, -alquilo C1-6-Q1, -

alquilo C1-6-cicloalquilo C3-6-Q1, arilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, -$SO_2R_7$, -$SO_2NR_2R_2$ y




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

en la que Q1 se selecciona del grupo de alquilo C1-6, - fluoroalquilo C1-6, heteroarilo, heteroarilo sustituido, halógeno, -$CF_3$, -$OR_2$, -$COOR_2$, -$NR_8R_9$, -$CONR_8R_9$ y -$SO_2R_7$;

$R_5$se selecciona del grupo de -H, -alquilo C1-6, -cicloalquilo C3-6, -alquilo C1-6 sustituido con alquilo, -alquilo-$NR_8R_9$, -$COR_3$, -$SO_2R_7$ y -$SO_2NR_2R_2$;

con la condición de que $R_4$ o $R_5$ no pueden ser -$COR_6$ cuando W es -CO;

con la condición adicional de que solo uno de R4 o R5 se pueden seleccionar del grupo de --$COR_6$, -$COCOR_6$,-$SO_2R_7$ y -$SO_2NR_2R_2$;

o cuando W es ausente o es -CH2, R4 y R5 pueden tomarse juntos con el N adyacente para formar



;

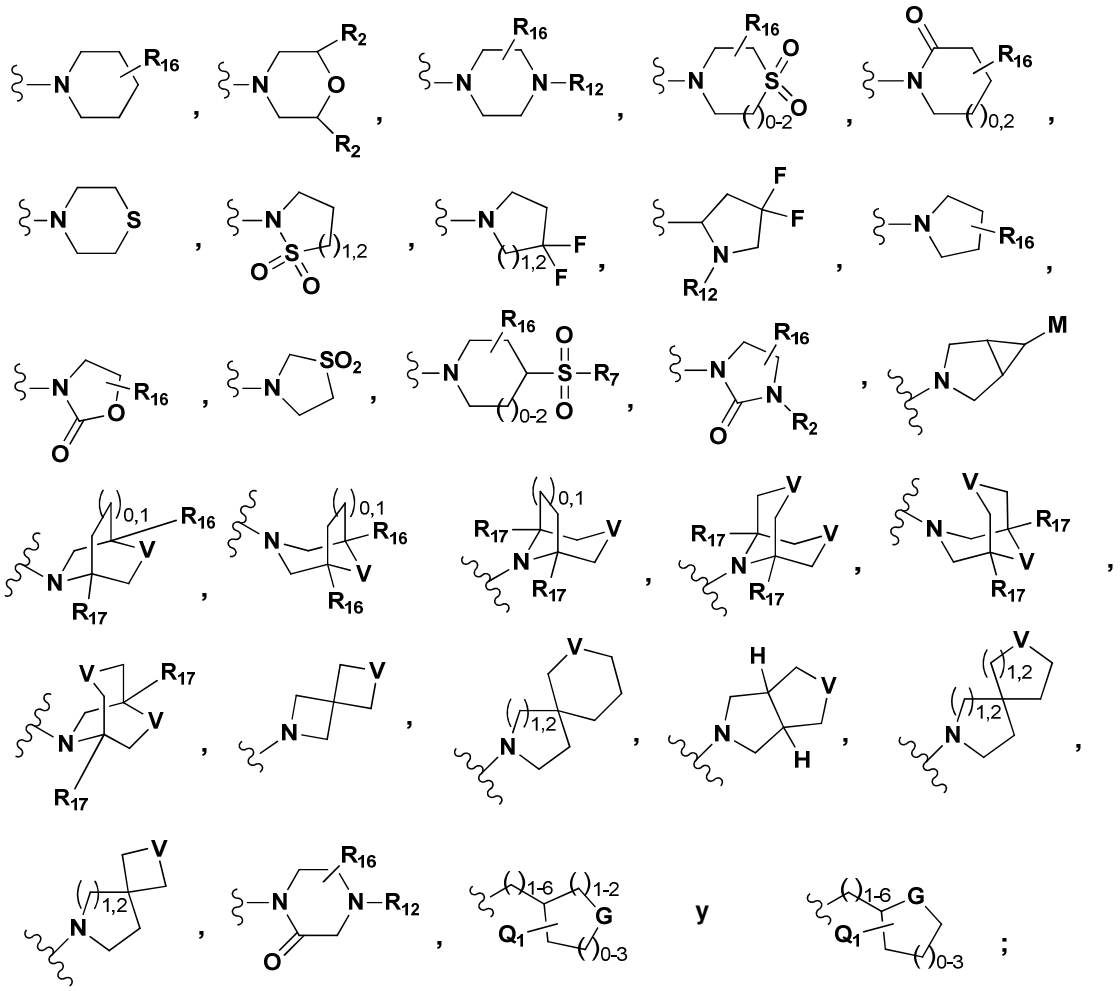
R6 se selecciona del grupo de H, -alquilo C1-6, -alquilo C1-6 sustituido con alquilo, -cicloalquilo C3-6, cicloalquilo C3-6 sustituido con Q2, -alquilo C1-6-Q2, -alquilo C1-6-sustituido con alquilo-Q2, cicloalquilo, -$C_{3-6}$-$Q_2$, arilo-$Q_2$, -$NR_{13}R_{14}$ y -$OR_{15}$;

en la que Q2 se selecciona del grupo de arilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, -$OR_2$, -$COOR_2$, -$NR_8R_9$, $SO_2R_7$, -$CONHSO_2R_3$ y -$CONHSO_2NR_2R_2$;

$R_7$ se selecciona del grupo de -H, alquilo C1-6, -alquilo 1-6 sustituido, cicloalquilo C36, -$CF_3$, arilo y heteroarilo;

$R_8$ y $R_9$ se seleccionan independientemente del grupo d e-H, -alquilo C1-6, -alquilo C1-6 sustituido, arilo, heteroarilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, -alquilo C1-6$Q_2$ y -$COOR_3$,

o $R_8$ y $R_9$ se toman junto con el N adyacente para formar un ciclo seleccionado del grupo de:



M se selecciona del grupo de $–R_{16}$, $-SO_2R_2$, $-SO_2NR_2R_2$, -OH y $–NR_2R_{12}$;

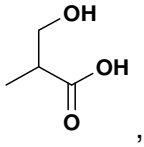
V se selecciona del grupo de $–CR_{10}R_{11}$-, $-SO_2$-, -O- y $–NR_{12}$-;

con la condición de que solo uno de$R_8$ o $R_9$puede ser $-COOR_3$;

$R_{10}$ y $R_{11}$ se seleccionan independientemente del grupo de H, -alquilo C1-6, -alquilo C1-6 sustituido y –cicloalquilo C3-6;

$R_{12}$ se selecciona del grupo de -H, -alquilo C1-6, -alquilo C1-6 sustituido con alquilo, $-CONR_2R_2$, $-SO_2R_3$, $-SO_2NR_2R_2$

$R_{13}$ y $R_{14}$ se seleccionan independientemente del grupo de -H, -alquilo C1-6, -cicloalquilo C3-6, -alquilo C1-6 sustituido, -alquilo C1-6-Q3, -alquilo C1-6-cicloalquilo C3-6-Q3, alquilo C1-6 sustituido-Q3 y



,

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

$R_{15}$ se selecciona del grupo de -alquilo C1-6, -cicloalquilo C3-6, -alquilo C1-6 sustituido, -alquilo $C_{1-6}$ -Q3, -alquilo $C_{1-6}$ cicloalquilo $C_{3-6}$ $-Q_3$ y -alquilo $C_{1-6}$ sustituido-$Q_3$;

R16 se selecciona del grupo de -H, -alquilo C1-6, -NR2R2 y –COOR2;

con la condición de que cuando V es $–NR_{12}$-; $R_{16}$ no puede ser $–NR_2R_2$; y

R17 se selecciona del grupo de -H, -alquilo $C_{1-6}$-$COOR_3$ y arilo.

Entre los compuestos más preferidos se incluyen aquellos en los que R1 es isopropenilo.

También se prefieren los compuestos en los que W está ausente.

Otros compuestos preferidos incluyen aquellos en los que X es un cicloalquenilo C4-8 y más preferiblemente, cicloalquenilo C6.

Además, se prefieren los compuestos de fórmula I en los que A es alquilo C1-C3 -halo y más preferiblemente, metil-halo y más preferiblemente, metil-fluoro.

También son preferidos los compuestos en los que A está sustituido en para en el sustituyente X.

También se prefieren los compuestos de Fórmula I en los que Y es -–COOR2 y más preferiblemente -COOH. En ciertas realizaciones, también se prefiere que Y sea -COOH y A sea metil-fluoro.

También se prefieren los compuestos de Fórmula I en la que Y está en la posición para.

Son también preferidos los compuestos de Fórmula I en la que tanto el sustituyente A como el sustituyente Y comparten el mismo punto de unión en sustituyente X; más preferiblemente, en la posición para del sustituyente X.

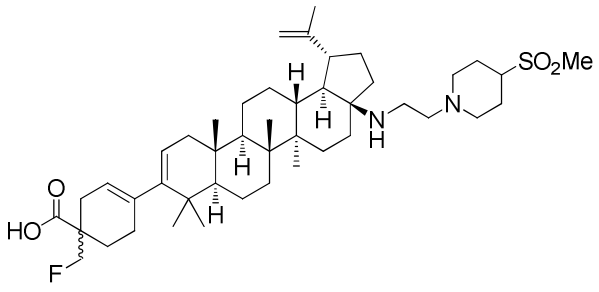
En muchas realizaciones, se prefiere también que $R_4$ sea alquilo $C_{1-6}$-$Q_1$, en el que Q1 es -$NR_8R_9$.

En algunas realizaciones, se prefiere que R4 sea –alquilo C1-6cicloalquilo-C3-6.

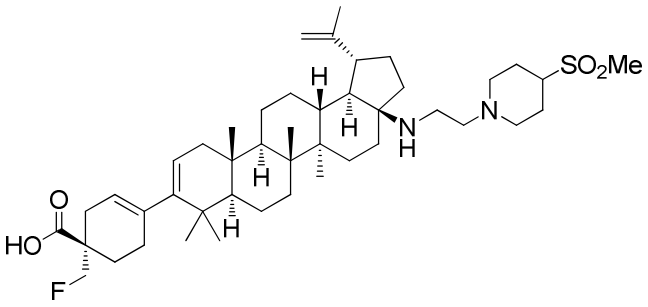
En ciertas realizaciones también se prefiere que $R_5$ sea alquilo C1-6-$NR_8R_9$.

Muchas veces se prefiere también que —$NR_8R_9$ forme la estructura de anillo como se expuso anteriormente.

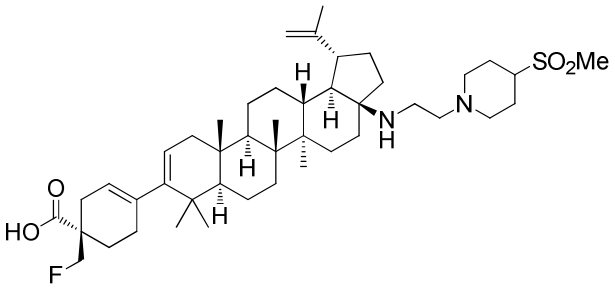
Los compuestos preferidos, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como parte de la invención incluyen los siguientes:



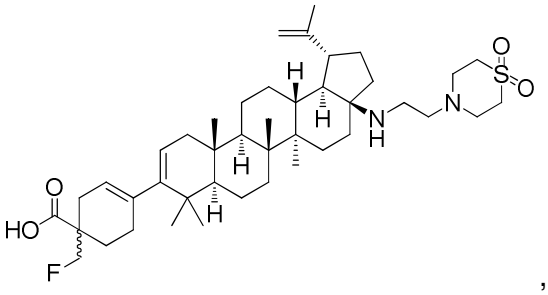

,


SO2Me
H
H
N
H
N
O
HO
F

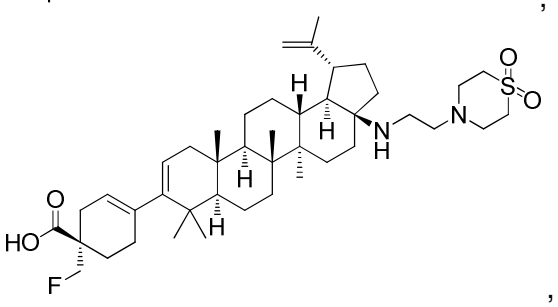
,


SO2Me
H
H
N
H
N
O
HO
F

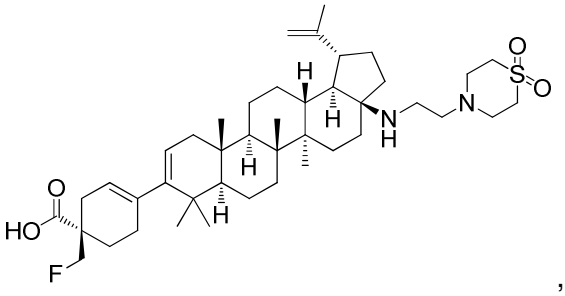
,


O
S
O
H
H
N
H
N
O
HO
F

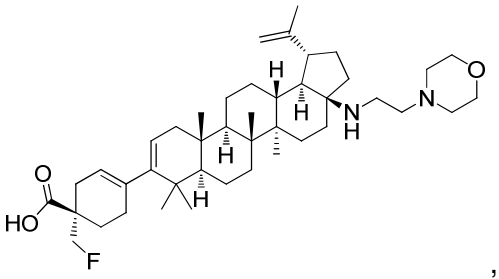
,


O
S
O
H
H
N
H
N
O
HO
F

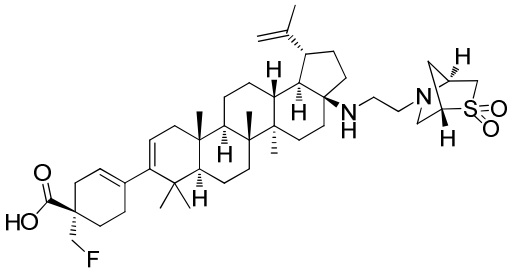
,


O
S
O
H
H
N
H
N
O
HO
F

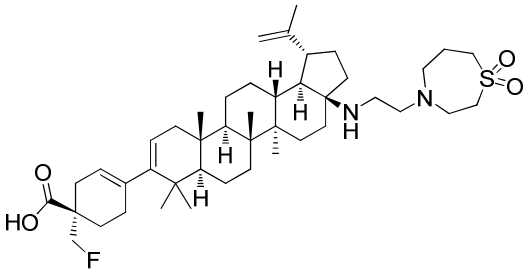
,



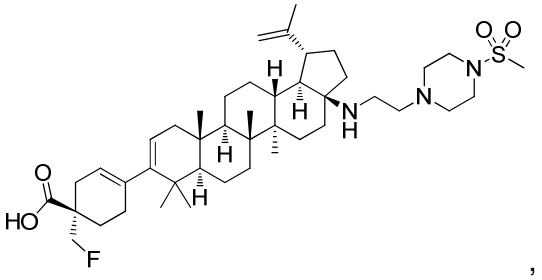
,



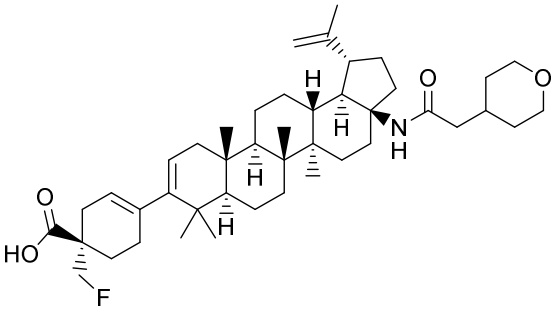
,



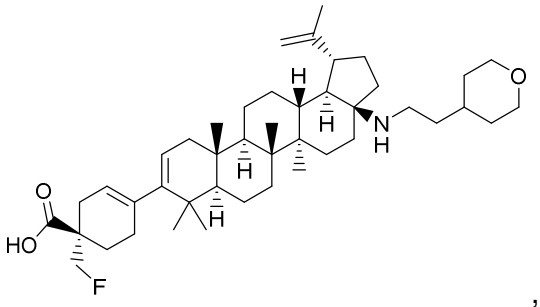
,



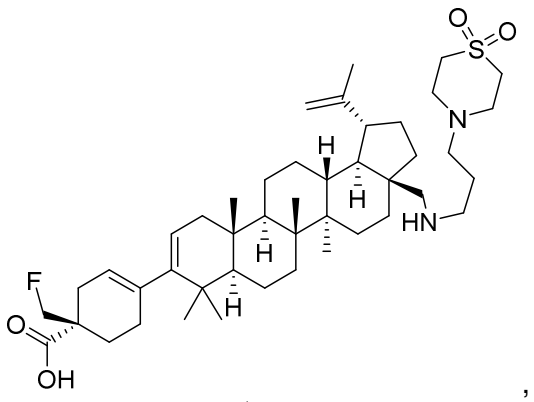
,



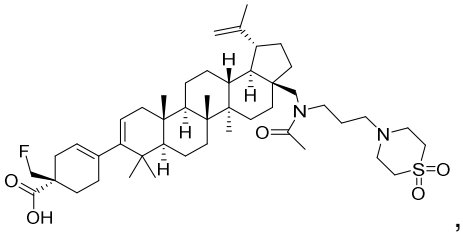
,



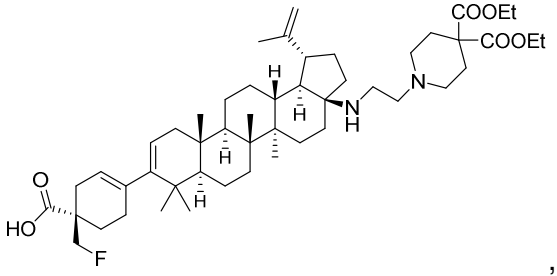
,



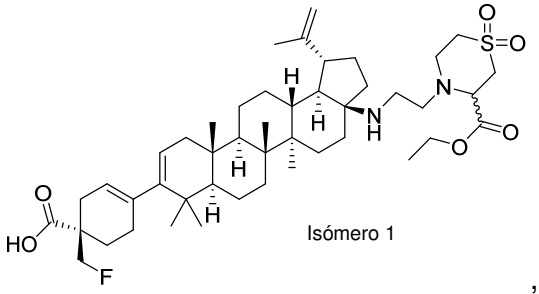
,



,

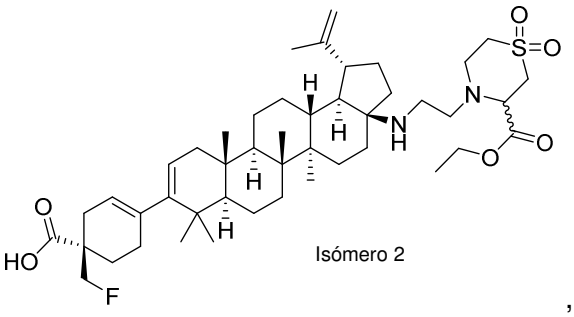


,



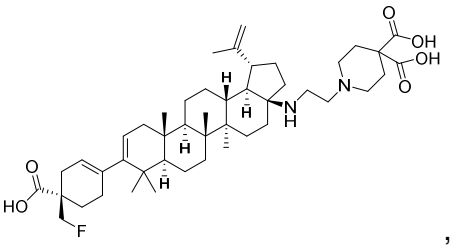
Isómero 1

,

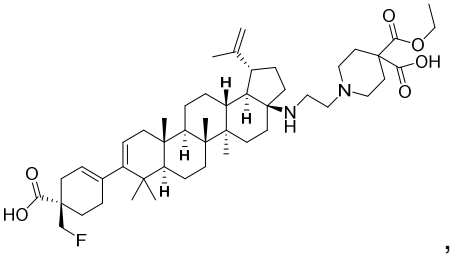


Isómero 2

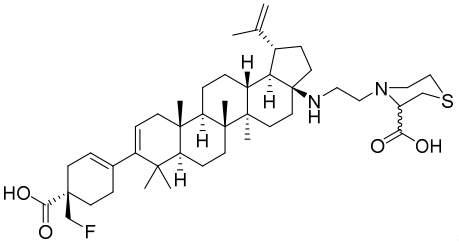
,



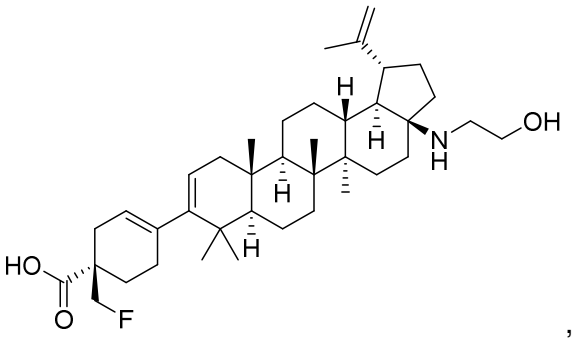
,



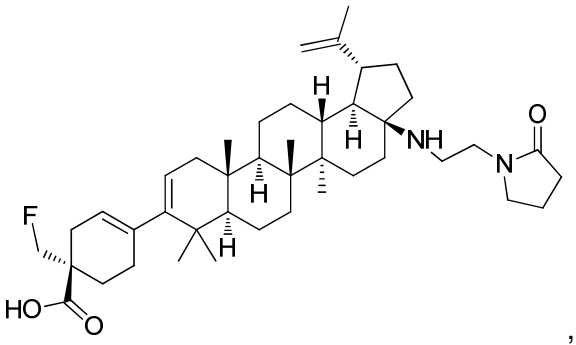
,



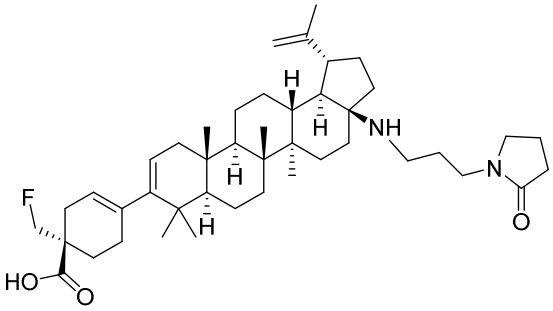
,



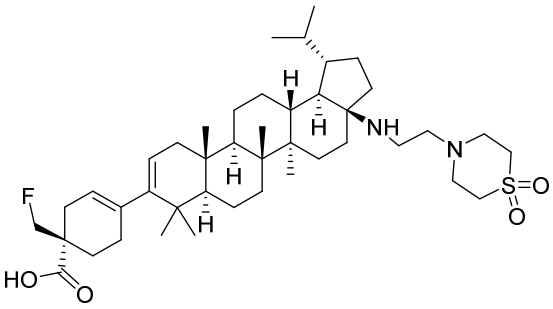
,


H
H
NH
O
N
H
F
HO
O

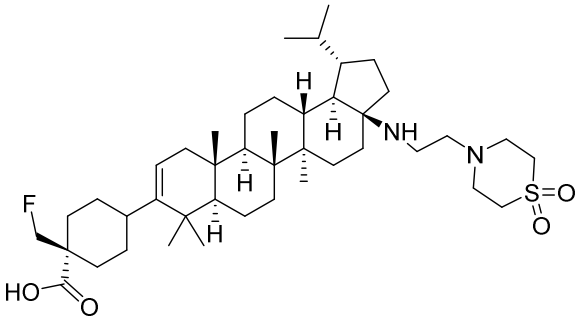
,


H
H
NH
N
H
F
HO
O
O

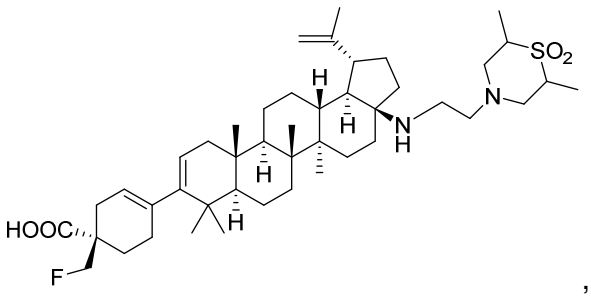
,


H
H
NH
N
S=O
O
H
F
HO
O

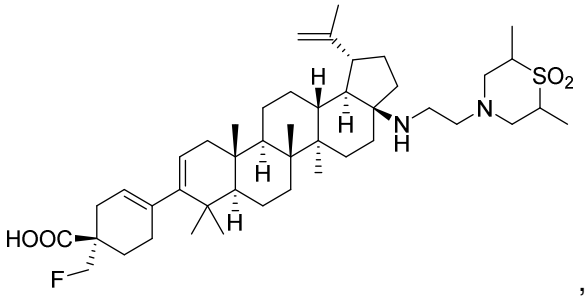
,


H
H
NH
N
S=O
O
H
F
HO
O

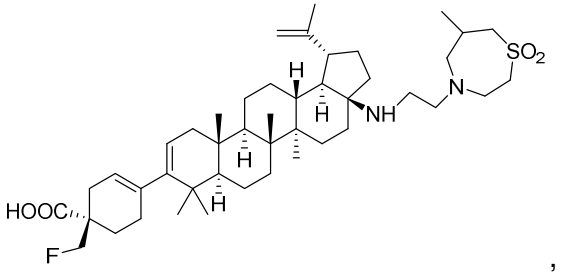
,


HOOC
F
H
H
H
H
N
H
N
SO2

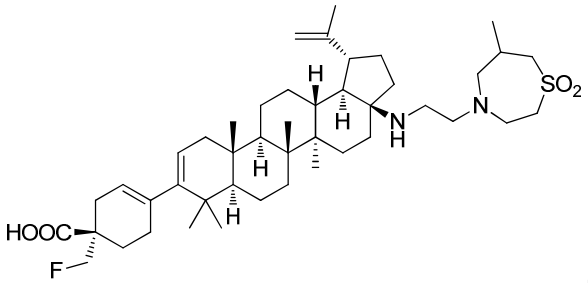
,


HOOC
F
H
H
H
H
N
H
N
SO2

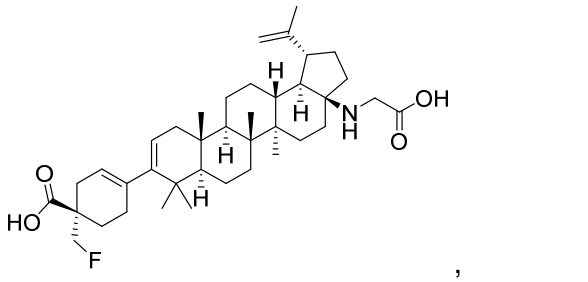
,


HOOC
F
H
H
H
H
NH
N
SO2

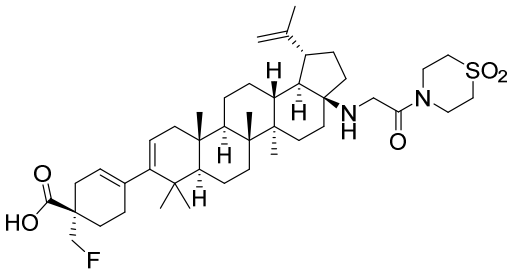
,


HOOC
F
H
H
H
H
N
H
N
SO2

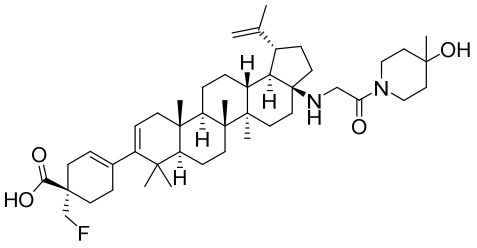
,


HO
O
F
H
H
H
H
N
H
OH
O

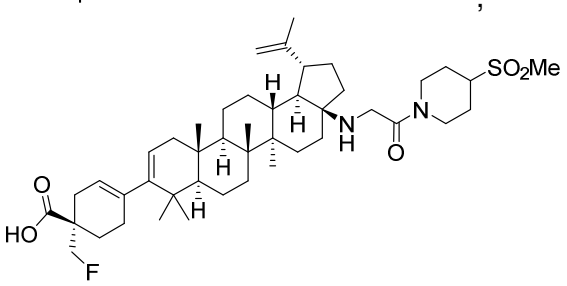
,


H
H
H
H
N
H
O
N
SO2
O
HO
O
F

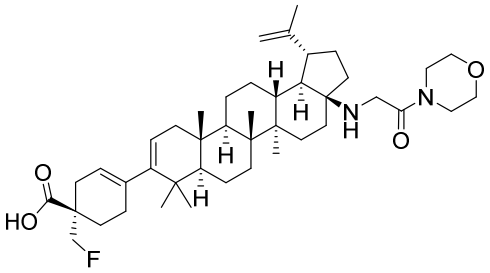
,


H
H
H
H
N
H
O
N
OH
O
HO
O
F

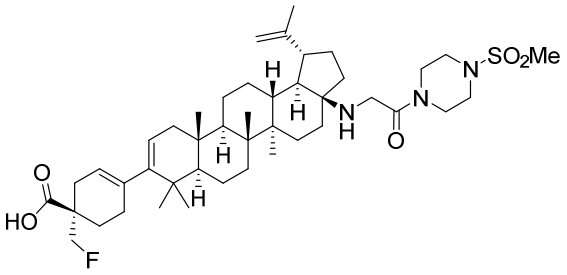
,


H
H
H
H
N
H
O
N
SO2Me
O
HO
O
F

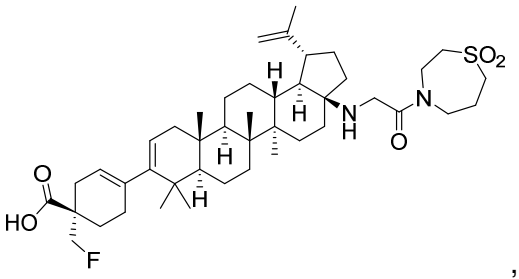
,


H
H
H
H
N
H
O
N
O
O
HO
O
F

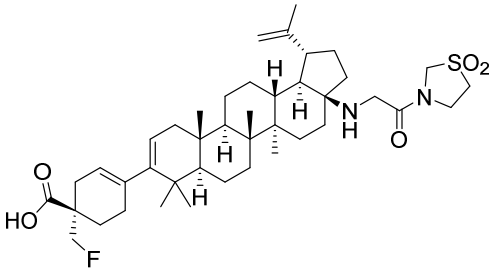
,


H
H
H
H
N
H
O
N
N
SO2Me
O
HO
O
F

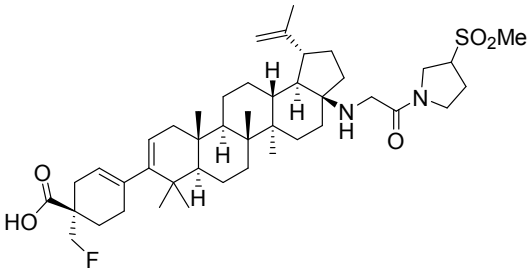
,



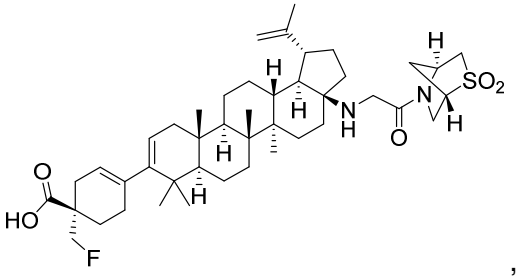
,



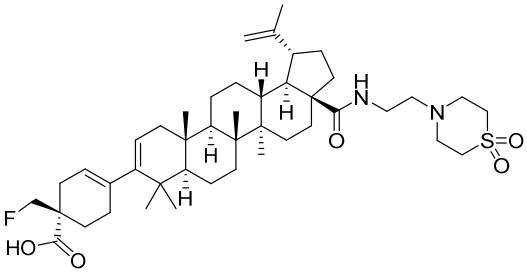
,



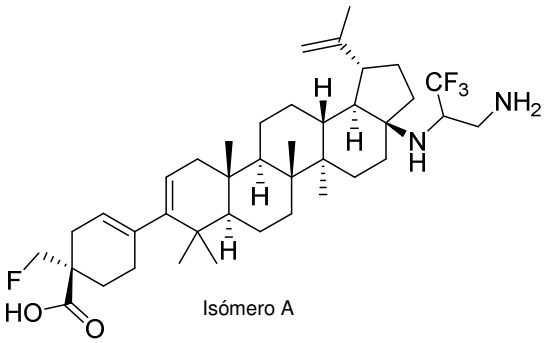
,



,

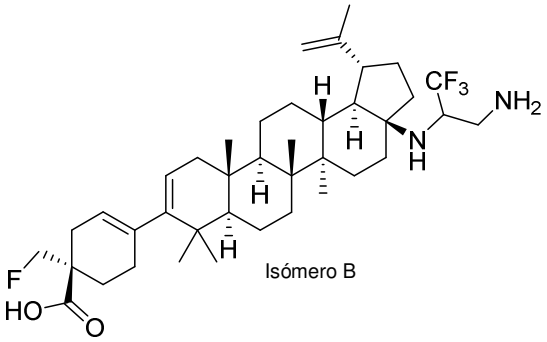


,



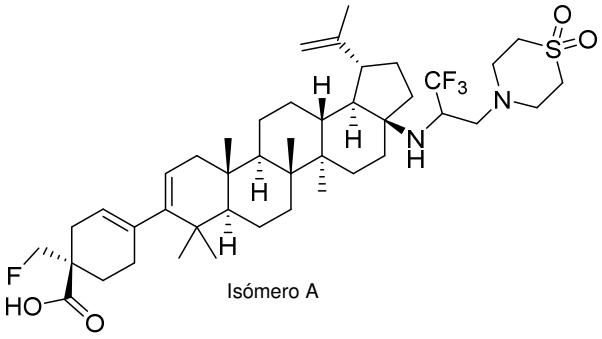
Isómero A

,



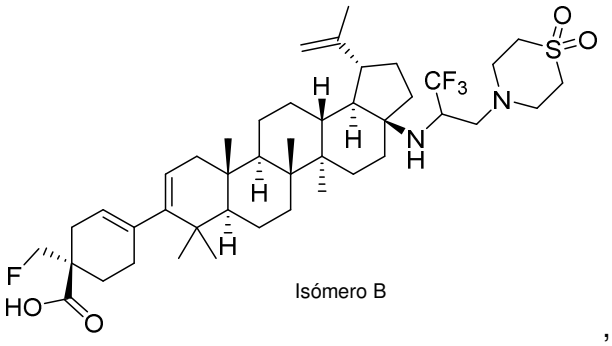
Isómero B

,



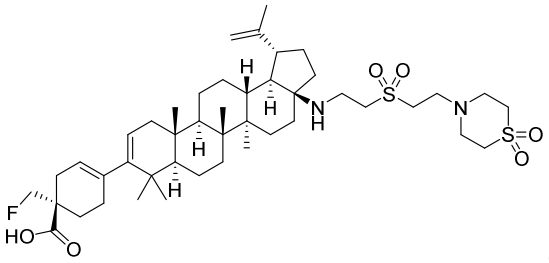
Isómero A

,

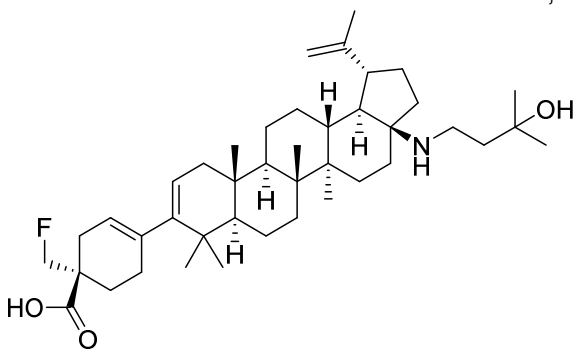


Isómero B

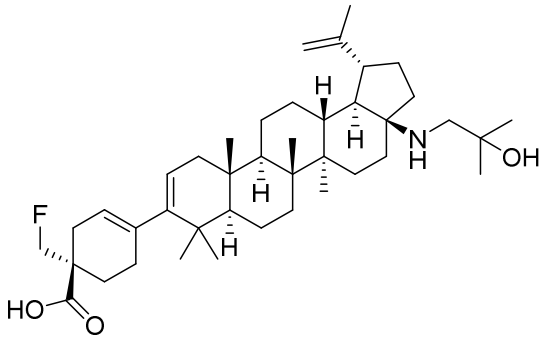
,



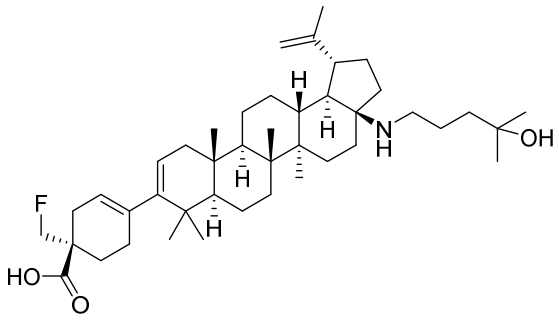
,



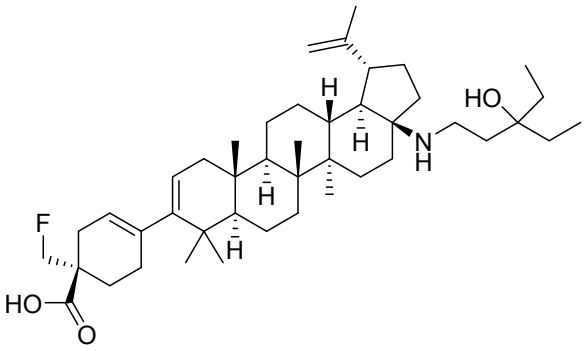
,



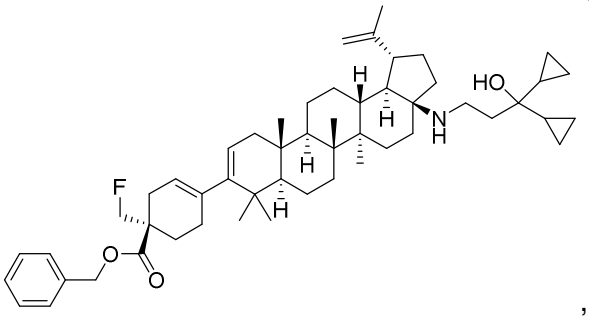
,



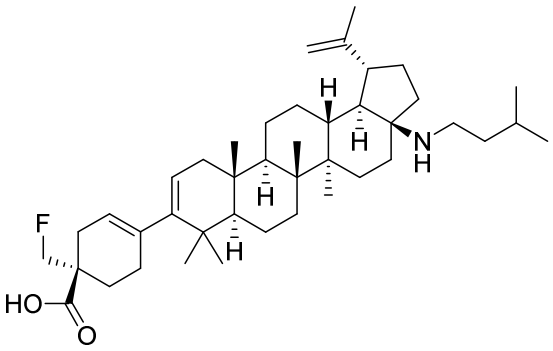
,


H
HO
H
N
H
F
H
HO
O

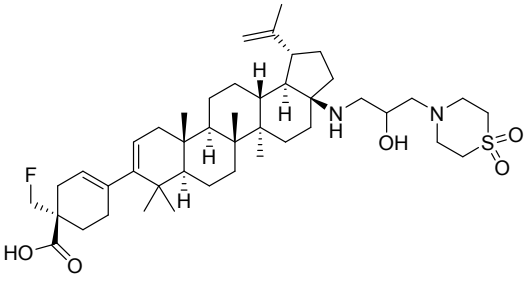
,


H
HO
H
N
H
H
F
H
O
O

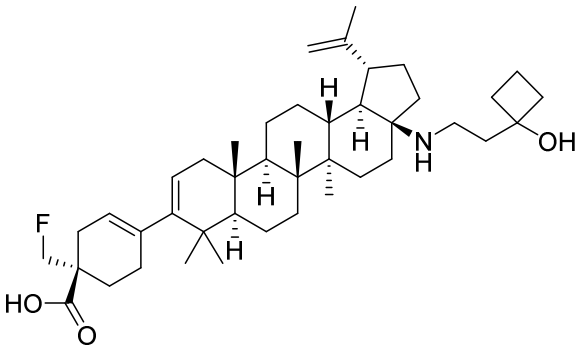
,


H
H
N
H
H
F
H
HO
O

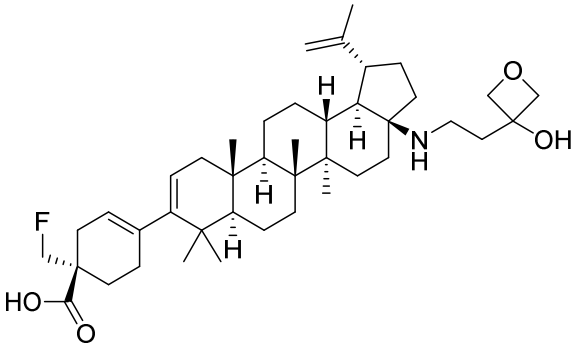
,


H
H
N
H
OH
N
S
O
O
H
F
H
HO
O

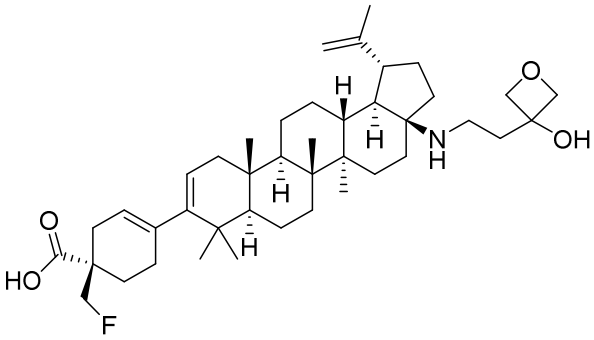
,


H
H
N
H
OH
H
H
F
HO
O

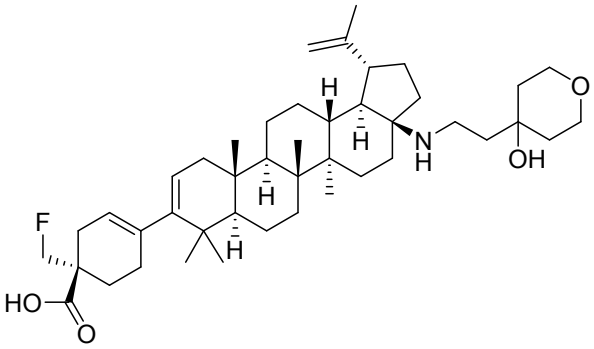
,


O
H
H
N
H
OH
H
H
F
HO
O

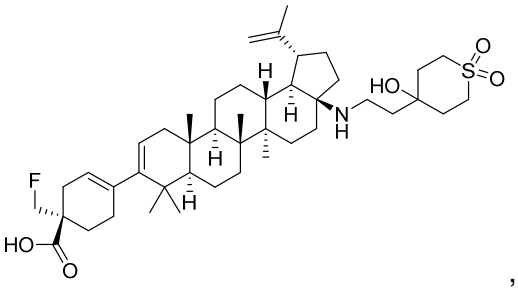
,


O
H
H
N
H
OH
H
H
O
HO
F

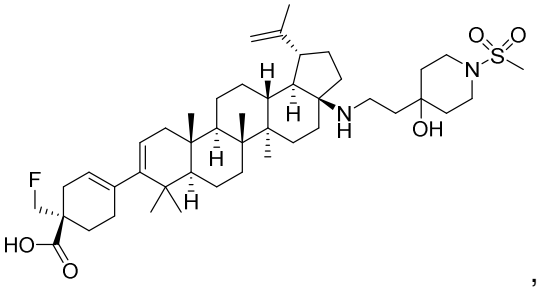
,


O
H
H
N
H
OH
H
H
F
HO
O

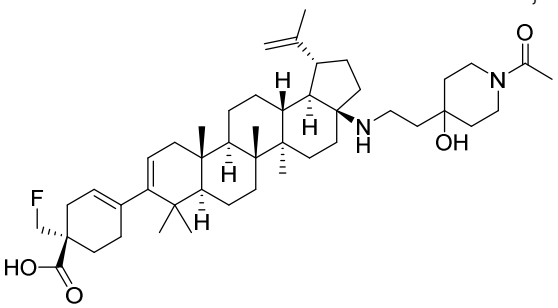
,


H
H
HO
S
O
O
N
H
H
H
F
HO
O

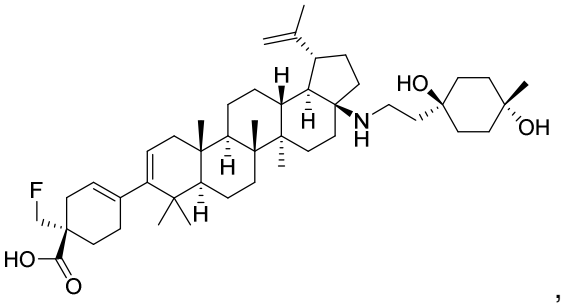
,


H
H
O
S
O
N
N
H
OH
H
H
F
HO
O

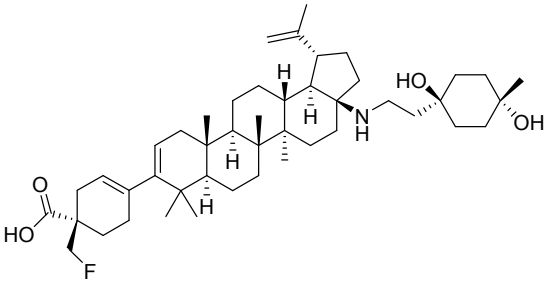
,


H
H
O
N
N
H
OH
H
H
F
HO
O

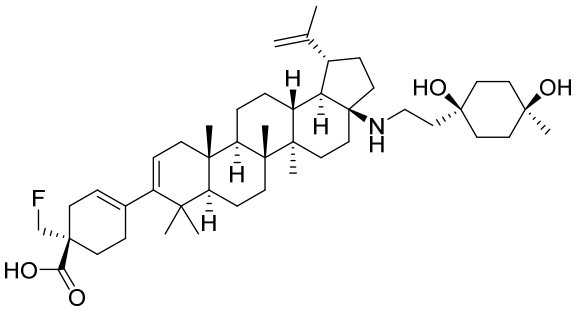
,


H
H
HO
N
H
OH
H
H
F
HO
O

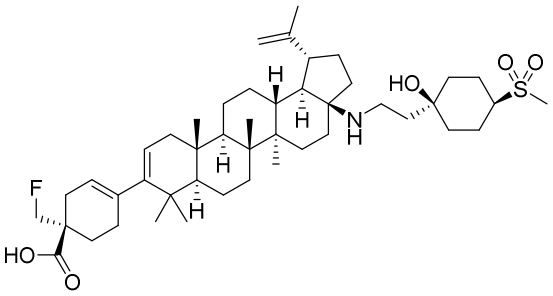
,


H
H
HO
N
H
OH
H
H
O
HO
F

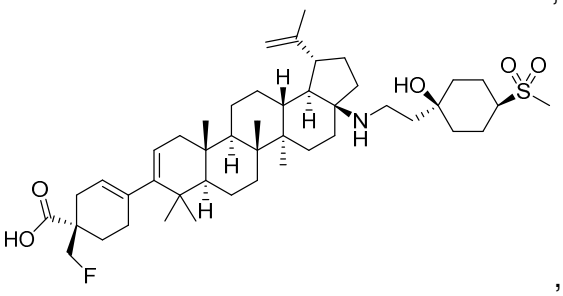
,


H
HO
OH
N
H
H
H
F
HO
O

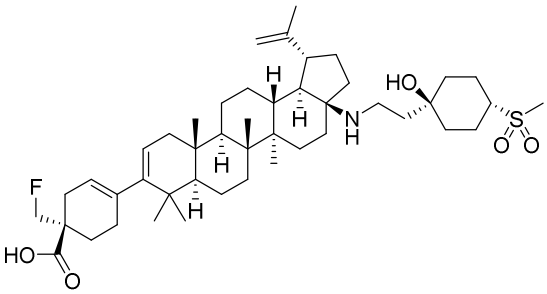
,


H
O
O
HO
S
N
H
H
H
F
HO
O

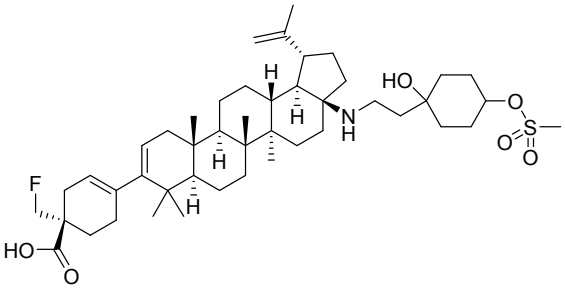
,


H
O
O
HO
S
N
H
H
H
O
HO
F

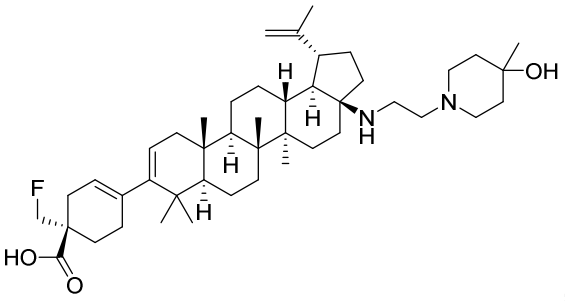
,


H
HO
S
N
H
H
H
O
O
F
HO
O

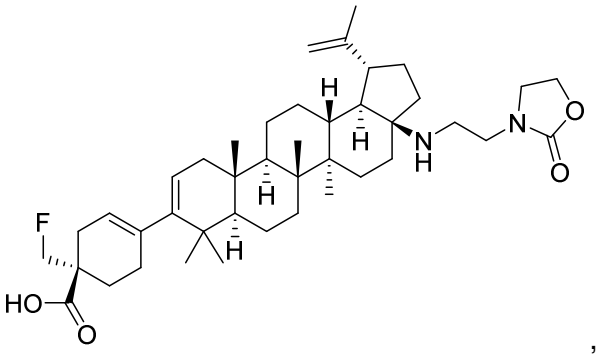
,


H
HO
O
S
N
H
H
H
O
O
F
HO
O

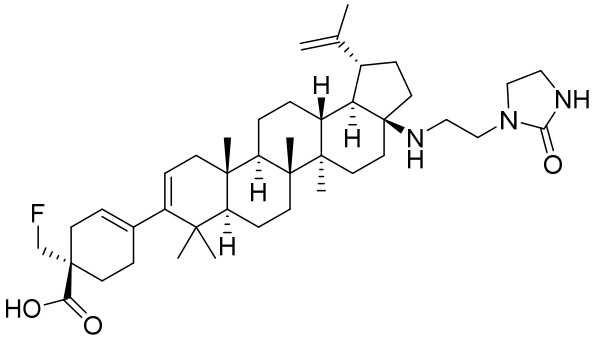
,


H
OH
N
H
N
H
H
F
HO
O

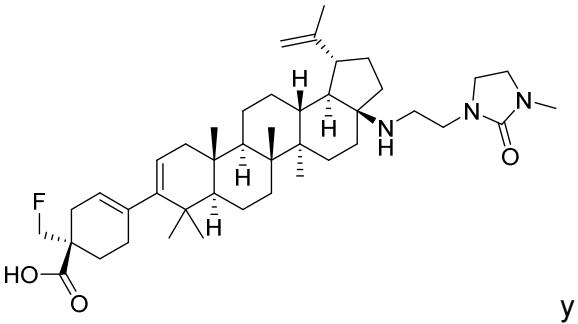
,


H
H
N
H
N
O
O
H
H
F
HO
O

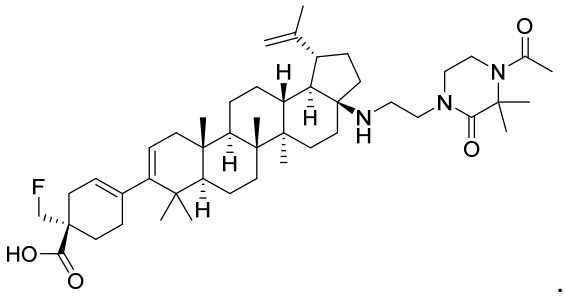
,


H
H
N
H
N
NH
O
H
H
F
HO
O

,

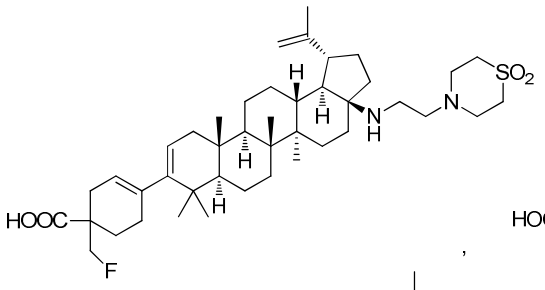

H
H
N
H
N
N
O
H
H
F
HO
O

y

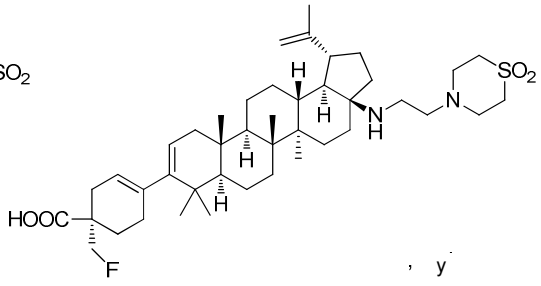


.

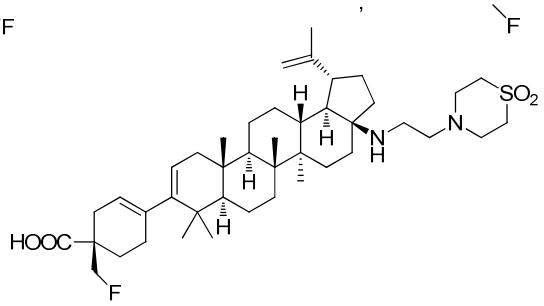
Los compuestos preferidos, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como parte de la invención también incluyen los siguientes:



,



, y



.

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

Los compuestos de la presente invención, de acuerdo con todas las diversas formas de realización descritas con anterioridad, se pueden administrar por vía oral, parenteral (incluidas inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, intramusculares, intraesternales o técnicas de infusión), mediante inhalación o por vía rectal, o, por otros medios, en formulaciones monodosis que contienen vehículos, excipientes y diluyentes no tóxicos farmacéuticamente aceptables disponibles para el experto en la técnica. También se pueden incluir uno o más adyuvantes.

Por tanto, de acuerdo con la presente invención se proporciona además un procedimiento de tratamiento y una composición farmacéutica para tratar infecciones virales tales como infección por VIH y SIDA. El tratamiento implica administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento una composición farmacéutica que contiene una cantidad antiviral eficaz de uno o más de los compuestos de Fórmula I, junto con uno o más vehículos, excipientes y diluyentes farmacéuticamente aceptables. Como se usa en el presente documento, la expresión “cantidad antiviral eficaz” significa la cantidad total de cada componente activo de la composición y el procedimiento que es suficiente para mostrar un beneficio significativo para el paciente, es decir inhibir, mejorar o curar afecciones agudas caracterizadas por la inhibición de la infección por VIH. Cuando se aplica a un ingrediente activo individual, administrado solo, el término se refiere a ese ingrediente solo. Cuando se aplican a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de los ingredientes activos que dan como resultado el efecto terapéutico, tanto si se

administran en combinación, en serie o simultáneamente. Los términos "tratar, tratando, tratamiento" como se usan en la presente invención y en las reivindicaciones quieren decir prevenir, inhibir, mejorar y/o curar enfermedades y afecciones asociadas con la infección por VIH.

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

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

Las soluciones o suspensiones inyectables se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando diluyentes o disolventes no tóxicos parenteralmente aceptables, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer o solución de cloruro sódico isotónico, o agentes de suspensión, dispersión o humidificación adecuados, tales como aceites blandos, fijos, incluidos mono o diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluido el ácido oleico.

Los compuestos expuestos en el presente documento se pueden administrar por vía oral a seres humanos en un intervalo de dosificación de aproximadamente 1 a 100 mg/kg de peso corporal en dosis divididas, normalmente durante un periodo amplio, tal como días, semanas, meses o, incluso, años. Un intervalo de dosificación preferido es de aproximadamente 1 a a10 mg/kg de peso corporal oralmente en dosis divididas. Otro intervalo de dosificación preferido es de aproximadamente 1 a 20 mg/kg de peso corporal en dosis divididas. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis y la frecuencia de las dosis específicos para cualquier paciente particular puede variar y dependerá de varios factores que incluyen la actividad del compuesto específico que se emplee, la estabilidad metabólica y duración de la acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y el huésped que se somete a tratamiento.

También se contemplan en el presente documento combinaciones de los compuestos de Fórmula I expuestos en el presente documento, junto con uno o más agentes distintos útiles en el tratamiento del SIDA. Por ejemplo, los

compuestos de esta divulgación pueden administrarse de forma eficaz ya sea a periodos de preexposición y/o postexposición, en combinación con cantidades eficaces de antivirales para el SIDA, inmunomoduladores, antiinfecciosos o vacunas, tales como los que se indican en la siguiente tabla no limitante:

ANTIVIRALES

| *Nombre del fármaco* | *Fabricante* | *Indicación* |
|---|---|---|
| 097 | Hoechst/Bayer | Infección por VIH SIDA, CRS (inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa RT) no nucleosídico) |
| Amprenavir 141 W94 GW 141 | Glaxo Wellcome | Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la proteasa) |
| Abacavir (1592U89) GW 1592 | Glaxo Wellcome | Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la RT) |

| | | |
|---|---|---|
| Acemanano | Carrington Labs (Irving, TX) | CRS |
| Aciclovir | Burroughs Wellcome | Infección por VIH, SIDA, CRS |
| AD-439 | Tanox Biosystems | Infección por VIH, SIDA, CRS |
| AD-519 | Tanox Biosystems | Infección por VIH, SIDA, CRS |
| Adefovir dipivoxilo | Gilead Science | Infección por VIH |
| AL-721 | Ethigen (Los Angeles, CA) | ARC, PGL Positivo para el VIH, SIDA |
| Interferón alfa | Glaxo Wellcome | Sarcoma de Kaposi |
| , VIH en combinación con retrovir | | |
| Ansamicina LM 427 | Adria Laboratories (Dublín, OH) Erbamont | CRS |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | (Stamford, CT) | |
| | Anticuerpo que neutraliza el pH Conceptos | Advanced Biotherapy | SIDA, CRS |
| | Interferón alfa aberrante lábil | (Rockville, MD) | |
| | Interferón | | |
| | AR177 | Aronex Pharm | Infección por VIH, SIDA, CRS |
| | Beta-fluoro-ddA | Nat'l Cancer Institute | Enfermedades asociadas con SIDA |
| | BMS-234475 (CGP-61755) | Bristol-Myers Squibb/ Novartis | Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la proteasa) |
| | CI-1012 | Warner-Lambert | Infección por VIH-1 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Cidofovir | Gilead Science | Retinitis por CMV, herpes, papilomavirus |
| | Sulfato de curdlano | | AJI Pharma USA |
| 5 | | Infección por VIH | |
| | Citomegalovirus Inmunoglobina | MedImmune | Retinitis por CMV |
| 10 | Citovene | Syntex | Amenaza para la vista |
| | Ganciclovir | | CMV<br>Retinitis periférica por CMV retinitis |
| 15 | | | |
| | Darunavir | Tibotec- J & J | Infección por VIH, SIDA, |
| | CRS | | (inhibidor de la proteasa) |
| 20 | Delaviridina | Pharmacia-Upjohn | Infección por VIH, |
| 25 | | | SIDA, CRS |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | (inhibidor de la RT) |
| | Sulfato de dextrano | | Ueno Fine Chem. |
| 5 | | SIDA, CRS, VIH Ind. Ltd. (Osaka, Japón) | positive asintomático |
| | ddC Didesoxicitidina | Hoffman-La Roche | Infección por VIH, SIDA, CRS |
| 10 | | | |
| | ddI Didesoxiinosina | Bristol-Myers Squibb | Infección por VIH, SIDA, CRS, combinación |
| 15 | | | |
| | | | con AZT/d4T |
| | DMP-450 | AVID | Infección por VIH, |
| 20 | | (Camden, NJ) | SIDA, CRS (inhibidor de la proteasa) |

| | | |
|---|---|---|
| Efavirenz (DMP 266, SUSTIVA®) (-)6-cloro-4-(S)-ciclopropiletinil-de la RT) | Bristol Myers Squibb | Infección por VIH, SIDA, CRS |
| 4(S)-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, STOCRINE | | inhibidor no nucleosídico |
| EL10 | Elan Corp, PLC (Gainesville, GA) | Infección por VIH |
| Etravirina | Tibotec/ J & J | Infección por VIH, SIDA, CRS |
| | | (inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa) |
| | | no nucleosídico) |
| Famciclovir | Smith Kline | herpes zoster, herpes simple |

| | | |
|---|---|---|
| GS 840 | Gilead | Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la transcriptasa inversa) no nucleosídico) |
| HBY097 | Hoechst Marion Roussel | Infección por VIH SIDA, CRS (inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa) no nucleosídico) |
| Hipericina | VIMRx Pharm. | Infección por VIH, SIDA, CRS |
| humana recombinante Interferón Beta | Triton Biosciences SIDA, sarcoma de Kapos (Almeda, CA), CRS | |
| Interferón alfa-n3 | Interferon Sciences | SIDA, CRS |

| | | |
|---|---|---|
| Indinavir | Merck | Infección por VIH, SIDA, CRS, asintomático positivo para VIH, también en combinación con AZT/ddI/ddC |
| ISIS 2922 | ISIS Pharmaceuticals | Retinitis por CMV |
| KNI-272 | Nat'l Cancer Institute | Enfermedades asociadas con SIDA |
| Lamivudina, 3TC | Glaxo Wellcome | Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la transcriptasa inversa); también con AZT |
| Lobucavir | Bristol-Myers Squibb | Infección por CMV |
| Nelfinavir | Agouron Pharmaceuticals | Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la proteasa) |

| | | |
|---|---|---|
| Nevirapina | Boeheringer Ingleheim | Infección por VIH SIDA, CRS (inhibidor de la RT) |
| Novapren | Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH) | Inhibidor del VIH |
| Péptido T Octapéptido Secuencia | Peninsula Labs (Belmont, CA) | SIDA |
| trisódico Fosfomoformiato | Astra Pharm. Products, Inc. | Retinitis por CMV, VIH infección, otras infecciones por CMV Infección |
| PNU-140690 | Pharmacia Upjohn | Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la proteasa) |
| Probucol | Vyrex | Infección por VIH, SIDA |
| RBC-CD4 | Sheffield Med. Tech (Houston, TX) | Infección por VIH, SIDA, CRS |

| | | |
|---|---|---|
| Ritonavir | Abbott | Infección por VIH SIDA, CRS (inhibidor de la proteasa) |
| Saquinavir | Hoffmann-LaRoche | Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la proteasa) |
| Estavudina; d4T Didehidrodesoxi-timidina | Bristol-Myers Squibb | Infección por VIH, SIDA, CRS |
| Tipranavir | Boehringer Ingelheim | Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la proteasa) |
| Valaciclovir | Glaxo Wellcome | Infecciones por VHS genital y por CMV Infección |

| | | |
|---|---|---|
| Virazol | Viratek/ICN | VIH asintomático |
| Ribavirina | (Costa Mesa, CA) | positivo, SAL, CRS |
| VX-478 | Vertex | Infección por VIH, SIDA, CRS |
| Zalcitabina | Hoffmann-LaRoche | Infección por VIH, SIDA, CRS, con AZT |
| Zidovudina; AZT | Glaxo Wellcome | Infección por VIH, SIDA |
| en combinación con otras terapias | | CRS, sarcoma de Kaposi |
| Tenofovir disoproxilo, sal fumarato (VIREAD®) | Gilead | Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la |

transcriptasa inversa)

(inhibidor de la transcriptasa inversa)

no nucleosídico)

EMTRIVA® Gilead Infección por VIH,
(Emtricitabina) (FTC) SIDA
(inhibidor de la transcriptasa inversa)

no nucleosídico)

COMBIVIR® GSK Infección por VIH,
SIDA;
(inhibidor de la transcriptasa inversa)

no nucleosídico)

Abacavir succinato GSK Infección por VIH,

(o ZIAGEN®)

SIDA,
(inhibidor de la transcriptasa inversa)

no nucleosídico)

BMS-234475 Bristol-Myers Squibb/ Infección por VIH,
(o atazanavir) SIDA, inhibidor de la proteasa

viral

FUZEON® Roche / Trimeris Infección por VIH
(Enfuvirtida o T-20) SIDA

viral

LEXIVA® GSK/Vertex Infección por VIH
(o Fosamprenavir cálcico) SIDA, inhibidor de la proteasa

viral

Selzentry
Maraviroc; (UK 427857) Pfizer Infección por VIH
SIDA (antagonista de CCR5, en desarrollo)

| | | |
|---|---|---|
| Trizivir® | GSK | Infección por VIH<br>SIDA (combinación de tres fármacos) |
| Sch-417690 (vicriviroc) | Schering-Plough | Infección por VIH<br>SIDA (antagonista de CCR5, en desarrollo) |
| TAK-652 | Takeda | Infección por VIH<br>SIDA (antagonista de CCR5, en desarrollo) |
| GSK 873140<br>(ONO-4128) | GSK/ONO | Infección por VIH<br>SIDA (antagonista de CCR5, en desarrollo) |
| Inhibidor de la integrasa<br>MK-0518<br>Raltegravir | Merck | Infección por VIH<br>SIDA |
| TRUVADA® | Gilead | Combinación de Tenofovir Sal de diisoproxil fumarato (VIREAD®) y EMTRIVA® (Emtricitabina) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Inhibidor de la integrasa | | Gilead/Japan Tobacco Infección por VIH |
| | GS917/JTK-303 | | SIDA |
| | Elvitegravir | | en desarrollo |
| | Combinación de tres fármacos | | Gilead/Bristol-Myers Squibb |
| | ATRIPLA® | Combinación de Tenofovir Sal de diisoproxil fumarato (VIREAD®) y EMTRIVA® (Emtricitabina) y SUSTIVA® (Efavirenz) | |
| | FESTINAVIR® | Oncolys BioPharma | Infección por VIH |
| | 4'-etinil-d4T | BMS | SIDA |
| | | | en desarrollo |
| | CMX-157 | Chimerix | Infección por VIH |
| | Conjugado lipídico de nucleótido tenofovir | | SIDA |
| | GSK1349572 | GSK | Infección por VIH |
| | Inhibidor de la integrasa | | SIDA |

dolutegravir

S/GSK1265744 GSK Infección por VIH
Inhibidor de la integrasa SIDA

INMUNOMODULADORES

| Nombre del fármaco | Fabricante | Indicación |
|---|---|---|
| AS-101 | Wyeth-Ayerst | SIDA |
| Bropirimina | Pharmacia-Upjohn | SIDA en estado avanzado |
| Acemanano | Carrington Labs (Irving, TX) | Inc. SIDA, CRS |
| CL246,738 | Wyeth<br>Lederle Labs | SIDA, sarcoma de Kaposi sarcoma |
| FP-21399 | Fuki ImmunoPharm | Bloquea la fusión del VIH con las células CD4+ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Interferón gamma | Genentech | CRS, en combinación con TNF (factor de necrosis tumoral) |
| Factor estimulantede granulocitos | | Genetics Institute | SIDA |
| | | Sandoz | |
| | de granulocitos-macrófagos | | |
| | | Hoechst-Roussel | SIDA |
| Factor estimulante | | Immunex | |
| | de granulocitos-macrófagos | | |
| | | Schering-Plough | SIDA, Combinación del factor estimulante |
| | de colonias | | |
| | de granulocitos-macrófagos | | con AZT |
| | Inmunoestimulador de partículas del núcleo | Rorer | Seropositivos para VIH |
| | Inmunoestimulante | | |

| | | |
|---|---|---|
| IL-2<br>Interleucina 2 | Cetus | SIDA, en combinación con AZT |
| IL-2 | Hoffman-LaRoche | SIDA, CRS, VIH, en |
| Interleucina-2 | Immunex en combinación con AZT | |
| IL-2<br>Interleucina-2<br>(aldesleukina) | Chiron | SIDA, incremento en recuentos de células CD4 |
| Immune Globulin Intravenous<br>(humana) | Cutter Biological (Berkeley, CA) | SIDA pediátrico, en combinación con AZT |
| IMREG-1 | Imreg (New Orleans, LA) | SIDA, sarcoma de Kaposi sarcoma CRS, PGL |
| IMREG-2 | Imreg (New Orleans, LA) | SIDA, sarcoma de Kaposi sarcoma CRS, PGL |

| | | |
|---|---|---|
| Imuthiol Dietil ditiocarbamato | Merieux Institute | SIDA, CRS |
| alfa-2 | Schering Plough | Sarcoma de Kaposi |
| Interferón con AZT, | | SIDA |
| Metionina Enkephalin | TNI Pharmaceutical (Chicago, IL) | SIDA, CRS |
| MTP-PE | Ciba-Geigy Corp | Sarcoma de Kaposi |
| Muramil-tripéptido | | |
| Factor estimulante de colonias de granulocitos factor | Amgen | SIDA, en combinación con AZT |
| Respuesta inmunitaria | Corp. | Immunotherapeutic |

| | | |
|---|---|---|
| rCD4 | Genentech | SIDA, CRS |
| CD4 humano soluble recombinante | | |
| CD4 soluble humano | | |
| rCD4-IgG | | SIDA, CRS |
| híbridos | | |
| recombinante | Biogen | SIDA, CRS |
| CD4 soluble humano | | |
| Interferón | Hoffman-La Roche | Sarcoma de Kaposi |
| Alfa 2a | | SIDA, CRS, |
| | en combinación con AZT | |
| SK&F106528 | Smith Kline | Infección por VIH |
| T4 soluble | | |
| Timopentina | Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ) | Infección por VIH |
| IFactor de necrosis tumoral | | Genentech CRS, en combinación |
| Factor; TNF | | con interferón gamma |

ANTIINFECCIOSOS

| Nombre del fármaco | Fabricante | Indicación |
|---|---|---|
| Clindamicina con Primaquina | Pharmacia Upjohn | PCP |
| Fluconazol | Pfizer | meningitis criptocócica meningitis, candidiasis |
| Pastille Pastilla de nistatina | Squibb Corp | Prevención de Candidiasis oral |
| Ornidil Eflornitina | Merrell Dow | PCP |
| Pentamidina Isetionato (1M & IV) | LyphoMed (Rosemont, IL) | Tratamiento de PCP |
| Trimetoprima | | Antibacteriano |
| Trimetoprima/sulfa | | Antibacteriano |
| Piritrexima | Burroughs Wellcome | Tratamiento de PCP |

| | |
|---|---|
| Pentamidina Isetionato para inhalación | Profilaxis de PCP |
| Espiramicina | Diarrea por criptosporidia |
| Intraconazol-R51211 | Histoplasmosis; meningitis criptocócica |
| Trimetrexato | PCP |
| Daunorubicina | Sarcoma de Kaposi |
| Recombinante Humano Eritropoyetina | Anemia grave asociada con terapia con AZT |
| Hormona de crecimiento humana recombinante | Serono Emaciación, caquexia relacionada con SIDA |

| | |
|---|---|
| Fisons Corporation | |
| Rhone-Poulenc | |
| Janssen-Pharm. | Histoplasmosis; |
| Warner-Lambert | |
| NeXstar, Sequus | |
| Ortho Pharm. Corp. | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Megestrol acetato | Bristol-Myers Squibb | Bristol-Myers Squibb | Tratamiento de anorexia asociada con SIDA |
| Testosterona | Alza, Smith Kline | | Emaciación relacionada con SIDA |
| Nutrición enteral total | Norwich Eaton Pharmaceuticals | Norwich Eaton Nutrition | Diarrea y malaabsorción relacionada con SIDA |

Adicionalmente, los compuestos de la divulgación expuestos en el presente documento se pueden usar en combinación con inhibidores de la entrada del VIH. Ejemplos de dichos inhibidores de la entrada del VIH se tratan en DRUGS OF THE FUTURE 1999, 24(12), pp. 1355-1362; CELL, Vol. 9, págs. 243-246, Oct. 29, 1999; y DRUG DISCOVERY TODAY, Vol. 5, n.º 5, May 2000, pp. 183-194 and Inhibitors of the entry of HIV into host cells. Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F., Current Opinion in Drug Discovery & Development (2003), 6(4), 451-461. Específicamente, los compuestos se

pueden usar en combinación con inhibidores de la fijación, inhibidores de la fusión y antagonistas del receptor de quimiocinas en el correceptor CCR5 o CXCR4. Los inhibidores de la fijación del VIH también se exponen en los documentos US 7,354,924 and US 7.745.625.

Debe entenderse que el alcance de las combinaciones de los compuestos de la presente solicitud con antivirales para SIDA, inmunomoduladores, antiinfecciosos, inhibidores de la entrada del VIH o vacunas, no está limitado a la lista de la Tabla anterior, pero incluye, en principio, cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para el tratamiento del SIDA.

Combinaciones preferidas son tratamientos simultáneos o alternantes con un compuesto de la presente divulgación y un inhibidor de la proteasa del VIH y/o un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa del VIH. Un cuarto componente opcional en la combinación es un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa del VIH, tal como AZT, 3TC, ddC o ddI. Un inhibidor preferido de la proteasa del VIH es Reyataz® (ingrediente activo del Atazanavir). Normalmente una dosis de 300 a 600 mg se administra una vez al día. Esto puede co-administrarse con una dosis baja de ritonavir (de 50 a 500 mg). Otro inhibidor preferido de la proteasa del VIH es Kaletra®. Otro inhibidor útil de la proteasa de VIH es indinavir, que es la sal sulfato de etanolato de N-(2(R)-hidroxi-1-(S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-4-(S)-hidroxi-5-(1-(4-(3-piridil-metil)-2(S)-N'-(t-butilcarboxamido)-piperazinil))-pentaneamida y se sintetiza de acuerdo con el documento U.S. 5,413,999. Generalmente, el indinavir se

administra a una dosis de 800 mg tres veces al día. Otros inhibidores preferidos de la proteasa son nelfinavir and ritonavir. Otro inhibidor preferido de la proteasa del VIH es saquinavir, que se administra a una dosis de 600 o 1200 mg tres veces al día. Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH preferidos incluyen efavirenz. Estas combinaciones pueden tener efectos inesperados sobre la limitación de la extensión y el grado de infección del VIH. Combinaciones preferidas incluyen aquellas con los siguientes (1) indinavir con efavirenz y opcionalmente, AZT y/o 3TC y/o ddI y/o ddC; (2) indinavir y cualquiera de AZT y/o ddI y/o ddC y/o 3TC, en particular, indinavir y AZT y 3TC; (3) estavudina y 3TC y/o zidovudina; (4) sal de tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina.

En tales combinaciones el compuesto de la presente invención y los otros agentes activos pueden administrarse por separado o juntos. Además, la administración de un elemento puede ser antes, a la vez o después de la administración de los otros agentes.

QUÍMICA GENERAL (PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS)

La presente invención comprende compuestos de la Fórmula I, sus formulaciones farmacéuticas y su uso en pacientes que padecen o que son susceptibles de padecer la infección por VIH. Los compuestos de la Fórmula I también incluyen sus sales farmacéuticamente aceptables. Los procedimientos generales para la construcción de los compuestos de la Fórmula I e intermediarios útiles para su síntesis, se describen en los siguientes Esquemas (después de las Abreviaturas).

Abreviaturas:

Una o más de las siguientes abreviaturas, la mayoría de las cuales son abreviaturas convencionales bien conocidas para aquellos expertos en la técnica, pueden usarse a lo largo de la descripción de la divulgación y los ejemplos:

TA= temperatura ambiente

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

CSA = ácido canforsulfónico

LDA= diisopropilamida de litio

KHMDS = Bis(trimetilsilil)amida de potasio

SFC= cromatografía de fluidos supercrítica

Cuant.= cuantitativo

TBDMS = terc-butildimetilsilano

PTFE = politetrafluoroetileno

NMO= N-óxido de 4-metilmorfolina

THF = tetrahidrofurano

TLC= cromatografía en capa fina

DCM = diclorometano

DCE= dicloroetano

TFA = ácido trifluoroacético

CLEM = cromatografía de líquidos con espectroscopia de masas

Prep = preparativa

HPLC= cromatografía de líquidos de alto rendimiento.

DAST = trifluoruro de (dietilamino)azufre

TEA = trietilamina

DIEA = N,N-diisopropiletilamina

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

DCC = N,N'-diciclohexilcarbodiimida

DMAP = dimetilaminopiridina

TMS = trilmetilsililo

RMN= resonancia magnética nuclear

DPPA= difenilfosforil azida

AIBN = azobisisobutironitrilo

TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio

DMF = dimetilformamida

TBTU = Tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio

min =minuto(s)

h= hora(s)

sat. = saturado

TEA = trietilamina

EtOAc = acetato de etilo

TFA = ácido trifluoroacético

PCC = clorocromato de piridinio

TLC= cromatografía en capa fina

$Tf_2NPh$ = (trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida

dioxano = 1,4-dioxano

GP = grupo protector

atm = atmósfera(s)

mol= mol(es)

mmol =milimol(es)

mg = miligramo(s)

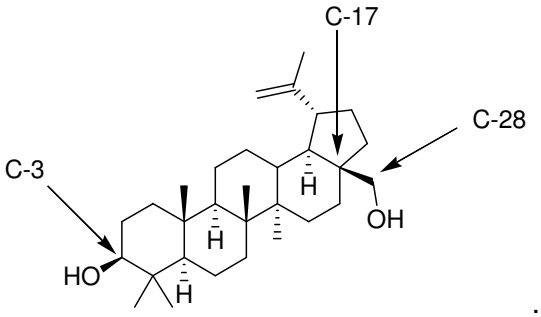
µg = microgramo(s)

l = microlitro(s)

µm= micrómetro(s)

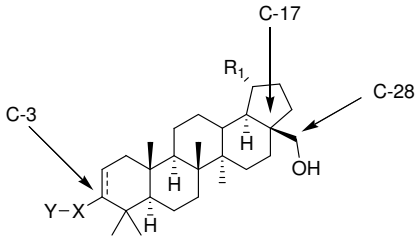
mm= milímetro(s)

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

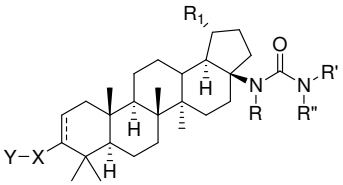



.

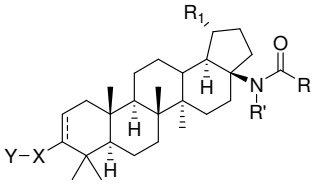
La misma numeración se mantiene cuando se refiere a la serie del compuesto en los esquemas de reacción y descripciones generales de los procedimientos.



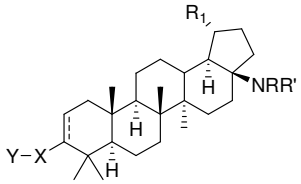

C-17 ureas



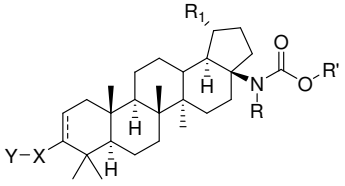

C-17 amidas



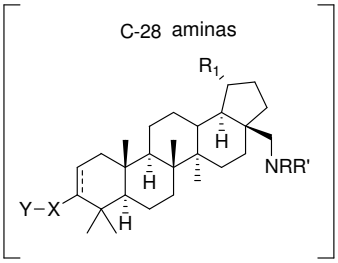

C-17 aminas




C-17 carbamatos




C-28 aminas

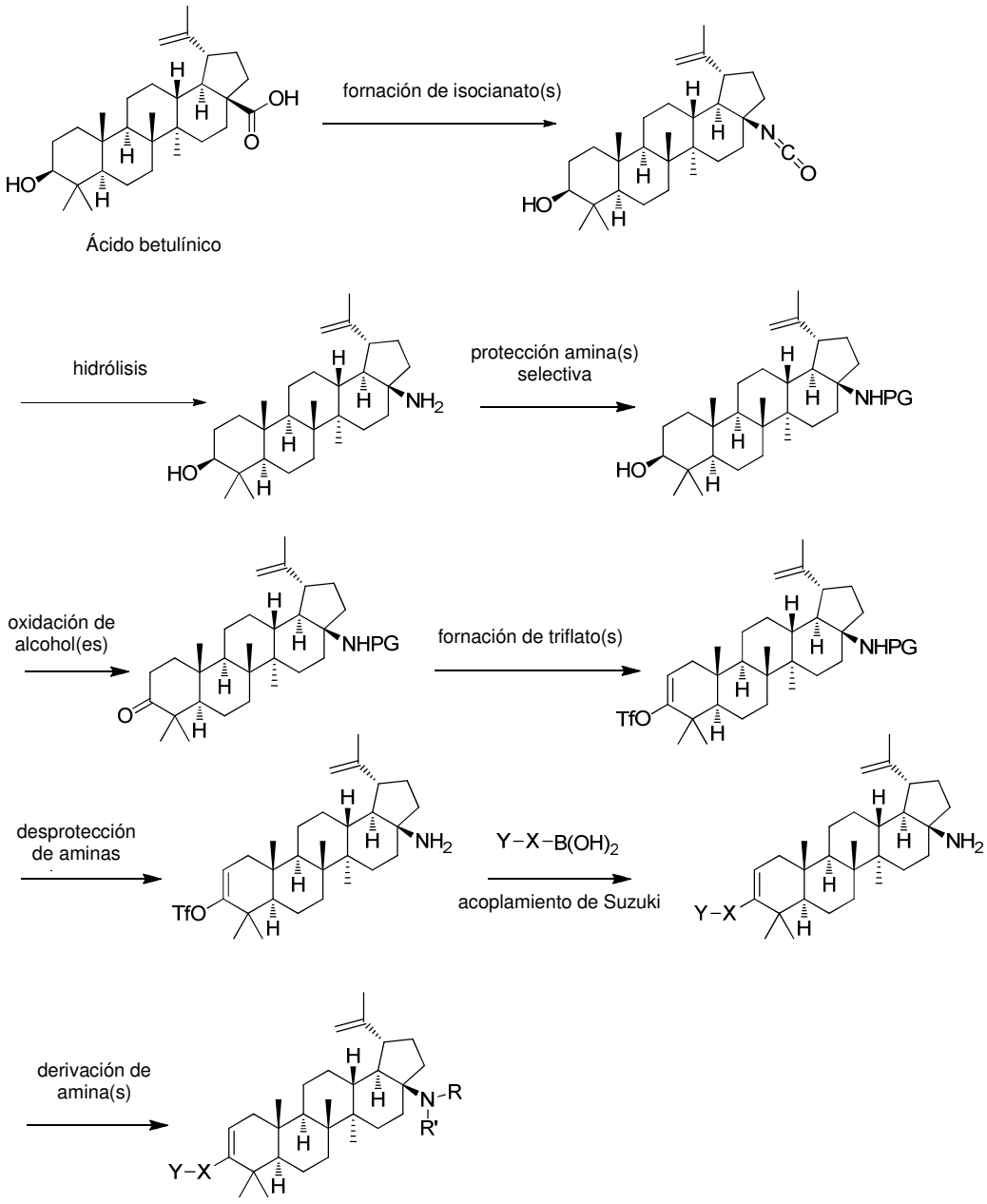


*Preparación de Compuestos de Fórmula I Esquemas de Química General:*

Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse de ácido betulínico y betulina comercialmente disponibles (Aldrich, otros) mediante la química descrita en los siguientes esquemas.

Los esquemas de reacción generales se exponen como sigue:

Esquema 1

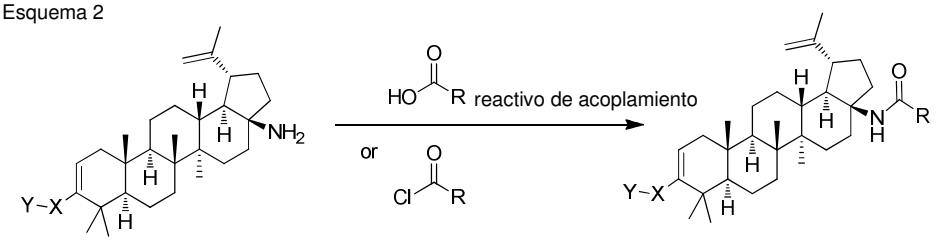



Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar a partir de ácido betulínico como se describe en el Esquema 1. La reordenación de Curtius del

ácido betulínico se puede lograr sin la protección del grupo hidroxilo C-3 para hacer el isocianato C-17 que, después de hidrólisis ácida, produce la C-17 amina. La amina C-17 se protege selectivamente con un grupo protector de amina (es decir, F-moc, Boc) para realizar a continuación la oxidación del grupo hidroxi C-3 en una cetona en condiciones estándar (es decir, PCC, reactivo de Dess-Martin, etc.). La conversión de la cetona en su triflato se puede conseguir mediante procedimientos disponibles para los expertos en la técnica. El grupo protector en el grupo amino se extrae para producir la amina no sustituida C-17. La instalación del resto de C-3 se lleva a cabo a través de acoplamiento de Suzuki del triflato con el ácido borónico correspondiente como se ha descrito anteriormente. Como alternativa, el acoplamiento del triflato con el ácido borónico correspondiente puede llevarse a cabo antes de la desprotección de la amina C-17. Una vez desprotegido, el grupo amino C-17 puede derivarse después mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, tales como alquilación, aminación reductora, acilación, etc. Varios de estos procedimientos se describen en los esquemas a continuación (Esquema 2-7). En algunos casos, se necesita una etapa adicional para desenmascarar cualquier grupo funcional que pueda funcionalizarse con un grupo protector (es decir, cuando Y es COOH, siempre está enmascarado como el correspondiente éster COOR hasta esta última etapa).

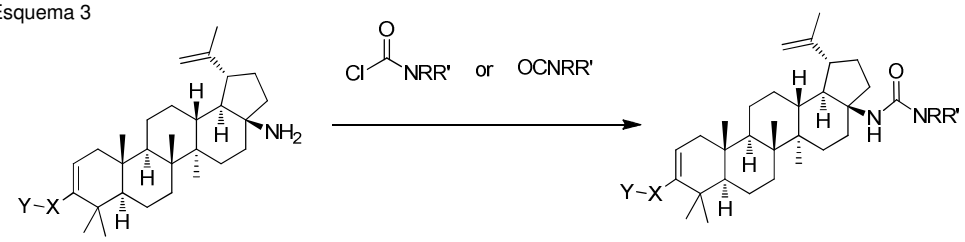
La amina primaria C-17 se puede modificar adicionalmente usando procedimientos estándar, conocidos por los expertos en la técnica. Algunos ejemplos se muestran en los siguientes esquemas.

Esquema 2



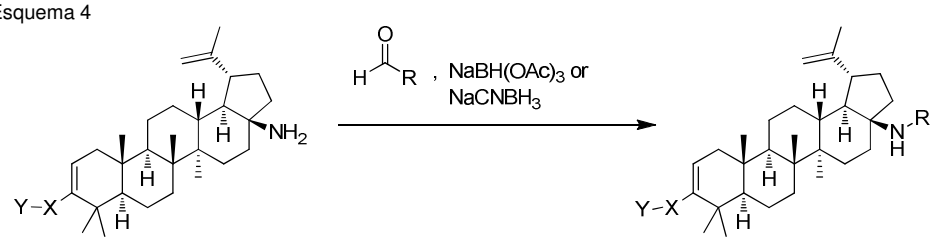

Las amidas C-17 se pueden preparar por reacción de un ácido carboxílico con la amina primaria C-17 en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado tal como HATU, DCC y otros conocidos por los expertos en la técnica, en presencia de una base tal como base de Hunig, TEA, etc., en el disolvente apropiado (DCM, THF, DMF, etc.). La hidrólisis del éster carboxílico proporciona el ácido benzoico. Como alternativa, se pueden preparar algunas amidas mediante tratamiento de la amina primaria C-17 con el reactivo de cloruro de ácido carboxílico correspondiente en lugar de un ácido. Del mismo modo, las sulfonaminas y las sulfonamidas pueden prepararse a partir de la amina primaria C-17 usando un cloruro de sulfonilo como agente de sulfonación.

Esquema 3



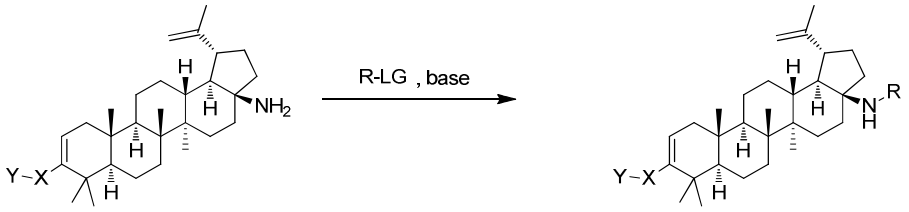

Se pueden preparar ureas C-17 haciendo reaccionar el correspondiente cloruro de carbamoílo o isocianato en presencia de una base, tal como base de Hunig, TEA, etc., en el disolvente apropiado (DCM, THF, DMF, etc.). Los carbamatos C-17 se pueden preparar de una manera similar usando un cloroformiato en lugar del cloruro de carbamoílo.

Esquema 4



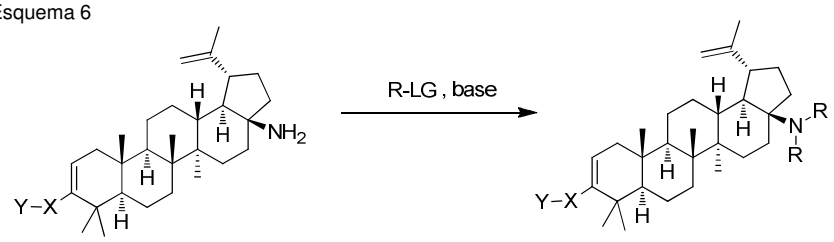

La amina primaria C-17 se puede tratar con un aldehído en condiciones de aminación reductora (por ejemplo, $NaBH(OAc)_3$ i en presencia de AcOH / NaOAc o $Ti(OPr)_4$ en un disolvente tal como THF, 1,4-dioxano, DCE o DCM) para dar aminas secundarias C-17.

Esquema 5



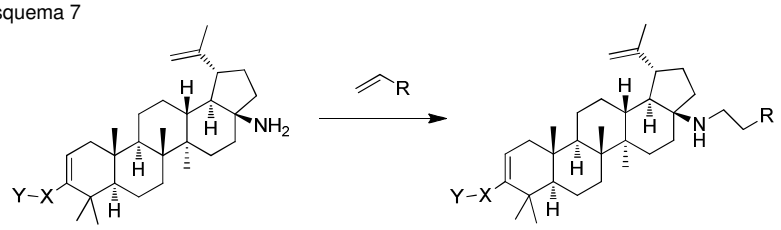

Algunas aminas C-17 se pueden preparar por alquilación de la amina primaria C-17 con un agente alquilante (R-LG), donde LG es un grupo saliente tal como, pero no limitado a, Br, Cl, I, mesilato, tosilato o triflato en presencia de una base. En algunos casos puede ser necesario calentamiento. La hidrólisis del éster carboxílico proporciona el producto ácido benzoico.

Esquema 6



En algunos casos, mediante la prolongación de los tiempos de reacción y calentando la mezcla de reacción, también se puede formar el producto alquilado.

Esquema 7




Como alternativa se pueden preparar algunas aminas C-17 mediante la adición en 1,4 a aceptores de Michael.

Los sustituyentes R, R' y R" pueden contener grupos funcionales (es decir, COOH, COOR, OH, NHR) que se pueden modificar aún más por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. La modificación puede llevarse a cabo antes o después de la desprotección final del ácido carboxílico en función de la naturaleza del grupo funcional.

Como alternativa, la amina secundaria C-17 puede modificarse adicionalmente (es decir, alquilarse, acilarse, sulfonilarse, etc.), usando algunos de los procedimientos descritos anteriormente u otros procedimientos estándar conocidos por los expertos en la materia.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran síntesis típicas de los compuestos de Fórmula I que se han descrito en general anteriormente. Estos ejemplos son

solamente ilustrativos y no se pretende que limiten la divulgación de ningún modo. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para un experto en la técnica.

Química:

Procedimientos Típicos y Caracterización de los Ejemplos Seleccionados

A menos que se indique lo contrario, los disolventes y reactivos se usaron directamente como se obtuvieron a partir de fuentes comerciales y las reacciones se realizaron en atmósfera de nitrógeno. La cromatografía ultrarrápida se realizó en gel de sílice 60 (tamaño de partícula 0, 040-0, 063; suministro EM Science). Los espectros de RMN $^1$H se registraron en Bruker DRX-500f a 500 MHz (o Bruker AV 400 MHz, Bruker DPX-300B o Varian Gemini 300 a 300 MHz como se ha indicado). Los desplazamientos químicos se informaron en ppm en la δ escala con respecto a δTMS = 0. Se usaron las siguientes referencias internas para los protones residuales en los siguientes disolventes: $CDCl_3$ ($\delta_H$ 7.26), $CD_3OD$ ($\delta_H$ 3,30), acético-d4 (ácido acético-*d4*) ($\delta_H$ 11,6, 2,07), mezcla de DMSO o DMSO-D6-$CDCl_3$ ($\delta_H$ 2,50 y 8.25) (relación 75 %:25 %), and DMSO-D6 ($\delta_H$ 2,50). Se emplearon acrónimos convencionales para describir los patrones de multiplicidad: s (singlete), a s (singlete), a s (singlete ancho), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), m (multiplete), b (ancho), app (aparente). La constante de acoplamiento (J) está en Hertzios. Todos los datos de Cromatografía Líquida (CL) se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS usando un detector SPD-10AV UV-Vis con datos

de Espectrometría de Masas (EM) determinados usando una Micromass Plataform para LC en modo de electronebulización.

Sección 1

Procedimientos de CL/EM

Procedimiento 1

Inicio % de B = 0, final % de B = gradiente 100 durante 2 min, retención a 100 % de B

Caudal= 1 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

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

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

Columna = Phenomenex Luna C18, 3 □m, 2,0 x 30 mm

Procedimiento 2

Inicio % de B = 20, final % de B = gradiente 100 durante 4 min, retención a 100 % de B

Caudal= 0,8 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

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

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

Columna = Phenomenex Luna C18, 3 □m, 2,0 x 50 mm

Procedimiento 3

Inicio % de B = 0, final % de B = gradiente 100 durante 2 min, retención a 100 % de B

Caudal= 1 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

Disolvente A = agua al 90 %: acetonitrilo al 10 %:TFA al 0,1 %

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

Columna = Phenomenex Luna C18, 3 □m, 2,0 x 30 mm

Procedimiento 4

Inicio % de B = 20, final % de B = gradiente 100 durante 2 min, retención a 100 % de B

Caudal= 0,8 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

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

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

Column = Waters Xbridge Phenyl, 2,5□m, 2,1 x 50 mm

Procedimiento 5

Inicio % de B = 10, final % de B = 100, tiempo de gradiente-0 1,5 minutos

Caudal= 0,8 ml/min

Longitud de onda = 220

Disolvente A = MeOH al 10 % - agua al 90 %-TFA al 0,1 %

Disolvente B = MeOH al 90 % - agua al 10 %-TFA al 0,1 %

Column = Waters Xbridge Phenyl, 2,1 x 50 mm 2,5□m

Procedimiento 6

Inicio % de B = 2, final % de B = gradiente 98 durante 1,5 min, retención a 98 % de B

Caudal= 0,8 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

Disolvente A = Agua al 100 %/ TFA al 0,05 %

Disolvente B = Acetonitrilo al 100 %, TFA al 0,05 %

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

Procedimiento 7

Inicio % de B = 10, final % de B = 100, tiempo de gradiente= 3 minutos

Caudal= 0,6 ml/min

Longitud de onda = 220

Disolvente A = MeOH al 10 % - agua al 90 %-TFA al 0,1 %

Disolvente B = MeOH al 90 % - agua al 10 %-TFA al 0,1 %

Column = Waters Xbridge Phenyl, 2,1 x 50 mm 2,5□m

Procedimiento 8

Inicio % de B = 10, final % de B = 100, tiempo de gradiente= 2 minutos

Caudal= 0,6 ml/min

Longitud de onda = 220

Disolvente A = MeOH al 10 % - agua al 90 %-TFA al 0,1 %

Disolvente B = MeOH al 90 % - agua al 10 %-TFA al 0,1 %

Column = Waters Xbridge Phenyl, 2,1 x 50 mm 2,5□m

Procedimiento 9

Inicio % de B = 0, final % de B = gradiente 100 durante 2 min, retención a 100 % de B

Caudal= 0,6 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

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

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

Column = Xbridge Phenyl, 2,5□m, 2,1 x 50 mm

Procedimiento 10

Inicio % de B = 30, final % de B = gradiente 100 durante 4 min, retención a 100 % de B

Caudal = 8 ml/min

Longitud de onda = 220

Par de disolventes= Agua-metanol-TFA al 0,1 %

Disolvente A = agua al 90 %: metanol al -10 %:TFA al 0,1 %

Disolvente B = agua al 10 %: metanol al -90 %:TFA al 0,1 %

Columna 2 = (2) PHENOMENEX-LUNA 2,0 X 50mm 3□m

Procedimiento 11

Inicio % de B = 40, final % de B = gradiente 100 durante 4 min, retención a 100 % de B

Caudal = 8 ml/min

Longitud de onda = 220

Par de disolventes= Acetonitrilo:Agua: Acetato amónico 10mM

Disolvente A = acetonitrilo al 5 %: agua al 95 %: Acetato amónico 10mM

Disolvente B = acetonitrilo al 95 %: agua al 5 %: Acetato amónico 10mM

Columna 2 = 2.) PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 50mm 3□m

Procedimiento 12

Inicio % de B = 20, final % de B = gradiente 100 durante 4 min, retención a 100 % de B

Caudal = 8 ml/min

Longitud de onda = 220

Par de disolventes= Acetonitrilo:Agua: Acetato amónico 10mM

Disolvente A = acetonitrilo al 5 %: agua al 95 %: Acetato amónico 10mM

Disolvente B = acetonitrilo al 95 %: agua al 5 %: Acetato amónico 10mM

Columna 2 = 2.) PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 50mm 3□m

Procedimientos SFC:

Procedimiento 1

Instrumento = SFC Thar 350/A5

Caudal= 220 ml/min

Longitud de onda = 220 nm

Fase móvil= $CO_2$/[heptano/IPA = 4:1 (v:v)] = 80/20 isocrático

Columna = Whelko(rr) 50 x 5 cm, 10 □m

Volumen de inyección = 1,0 ml [concentración de soluto = 100 mg / ml de heptano / IPA 4: 1 (v: v)]

Programa de inyección: inyecciones apiladas (1,0 ml cada 2 minutos)

Procedimientos de HPLC prep.:

Procedimiento de HPLC prep. 1

Inicio % de B = 30, final % de B = gradiente 67 durante 16 min, etapa hasta 100 % de B durante 10 minutos

Caudal= 100 ml/min

Disolvente A = agua al 90 %: acetonitrilo al 10 %:TFA al 0,1 %

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

Columna = Waters Sunfire C18, 5 □m, 50 x 250 mm

Procedimiento de HPLC prep. 2

Inicio % de B = 0, final % de B = gradiente 100 durante 20 min, retención 100 % de B durante 4 minutos

Caudal= 50 ml/min

Disolvente A = agua al 90 %: acetonitrilo al 10 %:TFA al 0,1 %

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

Columna = Waters XBridge Phenyl, 5 □m, 30 x 100 mm

Procedimiento de HPLC prep. 3

Inicio % de B = 15, final % de B = gradiente 100 durante 20 min, retención 100 % de B durante 4 minutos

Caudal= 50 ml/min

Disolvente A = agua al 90 %: acetonitrilo al 10 %:TFA al 0,1 %

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

Columna = Waters XBridge Phenyl, 5 □m, 30 x 100 mm

Procedimiento de HPLC prep. 4

Inicio % de B = 20, final % de B = gradiente 100 durante 20 min, retención 100 % de B durante 5 minutos

Caudal= 50 ml/min

Disolvente A = agua al 90 %: acetonitrilo al 10 %:TFA al 0,1 %

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

Columna = Waters Sunfire C18, 5 □m, 30 x 150 mm

Procedimiento de HPLC prep. 5

Inicio % de B = 30, final % de B = gradiente 100 durante 20 min, retención 100 % de B durante 5 minutos

Caudal= 20 ml/min

Disolvente A = agua al 90 %: acetonitrilo al 10 %:TFA al 0,1 %

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

Columna = Waters XBridge Phenyl, 5 □m, 19 x 250 mm

Procedimiento de HPLC prep. 6

Inicio % de B = 20, final % de B = gradiente 65 durante 16 min, etapa hasta 100 % de B durante 5 minutos

Caudal= 50 ml/min

Disolvente A = agua al 90 %: acetonitrilo al 10 %:TFA al 0,1 %

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

Columna = Waters Sunfire C18, 5 □m, 30 x 150 mm

Procedimiento de HPLC prep. 7

Inicio % de B = 20, final % de B = gradiente 100 durante 20 min, retención 100 % de B durante 4 minutos

Caudal= 50 ml/min

Disolvente A = agua al 90 %: acetonitrilo al 10 %:TFA al 0,1 %

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

Columna = Waters Sunfire C18, 5 □m, 30 x 150 mm

Procedimiento de HPLC prep. 8

Inicio % de B = 30, final % de B = gradiente 100 durante 20 min, retención 100 % de B durante 2 minutos

Caudal= 25 ml/min

Recolección mediante ELSD

Disolvente A = agua al 95 % /acetonitrilo al 5 %/acetato amónico 10 mM.

Disolvente B = agua al 5 % /acetonitrilo al 95 %/acetato amónico 10 mM.

Columna = XBridge OBD Prep Shield RP18 19x100 mm 5□m

Procedimiento de HPLC prep. 9

Inicio % de B = 10, final % de B = gradiente 100 durante 20 min, retención 100 % de B durante 5 minutos

Caudal= 50 ml/min

Disolvente A = agua al 90 %: acetonitrilo al 10 %:TFA al 0,1 %

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

Columna = Waters Sunfire C18, 5 □m, 30 x 100 mm

Procedimiento de HPLC prep. 10

Inicio % de B = 10, final % de B = gradiente 100 durante 20 min, retención 100 % de B durante 5 minutos

Caudal= 50 ml/min

Disolvente A = agua al 95 % /acetonitrilo al 5 %/acetato amónico 10 mM.

Disolvente B = agua al 5 % /acetonitrilo al 95 %/acetato amónico 10 mM.

Columna = Xbridge OBD Prep Shield RP, 5□m, 19 x 100mm

Procedimiento de HPLC prep. 11

Inicio % de B = 25, final % de B = gradiente 100 durante 15 min, retención a 100 % de B

Caudal= 40 ml/min

Disolvente A = agua al 90 %: acetonitrilo al 10 %:TFA al 0,1 %

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

Columna = Waters Sunfire C18, 5 □m, 30 x 100 mm

Procedimiento de HPLC prep. 12

Inicio % de B = 20, final % de B = gradiente 100 durante 15 min, retención a 100 % de B durante 4 min

Caudal = 50 ml/min

Longitud de onda = 220

Par de disolventes= Agua-acetonitrilo-TFA al 0,1 %

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

Disolvente B = agua al 10 %: acetonitrilo al -90 %:TFA al 0,1 %

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

Procedimiento de HPLC prep. 13

Inicio % de B = 30, final % de B = gradiente 100 durante 15 min, retención a 100 % de B durante 15 min

Caudal = 50 ml/min

Longitud de onda = 220

Par de disolventes= Agua-acetonitrilo-TFA al 0,1 %

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

Disolvente B = agua al 10 %: acetonitrilo al -90 %:TFA al 0,1 %

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

Procedimiento de HPLC prep. 14

Inicio % de B = 30, final % de B = gradiente 100 durante 20 min, retención a 100 % de B durante 6 min

Caudal = 50 ml/min

Longitud de onda = 220

Par de disolventes= Agua-acetonitrilo-TFA al 0,1 %

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

Disolvente B = agua al 10 %: acetonitrilo al -90 %:TFA al 0,1 %

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

Procedimiento de HPLC prep. 15

Inicio % de B = 30, final % de B = gradiente 100 durante 15 min, retención a 100 % de B durante 5 min

Caudal = 50 ml/min

Longitud de onda = 220

Par de disolventes= Agua-acetonitrilo-TFA al 0,1 %

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

Disolvente B = agua al 10 %: acetonitrilo al -90 %:TFA al 0,1 %

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

Procedimiento de HPLC prep. 16

Inicio % de B = 20, final % de B = gradiente 100 durante 10 min, retención a 100 % de B durante 4 min

Caudal = 50 ml/min

Longitud de onda = 220

Par de disolventes= Agua-acetonitrilo-TFA al 0,1 %

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

Disolvente B = agua al 10 %: acetonitrilo al -90 %:TFA al 0,1 %

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

Procedimiento de HPLC prep. 17

Inicio % de B = 30, final % de B = gradiente 50 durante 30 min, retención a 50 % de B durante 5 min

Caudal = 25 ml/min

Longitud de onda = 220

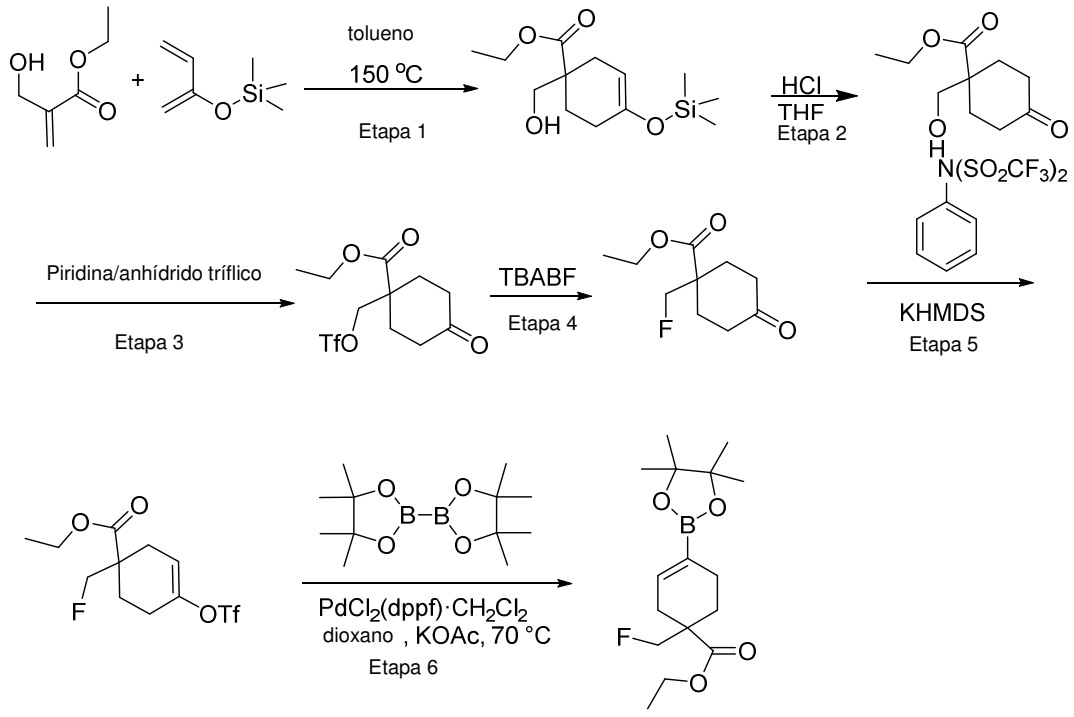
Par de disolventes= Agua-acetonitrilo-TFA al 0,1 %

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

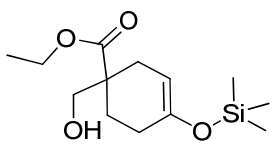
Disolvente B = agua al 10 %: acetonitrilo al -90 %:TFA al 0,1 %

Columna = YMC-OBD 20X100 mm S5

Preparación de 1-(flurometil)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo

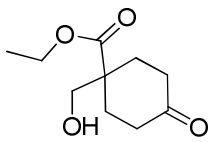



Etapa 1. Preparación de 1-(hidroximetil)-4-((trimetilsilil)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo



Una solución de 2-(hidroximetil)acrilato de etilo (5,21 g, 40 mmol) y (buta-1,3-dien-2-iloxi)trimetilsilano (8,54 g, 60,0 mmol) en tolueno (100 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno, se selló y se calentó en un matraz de presión a 150 ºC durante 48 h. La mezcla de reacción de color amarillo claro resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar el producto bruto como un aceite que se usó para la siguiente etapa sin purificación. EM: m/e 201,05 $(M+H\text{-sililo})^+$, 0,839 min (procedimiento 4).

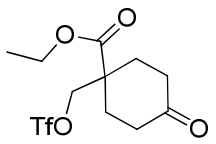
Etapa 2. Preparación de 1-(hidroximetil)-4-oxociclohexanocarboxilato de etilo




A una solución de 1-(hidroximetil)-4-((trimetilsilil)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (10,9 g, 40,0 mmol) en THF (5 ml) se añadió HCl (0,005N) (1 ml, 5,00 µmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml), se lavó con NaHCO3 acuoso saturado (5 ml) seguido de salmuera (10 ml). El extracto orgánico se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo / hexanos, para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (3 g, 37,4 %). EM: m/e 200,95 $(M+H)^+$, 0,853 min (procedimiento 4). RMN de $^1H$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 4,28 (q, J=7,3

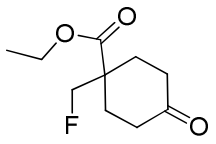
Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,57 - 2,45 (m, 2H), 2,45 - 2,33 (m, 4H), 1,86 - 1,71 (m, 2H), 1,39 - 1,30 (m, 3H).

Etapa 3. Preparación de 4-oxo-1-((((trifluorometil)sulfonil)oxi)metil) ciclohexanocarboxilato de etilo



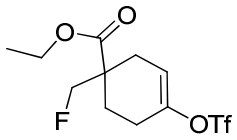

A una mezcla agitada de 1-(hidroximetil)-4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (1,170 mg, 5,84 mmol) y piridina (0,614 ml, 7,60 mmol) en DCM (10 ml) a -10 ºC se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (7,60 ml, 7,60 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -10 ºC durante 30 minutos y se lavó con hielo y solución de HCl 1N fría y salmuera. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó y el residuo se usó como tal sin purificación. EM: m/e 333,05 $(M+H)^+$, 1,969 min (procedimiento 4).

Etapa 4. Preparación de 1- (fluorometil) -4-oxociclohexanocarboxilato de etilo



A una mezcla agitada de 4-oxo-1-((((trifluorometil)sulfonil)oxi)metil)) ciclohexanocarboxilato de etilo (1,941 g, 5,84 mmol) en DCM (10 ml) a 25 ºC se añadió bifluoruro de tetrabutilamonio (3,63 ml, 7,01 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -25 ºC durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se formaron dos capas después de agitar el residuo obtenido en 50 ml de hexanos. La capa superior se decantó en un matraz y se secó al vacío para dar un aceite incoloro. Este residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una columna de gel de sílice de 12 g y un gradiente del 0,35 % de EtOAc y hexanos para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (0,20 g, 9,0 %). EM: m/e 203,15 $(M+H)^+$, 1,470 min (procedimiento 4). RMN de $^1$H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 4,49 - 4,30 (m, 2H), 4,25 - 4,11 (m, 2H), 2,50 - 2,35 (m, 4H), 2,33 - 2,20 (m, 2H), 1,80 - 1,64 (m, 2H), 1,30 - 1,20 (m, 3H). RMN de $^{19}$F (376MHz, CLOROFORMO-d) □ -223,02 - -225,00 (m, 1F).

Etapa 5. Preparación de 1-(fluorometil)-4-((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo



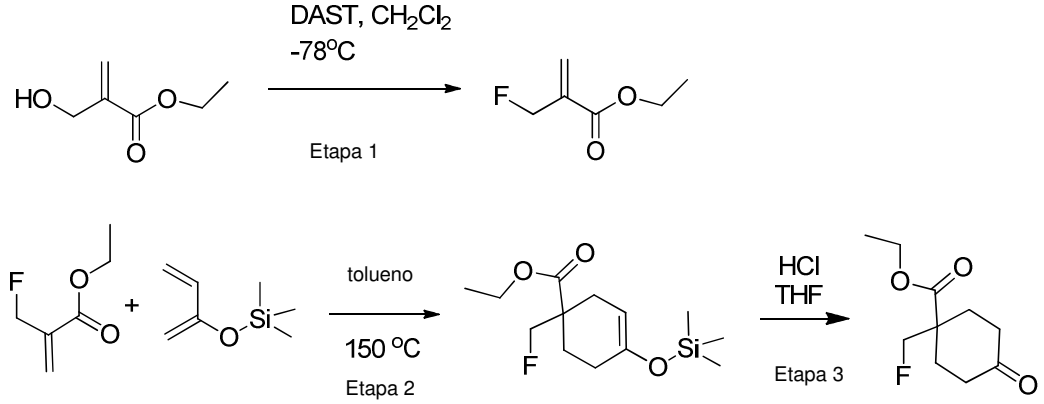

Se añadió KHMDS (1,27 ml, 1,27 mmol) a una solución de color amarillo pálido de 1-(fluorometil)-4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (0,20 g, 0,98 mmol) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonil)metanosulfonamida (0,38 g, 1,07 mmol) en THF (20 ml) a -78 ºC. La solución amarilla resultante se

agitó a -78 º C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado acuoso y se extrajo una vez con 10 ml de EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una columna de gel de sílice de 12 g y un gradiente del 0-10 % de EtOAc y hexanos para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (179 mg, 54,7 %). RMN de $Na_2SO_4$, H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 5,84 - 5,69 (m, 1H), 4,60 - 4,37 (m, 2H), 4,30 - 4,15 (m, 2H), 2,89 - 2,70 (m, 1H), 2,56 - 2,33 (m, 2H), 2,32 - 2,14 (m, 2H), 2,07 - 1,81 (m, 1H), 1,34 - 1,22 (m, 3H). RMN de $^{19}F$ (376MHz, CLOROFORMO-d) □ -225,18 - -225,70 (m, 1F).

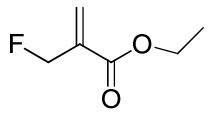
Etapa 6. A un matraz que contenía 1-(fluorometil)-4-(((trifluorometil) sulfonil)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (0,179 g, 0,53 mmol) se añadió bis (pinacolato) diboro (0,143 g, 0,56 mmol), acetato de potasio (0,156 g, 1,59 mmol) y bicloruro de 1,1'-bis (difenilfosfino) ferrocenopaladio (II) (0,013 g, 0,016 mmol). La mezcla se diluyó con dioxano (8 ml), se lavó abundantemente con nitrógeno y se calentó a 70 ºC durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron salmuera y se secaron sobre sulfato magnésico. El agente de secado se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una columna de gel de sílice de 12 g Isco y un gradiente de 0-10 % de EtOAc en hexanos. Las fracciones que contienen el producto previsto se combinaron y se concentraron

a presión reducida, dando el compuesto del título como un aceite incoloro transparente (91 mg, rendimiento del 54 %). EM: m/e 313,20 $(M+H)^+$, 2,299 min (procedimiento 4). RMN de $^1H$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 6,50 (td, J=3,9, 2,0 Hz, 1H), 4,59 - 4,32 (m, 2H), 4,23 - 4,13 (m, 2H), 2,74 - 2,52 (m, 1H), 2,30 - 2,08 (m, 3H), 1,98 - 1,69 (m, 2H), 1,32 - 1,20 (m, 15H). RMN de $^{19}F$ (376MHz, CLOROFORMO-d) □ -225,59 - -226,36 (m, 1F).

Procedimiento alternativo de preparación para la preparación de 1-(fluorometil) -4-oxociclohexanocarboxilato de etilo



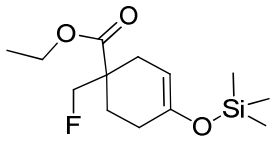

Etapa 1. Preparación de Preparación de 2-(fluorometil)acrilato de etilo




A la solución de 2-(hidroximetil)acrilato de etilo (5 g, 38,4 mmol) en DCM (50 ml) se añadió DAST (6,60 ml, 49,9 mmol) a -78 ºC. La mezcla de reacción

se agitó a -78 ºC durante 1 hora. La mezcla se calentó hasta 25 ºC y después se agitó de forma continua durante otras 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de $CH_2Cl_2$ (20 ml) y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 ml). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo dos veces con $CH_2Cl_2$ (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron, para dar un aceite residual que se usó en la siguiente etapa sin purificación. RMN de $^1$H (500MHz, CLOROFORMO-d) □ 6,49 - 6,33 (m, 1H), 6,03 - 5,87 (m, 1H), 6,45 - 5,84 (m, 2H), 4,27 (q, J=7,1 Hz, 2H), 1,33 (t, J=7,1 Hz, 3H). RMN de $^{19}$F (470MHz, CLOROFORMO-d) □ -220,33 - -221,86 (m, 1F).

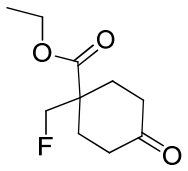
Etapa 2. Preparación de 1-(fluorometil)-4-((trimetilsilil)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo




Una solución de 2-(fluorometil)acrilato de etilo (4,7 g, 35,6 mmol) y (buta-1,3-dien-2-iloxi)trimetilsilano (10,12 g, 71,1 mmol) en tolueno (100 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno, se selló y se calentó en un matraz de presión a 150 ºC en un recipiente a presión durante 48 horas. La solución de color amarillo claro resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de $^1$H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 4,83 (td, J=3,3, 2,0 Hz, 1H), 4,64 - 4,38 (m, 2H), 4,25 -

4,12 (m, 2H), 2,62 - 2,48 (m, 1H), 2,19 - 1,99 (m, 4H), 1,93 - 1,78 (m, 1H), 1,34 - 1,22 (m, 3H), 0,24 – 0,15 (m, 9H). RMN de $^{19}F$ (470MHz, CLOROFORMO-d) □ -224,80 - -225,37 (m, 1F).

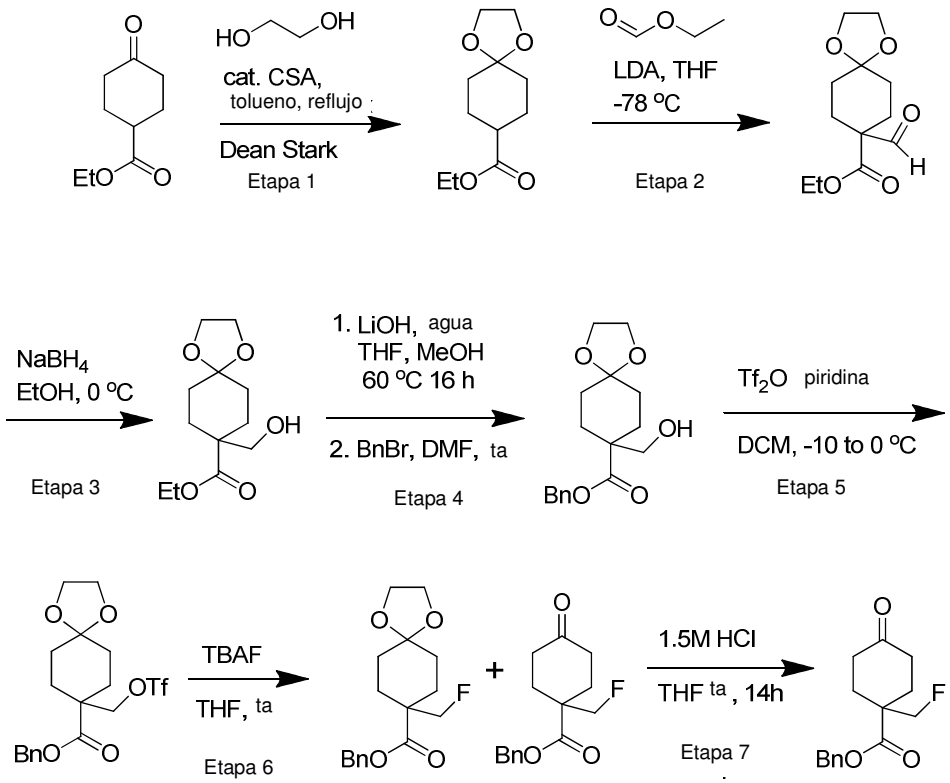
Etapa 3. Preparación de 1- (fluorometil) -4-oxociclohexanocarboxilato de etilo



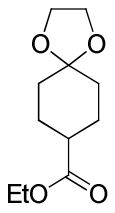

A una solución de 1-(fluorometil)-4-((trimetilsilil)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (9,76 g, 35,6 mmol) en THF (5 ml) se añadió HCl (0,005N) (1 ml, 5,00 µmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml), se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 ml) seguido de salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una columna de gel de sílice de 80 g y un gradiente de 0-25 % de EtOAc en hexanos. La fracción que contenía el producto previsto se recogió y se concentró a presión reducida, dando el compuesto del título como un aceite incoloro (6,5 g, rendimiento del 90,2 %). RMN de $^{1}H$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 4,59 - 4,42 (m, 2H), 4,30 (q, J=7,0 Hz, 2H), 2,58 - 2,34 (m, 6H), 1,88 - 1,73 (m, 2H), 1,33 (t, J=7,2 Hz, 3H). RMN de $^{19}F$ (376MHz, CLOROFORMO-d) □ -223,54 - -223,99 (m, 1F).

Preparación de 1- (fluorometil) -4-oxociclohexanocarboxilato de bencilo

Procedimiento A.

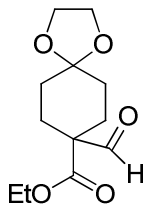



Etapa 1. Preparación de 1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo



En un matraz de 3 l de 3 bocas de fondo redondo se introdujo 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (100 g, 570 mmol), etano-1,2-diol (0,159 l, 2,849 mmol), ácido ((1*S*,4*R*)-7,7-dimetil -2-oxobiciclo [2.2.1] heptan-1-il) metanosulfónico (1,324 g, 5,70 mmol) y tolueno seco (1,2 l). Se instalaron una trampa de agua Dean-Stark y un condensador se instalaron y la mezcla se calentó a reflujo con agitación. El destilado inmiscible se recogió en la trampa Dean-Stark y se eliminó periódicamente. Después de 28 h de tiempo de reflujo total, un total de 82 ml de destilado inmiscibles se había eliminado de la trampa Dean-Stark. Después de enfriar la mezcla a aproximadamente 40 ºC se añadió $NaHCO_3$ (400 ml) a la mezcla de reacción con agitación rápida. La mezcla se transfirió a un embudo separador, se agitó y se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con agua (4 x 500 ml), después con $NaHCO_3$ al 5 % (200 ml) y después con salmuera (100 ml). El material orgánico se secó sobre $MgSO_4$, anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite viscoso de color ligeramente amarillo (118,50 g, rendimiento 97 %). RMN de $^{1}H$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 4,15 (q, J=7,3 Hz, 2H), 3,96 (s, 4H), 2,41 - 2,27 (m, 1H), 1,96 (dt, J=8,7, 4,3 Hz, 2H), 1,89 - 1,74 (m, 4H), 1,68 - 1,49 (m, 2H), 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3H). RMN de $^{13}C$ (101MHz, CLOROFORMO-d) □ 175,2, 108,1, 64,3, 60,3, 41,6, 33,8, 26,3, 14,3,

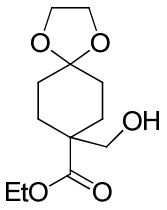
Etapa 2: Etapa 1. Preparación de 8-formil-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo



A una solución a -78 ºC de 1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo (32,31 g, 151 mmol) en THF (250 ml) se añadió una solución de 2M de diisopropilamida de litio (98 ml, 196 mmol) en THF a través de una cánula durante 5 minutos. La solución marrón resultante se agitó a -78 ºC. Después de 1 h, el baño frío fue reemplazado por un baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -78 ºC y se trató con una solución de formiato de etilo (18,65 ml, 226 mmol) en THF (40 ml) gota a gota durante 45 minutos. La mezcla de reacción de color marrón claro resultante se agitó a -78 ºC durante 1 h. El baño frío se retiró y la mezcla se añadió gota a gota $NH_4Cl$ acuoso (250 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla amarilla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). La fase orgánica combinada se lavó con HCl 0,5 N (300 ml), después con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta un aceite viscoso de color marrón. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (750 g de sílice, etapa de elución 9:1 hexanos / EtOAc y 5: 1 hexanos / EtOAc) para proporcionar el material de partida recuperado, acetato de 1,4-dioxaespiro [4,5] decano-8-carboxilato de metilo (8,6 g, 40,1 mmol, 26,6 % de rendimiento) y el producto deseado, etilo 8-formil-1,4-dioxaespiro [4.5] decano-8-carboxilato de etilo (20,1 g, 83 mmol, 55,0 % de rendimiento), tanto aceites amarillos como viscosos. RMN de $^1H$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 99,50 (s, 1H), 4,17 (q, J=7,2 Hz,

2H), 3,94 - 3,86 (m, 4H), 2,24 - 2,09 (m, 2H), 2,01 (ddd, J=13,5, 8,3, 5,1 Hz, 2H), 1,75 - 1,48 (m, 4H), 1,23 (t, J=7,2 Hz, 3H.)

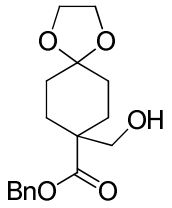
Etapa 3: Preparación de 8-(hidroximetil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo




A una solución a 0 ºC de 8-formil-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo (28,9 g, 119 mmol) en etanol (300 ml) se añadió borohidruro de sodio (5,30 g, 137 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 ºC. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se inactivó con $NH_4Cl$ acuoso saturado (200 ml) gota a gota a través de un embudo de goteo. El baño de hielo se retiró y la suspensión resultante se trató lentamente con $H_2O$ (150 ml). La mezcla resultante se filtró para eliminar una pequeña cantidad de sólido blanco. El filtrado líquido se concentró para eliminar la mayor parte del disolvente orgánico y el resto se extrajo con EtOAc (4 x 250 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se secó a presión reducida, para dar 8- (hidroximetil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo (27,7 g, 113 mmol, rendimiento del 95 %) como un aceite viscoso transparente. El material de este experimento se usó directamente sin más purificación en la etapa siguiente. En un experimento individual se purificó el material bruto mediante cromatografía en

columna ultrarrápida ($SiO_2$, elución 3:1 de hexanos: EtOAc), para dar 8-(hidroximetil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo con un rendimiento del 91 %. RMN de $^1H$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,18 (q, J=7,1 Hz, 2H), 3,98 - 3,87 (m, 4H), 3,61 (d, J=6,1 Hz, 2H), 2,23 (a, 2,17 - 2,07 (m, 3H), 1,72 - 1,51 (m, 1H), 7,94 (dd, 1H), 1,32 - 1,20 (m, 3H).

Etapa 4. Preparación de 8-(hidroximetil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo

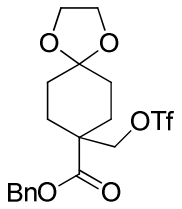



A una solución de 8-(hidroximetil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo (27,6 g, 113 mmol) en THF (150 ml) y MeOH (50 ml) se añadió una solución 3N de hidróxido de litio acuoso (45,2 ml, 136 mmol) y la mezcla se calentó a 60 ºC con agitación durante 17 horas. A continuación se añadió hidróxido de litio acuoso 3N adicional (30,1 ml, 90 mmol) y la mezcla se calentó a 60 ºC durante 14 horas más. La mezcla de reacción se concentró y se secó a presión reducida, para dar un residuo que contiene el correspondiente carboxílico (24,5 g, 107 mmol) que se usó sin purificación adicional.

A este residuo en DMF (200 ml) se añadió bromuro de bencilo (12,98 ml, 107 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró a aproximadamente la mitad del

volumen original, se diluyó con EtOAc (250 ml) y se lavó con HCl 1 N (200 ml). La fase acuosa se extrajo con 3 x 250 ml de EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con $H_2O$ (100 ml), después con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ se filtró y se concentró hasta un aceite viscoso de color amarillo. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO2, gradiente de elución por etapas 70:30 hex:EtOAc, después 1:1 hex:EtOAc) y se secó a presión reducida para dar 8-(hidroximetil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de bencilo (23,1 g, 71,6 mmol, rendimiento del 63 % en 3 etapas). RMN de $^{1}H$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 7,40 - 7,28 (m, 5H), 5,16 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 4,04 - 3,87 (m, 4H), 2,30 - 3,64 (m, 2H), 1,76 - 2,34 3,64 (s, 2H), 2,34 (a, s, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 2H), 1,70 - 1,63 (m, 4H), 1,62 - 1,54 (m, 2H). RMN de $^{13}C$ (101MHz, CLOROFORMO-d) □ 175,3, 135,8, 128,5 (s, 2C), 128,1, 127,8, 108,3, 68,5, 66,4, 64,2, 64,1, 48,1, 31,3, 27,9.

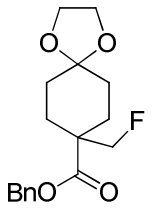
Etapa 5. Preparación de 8-((((trifluorometil)sulfonil)oxi)metil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo




En un matraz de fondo redondo de 500 ml se combinaron 8-(hidroximetil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (14,9 g, 48,6 mmol) con DCM seco (250 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo /

acetona a aproximadamente -10 ºC y se añadió piridina (5,31 ml, 65,7 mmol), seguido de la adición gota a gota de Tf2O (11,09 ml, 65,7 mmol) durante 30 minutos. La suspensión de color ligeramente amarillo se agitó a 0 ºC (baño agua con hielo) durante 1,5 horas. La mezcla de color naranja intenso resultante con sólidos en suspensión significativos se concentró a presión reducida para dejar un residuo que se sometió al vacío para eliminar el exceso de anhídrido tríflico, a continuación, el residuo se volvió a disolver en DCM (150 ml). La mezcla se filtró para eliminar una cantidad significativa de sólido blanco que se aclaró con DCM. El filtrado de color rojizo / naranja intenso se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (330 g de sílice, elución 100 % de DCM). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron hasta un aceite espeso de color naranja que se colocó a alto vacío con agitación durante la noche. El color se volvió azul / verde. De este modo se obtuvo el producto deseado (20,94 g, rendimiento del 98 %) como un aceite viscoso azul / verde. RMN de $^{1}$H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □7,48 - 7,30 (m, 5H), 5,21 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,04 - 3,87 (m, 4H), 2,30 - 2,14 (m, 2H), 1,76 - 1,56 (m, 6H). RMN de $^{19}$F (376MHz, CLOROFORMO-d) □ -74,39 - (s, 1F).

Etapa 6. Preparación de 8-(fluorometil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo

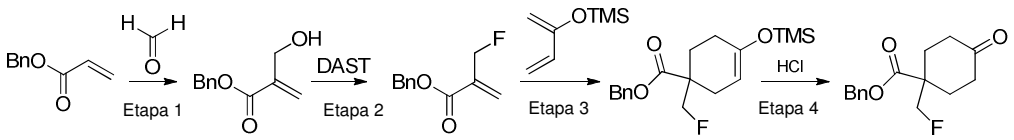


En un matraz de fondo redondo de 500 ml en atmósfera de nitrógeno se combinaron 8-((((trifluorometil)sulfonil)oxi)metil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de bencilo (20,76 g, 47,4 mmol) con THF anhidro (150 ml) que se introdujo mediante una cánula. Se añadió a la solución de azul gota a gota mediante un embudo de adición TBAF, 1,0 M en THF (71,0 ml, 71,0 mmol) gota a gota durante 15 minutos. La mezcla se volvió inmediatamente a un color amarillo canario cuando se añadió TBAF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla bruta se concentró para dejar un aceite espeso que se diluyó con acetato de etilo (700 ml) y se lavó con agua (2 x 250 ml) y con salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se concentró, dando un residuo espeso de color amarillo. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (330 g de sílice, gradiente de elución de 100 % de hexanos a 2:1 hexanos:EtOAc), dio el producto deseado como un aceite de color amarillo (13,73 g, rendimiento del 94 %). CLEM: m/e 309,2 $(M+H)^+$, 1,27 min (procedimiento 6). RMN de $^1H$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 7,44 - 7,31 (m, 5H), 5,21 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,01 - 3,89 (m, 4H), 2,28 - 2,16 (m, 2H), 1,75 - 1,55 (m, 6H). RMN de $^{19}F$ (376MHz, CLOROFORMO-d) □ -223,25 (t, J= 46,8 Hz, 1F).

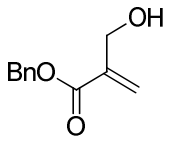
Etapa 7. En un matraz de fondo redondo de 2 l enfriado en un baño de hielo se combinaron 8-(fluorometil)-1,4-dioxaespiro[4.5] decano-8-carboxilato de bencilo (13,72 g, 44,5 mmol) con THF (500 ml) y después lentamente se añadió ácido clorhídrico acuoso 1,5 M (534 ml, 801 mmol) durante 2 minutos. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante

15 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar la fase orgánica y el remanente se extrajo con acetato de etilo (300 ml). La fase de acetato de etilo se lavó con agua (2 x 200 ml) y con salmuera (50 ml). La concentración a presión reducida proporcionó el producto deseado (12,13 g, cuantitativo) como un aceite amarillo. CLEM: m/e 265,3 $(M+H)^+$, 1,19 min (procedimiento 6). RMN de $^1$H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 7,47 - 7,32 (m, 5H), 5,27 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 2,57 - 2,42 (m, 4H), 2,42 - 2,31 (m, 2H), 1,87 - 1,76 (m, 2H). RMN de $^{19}$F (376MHz, CLOROFORMO-d) □ -223,41 (t, J= 46,8 Hz, 1F).

Procedimiento B



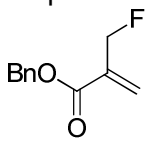

Etapa 1. Preparación de 2-(hidroximetil)acrilato de bencilo




En un matraz de 1 l se introdujo acrilato de bencilo (44,6 ml, 292 mmol), dioxano (290 ml), 1,4-diazabiciclo [2.2.2] octano (32,7 g, 292 mmol) y agua (270 ml). La mezcla se agitó enérgicamente a temperatura ambiente formando

una emulsión. A la mezcla en agitación se añadió una solución acuosa de formaldehído (37 %, 23,9 ml, 321 mmol) y la agitación se continuó durante 14 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta se extrajo con cloruro de metileno (3 x 150 ml). Las capas orgánicas se separaron, se combinaron y se lavaron con una mezcla 50:50 de cloruro amónico acuoso saturado y HCl (0,2 N). La evaporación y la concentración a presión reducida (2 cm de Hg) a 45 ºC dieron 49,1 g de un jarabe de flujo libre. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice eluida con una mezcla de gradiente de EtOAc / hexanos para dar el compuesto del título como un jarabe incoloro claro (27 g, 141 mmol, 48 %). CLEM: m/e 193,05 $(M+H)^+$, 1,78 min (procedimiento 1). RMN de $^1H$ (500MHz, CLOROFORMO-d) □ 7,50 - 7,30 (m, 5H), 6,34 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,38 (d, J=6,4 Hz, 2H), 2,20 (t, J=6,6 Hz, 1H); RMN de $^{13}C$ (126MHz, CLOROFORMO-d) □ 166,1, 139,3, 135,7, 128,7, 128,4, 128,2, 126,2, 66,6, 62,7.

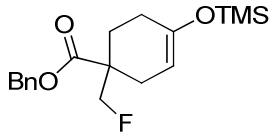
Etapa 2. Preparación de 2-(fluorometil)acrilato de bencilo




El 2- (hidroximetil) acrilato de bencilo (13,7 g, 71,3 mmol) se disolvió en cloruro de metileno seco (100 ml) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se enfrió a -78 ºC. A esta solución en agitación y usando una pipeta de polietileno, se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST, 13,0 ml, 98 mmol) en 4 porciones durante un periodo de 5 minutos. Se formó una solución de color naranja pálido. Una vez completada la adición, el baño de hielo seco se retiró y se dejó que la temperatura de reacción se elevará hasta la temperatura

ambiente. Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante un total de 4 horas. La mezcla de reacción se transfirió gota a gota, en una mezcla 50:50 enfriada (~ 4 ° C) de bicarbonato de sodio acuoso saturado y agua. Una vez transferida toda la mezcla de reacción en bruto, se extrajo con éter estabilizado con BHT (3 x 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron una vez con agua (50 ml). El disolvente de la fase orgánica se eliminó a presión reducida a temperatura subambiente (~ 15 ° C) hasta llegar a un peso constante (14,2 g, cuant.). El material en bruto se usó en la siguiente etapa inmediatamente. RMN de $^{1}$H (500 MHz, CLOROFORMO-d)  7,44 - 7,34 (m, 5H), 6,49 - 6,43 (m, 1H), 5,99 (dt, J=2,8, 1,5 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,13 (d, J=46,5 Hz, 2H); RMN de $^{19}$F (470MHz, CLOROFORMO-d)  -220,91 (t, J=46,2 Hz).

Etapa 3. Preparación de 1-(fluorometil)-4-((trimetilsilil)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo

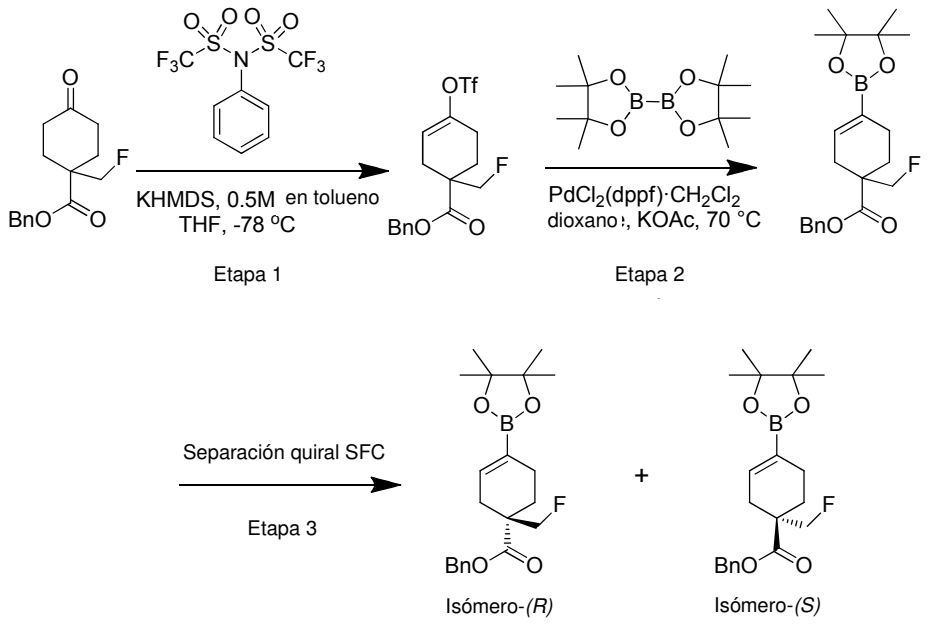



A un recipiente de presión resellable de 500 ml se añadió el material de partida 2-(fliorometil)acrilato de bencilo bruto (14,2 g, 73,1 mmol) y (buta-1,3-dien-2-iloxi) trimetilsilano (material de Sigma Aldrich usado tal como se suministra, 18,73 g, 132 mmol) en tolueno (200 ml). El recipiente se evacuó a 80 micrómetros de Hg a 78 ºC, seguido de purga con nitrógeno. El proceso se repitió dos veces. El matraz se selló y se calentó a temperatura ambiente antes de sumergir en un baño de aceite a 125 ºC durante 22 horas. La mezcla se

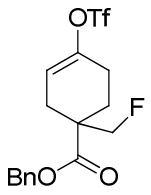
dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Se retiró una pequeña parte alícuota (25 □l) de la reacción en bruto, se secó al vacío a temperatura ambiente para el análisis de RMN de $^{1}H$ y de $^{19}F$. Los resultados de la RMN fueron consistentes con la formación del compuesto del título y una pequeña cantidad del correspondiente regioisómero de Diels-Alder. RMN de $^{1}H$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 7,43 - 7,29 (m, 5H), 5,18 (s, 2H), 4,80 (d, J=3,0 Hz, 1H), 4,52 (dq, J=46,9, 8,4 Hz, 2H), 2,65 - 2,49 (m, 1H), 2,21 - 2,00 (m, 4H), 1,92 - 1,78 (m, 1H), 0,24 - 0,12 (m, 9H); RMN de 19F (376MHz, CLOROFORMO-d) - 224,76 (t, J=47,7 Hz, 1F) y una RMN de $^{19}F$ minoritaria (376MHz, CLOROFORMO-d) □ -225,20 (t, J=46,8 Hz, 0,06F). El material bruto se evaporó y se secó al vacío (20 micrómetros de Hg) a ~ 35 ºC hasta peso constante (24,6 g, cuant.). El material bruto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 4. El material en bruto de la etapa anterior (24,6 g, 73 mmol) se disolvió en THF (200 ml) a temperatura ambiente para formar una solución clara. Se añadieron HCl 1N acuoso (2 ml, 2 mmol) y 4 ml de agua. La solución clara se agitó a temperatura ambiente durante un total de 16 horas. La mezcla de reacción bruta se inactivó con 150 ml de una mezcla 50:50 de bicarbonato sódico amónico acuoso saturado y agua. La capa orgánica se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se evaporaron a sequedad para dar 18,8 g de un jarabe espeso. El residuo bruto se purificó usando una columna de gel de sílice de 330 g eluida con una mezcla de gradiente de 0 a 25 % v / v de acetato de etilo en hexanos, en ~ 25 volúmenes de columna, dando el compuesto del título (15,6 g, 81,0 %). CLEM: m/e 265,15 $(M+H)^+$, 1,60 min (procedimiento 3). RMN de $^1H$ (400 MHz, CLOROFORMO-d)  7,50 - 7,30 (m, 5H), 5,26 (s, 2H), 4,43 (d, J=46,9 Hz, 2H), 2,54 - 2,29 (m, 6H), 1,90 - 1,71 (m, 2H); RMN de $^{19}F$ (376MHz, CLOROFORMO-d) -223,47 (t, J=46,8 Hz, 1F).

Preparación de 1- (fluorometil) -4- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) ciclohex-3-enocarboxilato de (R) bencilo y 1 - (fluorometil) -4- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) ciclohex-3-enocarboxilato de (S) –bencilo.



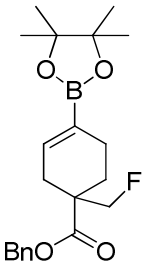

Etapa 1. Preparación de 1-(fluorometil)-4-((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo



En un matraz de fondo redondo de 500 ml se combinaron 1-(fluorometil)-4-ozociclohexanocarboxilato de bencilo 12.65 g, 47.9 mmol) y N,N-bis(trifluorometilsulfonil)anilina (18,81 g, 52,7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (250 ml). La solución se enfrió hasta -78 ºC en un baño de hielo/acetona. A la solución fría se añadió gota a gota hexametildisilazida de potasio, 0,5 M en tolueno (105 ml, 52,7 mmol) durante 30 min. La mezcla se agitó a -78 ºC

durante un total de 2,5 h y luego se sacó del baño frío y se agitó durante 20 minutos adicionales a temperatura ambiente. La mezcla se colocó de nuevo en el baño de -78 ºC y se añadió, con agitación, 125 ml de cloruro de amonio acuoso saturado. La suspensión resultante se retiró del baño frío y se dejó llegar a la temperatura ambiente mientras se agitaba. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente orgánico, a continuación, se añadió a la mezcla acetato de etilo (600 ml) y agua (300 ml) y la mezcla se agitó y se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 200 ml) y con salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida hasta obtener un aceite de color amarillo / naranja. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (800 g de sílice, elución isocrática 3: 2 hexanos: DCM). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado (17,43 g, 92 % de rendimiento) como un aceite ligeramente amarillo. RMN de $^{1}H$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 7,43 - 7,31 (m, 5H), 5,78 (a, s, 1H) 7,31 (m, 5H), 5,78, 5,26 - 5,15 (m, 2H), 4,52 (dm, J = 46,7 Hz, 2H), 2,78 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,52-2,33 (m, 2H), 2,33-2,17 (m, 2H), 1,94 (dt, J = 13,8, 6,9 Hz, 1H). RMN de $^{19}F$ (376MHz, CLOROFORMO-d) □ -73,88 (-225,02 (t, J = 46,8 Hz, 1F).

Etapa 2. Preparación de 1-(flurometil)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo



En un matraz de 500 ml de fondo redondo se combinaron1- (fluorometil) -4 - (((trifluorometil) sulfonil) oxi) ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo (17,42 g, 44,0 mmol), acetato de potasio (0,030 g, 0,307 mmol), 4,4,4 ', 4', 5,5,5 ', 5'-octametil-2,2'-bi (1,3,2-dioxaborolano) (11,72 g, 46,1 mmol), dicloruro de 1,1' bis (difenilfosfino) ferrocenopaladio (II) (3,03 mg, 3,69 mmol) y dioxano anhidro (200 ml). El matraz se colocó en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 70 ° C. Después de 5 h, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se dejó reposar durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo rojo intenso bruto se diluyó con acetato de etilo (600 ml) y agua (300 ml). Se agitó la mezcla y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con agua (250 ml) y después con salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida hasta obtener un aceite viscoso de color rojo intenso. La purificación de la mezcla en bruto por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (800 g de sílice; etapa de elución 1: 3 hexanos: DCM para 4 l, a continuación, 100 % de DCM para 5 l. 2 g de material de las fracciones mixtas de la primera purificación se volvieron a purificar sobre 80 g de gel de sílice, elución en gradiente de 100 % de hexanos a 100 % DC,) para dar el producto deseado como un aceite espeso incoloro (13,06 g, rendimiento 79,4 %). CLEM: m/e 375,3 $(M+H)^+$, 1,52 min (procedimiento 6). RMN de $^1H$ (400 MHz,

CLOROFORMO-d) □ 7,44 - 7,30 (m, 5H), 6,54 (a, s, 1H), 5,25 - 5,11 (m, 2H), 4,51 (dm, J = 47,4 Hz, 2H), 2,67 (d, J = 19,3 Hz, 1H), 2.29 a 2.10 (m, 3H), 2,02-1,89 (m, 1H), 1,86-1,74 (m, 1H), 1,28 (s, 12H). RMN de $^{19}$F (376MHz, CLOROFORMO-d) □ -225,62 (t, J= 45,1 Hz, 1F).

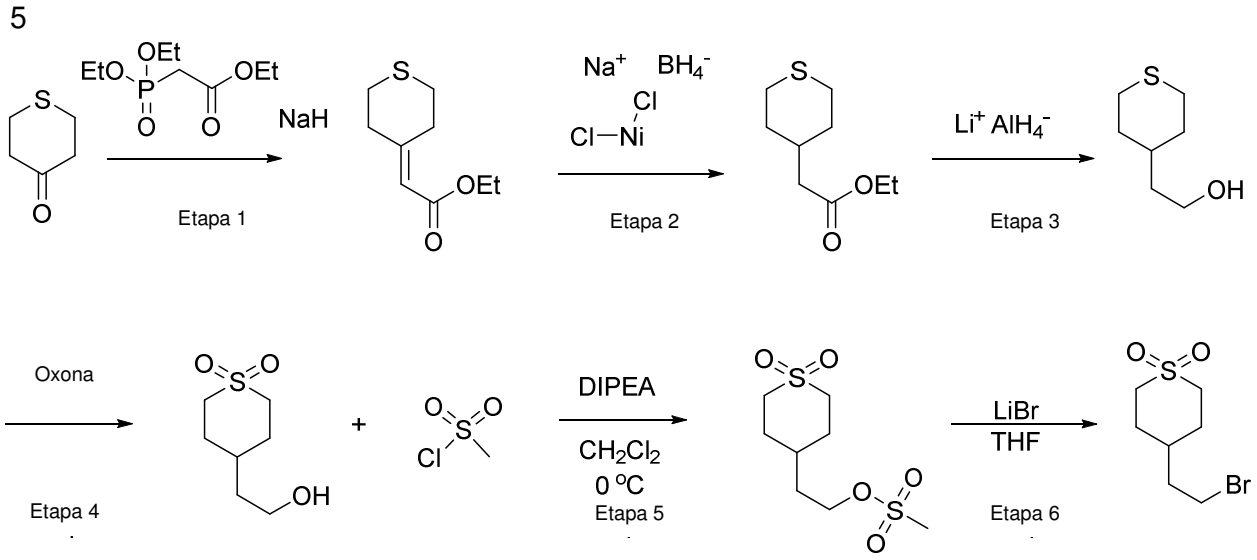
Etapa 3. - (fluorometil) -4- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo racémico (1,15 g, 0,0298 mmol) se purificó por cromatografía de fluidos supercríticos (Procedimiento SFC 1) para proporcionar los compuestos isómeros del título por separado:

Preparación de 1-(flurometil)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de *(R)*-bencilo. Este fue el primer isómero que eluyó de la separación quiral SFC. El producto se aisló como un aceite amarillo (5,45 g, recuperación SFC 98 %, 99,2 % de pureza quiral). RMN de $^{1}$H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 7,42 - 7,30 (m, 5H), 6,54 (a, s, 1H), 5,24 - 5,12 (m, 2H), 4,51 (dm, J = 47,2 Hz, 2H), 2,67 (d, J = 19,3 Hz, 1H), 2.27 a 2.10 (m, 3H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,28 (s, 12H). RMN de $^{19}$F (376MHz, CLOROFORMO-d) □ -225,62 (t, J= 46,8 Hz, 1F).

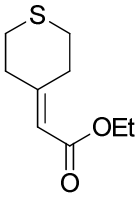
Preparación de 1-(flurometil)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de *(S)*-bencilo. Este fue el segundo isómero que eluyó de la separación quiral SFC. El producto se aisló como un aceite amarillo (4,94 g, recuperación SFC 89 %, 99,3 % de pureza quiral). RMN de $^{1}$H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 7,43 - 7,31 (m, 5H), 6,54 (a, s, 1H), 5,24 - 5,13 (m, 2H), 4,52 (dm, J = 47,2 Hz, 2H), 2,68 (d, J = 19,3 Hz, 1H), 2.27 a 2.10 (m, 3H),

2,01-1,90 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,28 (s, 12H). RMN de $^{19}F$ (376MHz, CLOROFORMO-d) □ -225,61 (t, J= 48,6 Hz, 1F).

Preparación de 1,1-dióxido de 4-(2-bromoetil)tetrahidro-2H-tiropirano

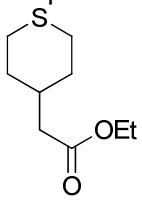



Etapa 1. Preparación de 2- (dihidro-2H-tiopiran-4 (3H)-iliden) acetato de etilo



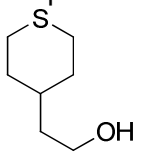
El intermedio del título se preparó de acuerdo con lo notificado por Lammek, Derdowska y Rekowski en Polish Journal of Chemistry *64*, 351 (1990).

Etapa 2: Preparación de 2- (tetrahidro-2H-tiopiran-4-il) acetato de etilo




El intermedio del título se preparó de acuerdo con lo publicado en el documento PCT WO 00/44713 en un rendimiento del 64 % en dos etapas (1 y 2).

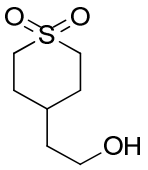
Etapa 3: Preparación de 2- (tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)etanol




A una solución (en baño de hielo, 0 °C) de 2-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il) acetato de etilo (6,4 g, 34,0 mmol) en éter dietílico (100 ml) en un matraz de 500 ml se añadió gota a gota una solución madre 1 M de hidruro de litio y aluminio (34,0 ml, 34,0 mmol) en THF. Una suspensión turbia se formó inicialmente y se observó desprendimiento de gas hidrógeno. La mezcla de reacción se hizo clara cuando se añadieron aproximadamente 2/3 del reactivo LiAlH4. Se retiró el baño de hielo y se dejó calentar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente (~ 19 a 21 ºC) durante 4 horas. La reacción se inactivó con una solución semisaturada de $NH_4Cl$ en HCl 0,5 N gota a gota hasta que se formó una suspensión de color blanco en agitación libre. El sólido se retiró por filtración y se lavó con disolvente adicional. El filtrado y el lavado se combinaron y se concentraron al vacío para dar el intermedio del título (4,9 g 99 %). RMN de $^1H$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 3,71 (t, J = 6,4 Hz, 2H),

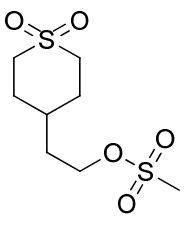
2,78-2,53 (m, 4H), 2,03 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 1,52 (dd, J = 6,8, 3,3 Hz, 3H), 1,46-1,33 (m, 2H).

Etapa 4: Preparación de 1,1-dióxido de 4-(2-hidroxietil)tetrahidro-2H-tiropirano



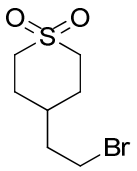
A una solución de 2-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)etanol (182 mg, 1,244 mmol) en acetona (3 ml) a temperatura ambiente, se añadió una suspensión de Oxone® (1,53 g, 2,5 mmol) en agua (7 ml). Se detectó una exotermia suave y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. La suspensión de reacción en bruto se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío para dar un jarabe espeso que contiene el compuesto del título (66 mg 29,8 %). RMN de $^{1}$H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 3,74 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,12-2,92 (m, 4H), 2,15 (dd, J = 13,8, 2,5 Hz, 2H), 1,96-1,84 (m, 2H), 1,84-1,73 (m, 1H), 1,61 (q, J = 6,4 Hz, 2H)

Etapa 5: Preparación de metanosulfonato de 2-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)etilo



Una solución de 1,1-dióxido de 4- (2-hidroxietil) tetrahidro-2H-tiopirano (30 mg, 0,168 mmol) en DCM (1 ml) se enfrió en un baño de hielo en atmósfera de nitrógeno. Se añadió DIPEA (0,088 ml, 0,505 mmol), seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,020 ml, 0,252 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (~ 2 ml) y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una columna de gel de sílice de 12 g y un gradiente del 50-100 % de EtOAc/hexano usando un detector ELS para dar el compuesto deseado en forma de un aceite (37 mg, 86 %). CLEM: m/e 257,10 $(M+H)^+$, 1,086 min (procedimiento 3). RMN de $^1H$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 4,29 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,11-2,94 (m, 4H), 2,14 (dt, J = 14,2, 1,2 Hz, 2H), 1,98-1,73 (m, 5H).

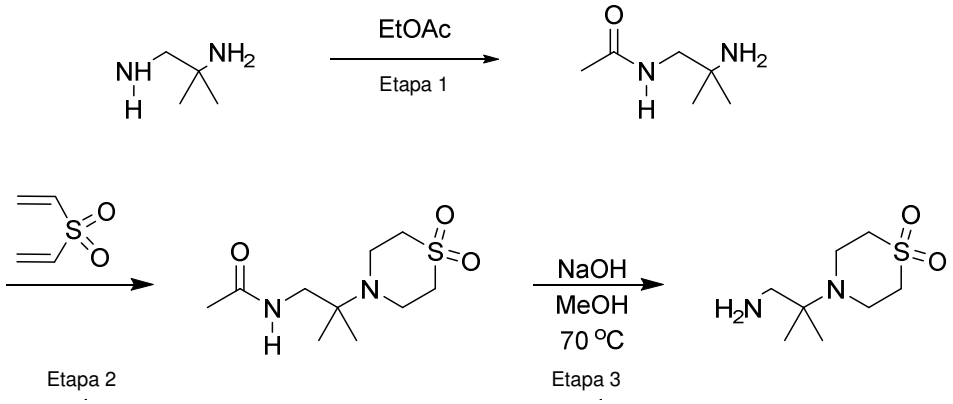
Etapa 6: Preparación de 1,1-dióxido de 4-(2-bromoetil)tetrahidro-2H-tiropirano



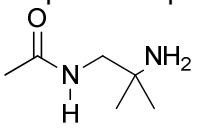

A una solución de metanosulfonato de 2- (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)etilo (37 mg, 0,144 mmol) en THF (2 ml) se añadió bromuro de litio (37,6 mg, 0,433 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18

h. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en DCM (20 ml) y se lavó con salmuera (20 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas de DCM combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$ y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una columna de gel de sílice de 12 g y un gradiente del 40-75 % de EtOAc/hexano usando un detector ELS para dar el producto deseado en forma de un sólido (30 mg, 86 %). CLEM: m/e 241,05 $(M+H)^+$, 1,5 min (procedimiento 3). RMN de $^1H$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 3,46 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,11-2,94 (m, 4H), 2,17-2,07 (m, 2H), 1,96-1,80 (m, 5H).

Preparación de 1,1-dióxido de 4-(1-amino-2-metilpropan-2-il)tiomorfolina



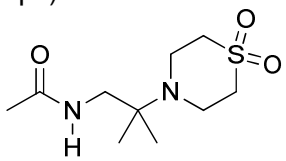

Etapa 1: Preparación de N-(2-amino-2-metilpropil)acetamida



El intermedio del título se preparó de acuerdo con los procedimientos publicados en la patente de Estados Unidos 4906661, en 82 %. RMN de $^1H$

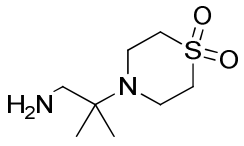
(500MHz, CLOROFORMO-d)  6,01 (a, s, 1H), 3,15 (d, J=5,8 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,14 (s, 6H).

Etapa 2: Preparación de N-(2-(1,1-dioxidotiomorfolino)-2-metilpropil)acetamida



A una solución de N- (2-amino-2-metilpropil) acetamida (2,3 g, 17,67 mmol) en 2-propanol (28 ml) se añadió (vinilsulfonil)eteno (2,3 g, 19,47 mmol) en un recipiente de presión resellable. La mezcla se lavó con nitrógeno y se calentó a 100 ºC durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se comenzó a separar un sólido. El sólido se filtró, se lavó con isopropanol y se secó para dar el producto deseado (2,7 g, 61,5 %). RMN de $^{1}$H (500MHz, CLOROFORMO-d)  5,73 (a, s, 1H), 3,28 (d, J=5,2 Hz, 2H), 3,12 - 3,00 (m, 8H), 2,04 (s, 3H), 1,15 - 1,10 (m, 6H).

Etapa 3: Preparación de 1,1-dióxido de 4-(1-amino-2-metilpropan-2-il)tiomorfolina

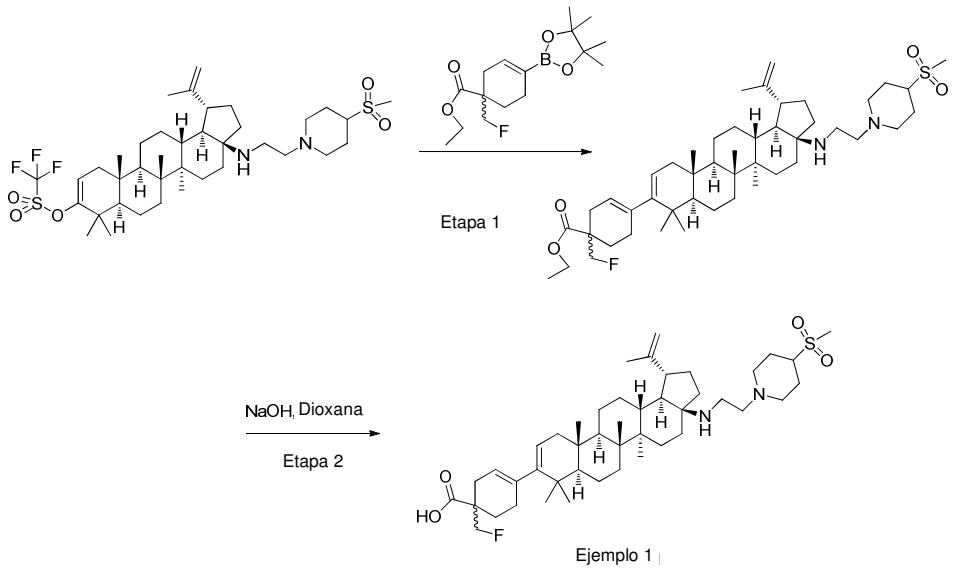


A una solución de N- (2- (1,1-dioxidotiomorfolino) -2-metilpropil)

acetamida (100 mg, 0,403 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió NaOH 1 N (2,013 ml, 2,013 mmol) y la mezcla se agitó a 70 ºC durante 18 h. Se añadió NaOH (2,013 ml, 2,013 mmol) y la solución se agitó a 90 ºC durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar MeOH y el residuo se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una columna de gel de sílice de con 5-10 % de MeOH/$CH_2Cl_2$ usando un detector ELS, para dar el producto deseado en forma de un aceite en rendimiento cuantitativo. CLEM: m/e 207,20 $(M+H)^+$, 0,268 minutos (procedimiento 3). RMN de $^1H$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 3,07 (s, 8H), 2,71 (s, 2H), 1,11 (s, 6H).

Ejemplo 1

Preparación de diastereómeros de ácido (1*R*) - y (1*R*) -1- (fluorometil) -4 - ((1*R*, 3a*R*, 5a*R*, 5B*R*, 7a*R*, 11a*S*, 11B*R*, 13a*R*, 13b*R*) -5a, 5b, 8,8,11a pentametil-3a -((2-(4-(metilsulfonil) piperidin-1-il) etil) amino) -1- (prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a]-crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico




Etapa 1. Preparación de diastereómeros de 1- (fluorometil) -4 - ((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-5a,5b,8,8,11a- pentametil-3a - ((2-(4-(metilsulfonil) piperidin-1-il) etil) amino) -1- (prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta [a]-crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo

Una mezcla de trifluoromethanesulfonato de (1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*R*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]crisen-9-ilo (240 mg, 0.321 mmol) (preparado como se describe en el documento WO2013123019), 1-(fluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo racémico (91 mg, 0,291 mmol), carbonato sódico hidrato (108 mg, 0,874 mmol) y tetraquis paladio

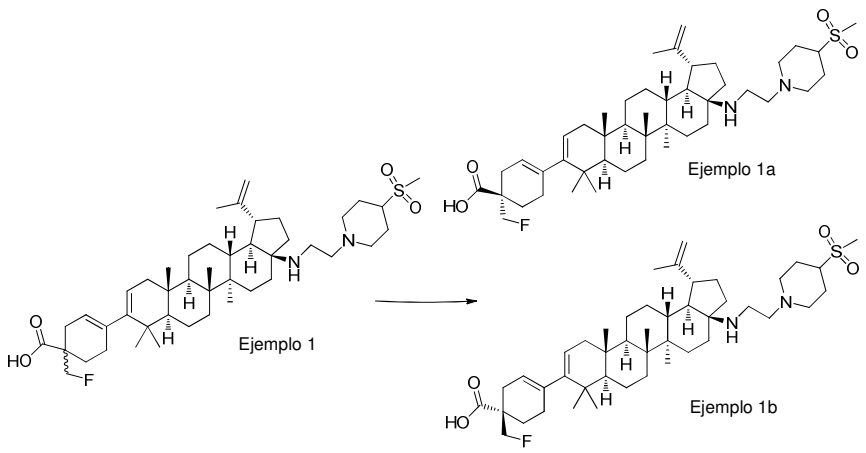
(20,21 mg, 0,017 mmol) se disolvió en dioxano (4 ml) en nitrógeno. Se formó una solución de color naranja, que tras la adición de agua (1 ml) se convirtió en una suspensión de color amarillo muy claro. La mezcla se enfrió a -78 ºC y se realizaron ciclos de evacuación / purga 3 veces. El matraz se sumergió en un baño de aceite calentado a 85 ºC durante un total de dos horas. La suspensión de color negro resultante se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (30 ml). Se recogió la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar un sólido blanco (180 mg, 79 %). EM: m/e 783,47 $(M+H)^+$, 2,36 min (procedimiento 1) RMN de $^1H$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 5,32 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,58-4,37 (m, 2H), 4.25 a 4.15 (m, 2H), 3,24-2,41 (m, 14H), 2,27 - 1,76 (m, 20H), 1,70 (s, 3H), 1,64 - 1,31 (m, 13H), 1,10 - 1,04 (m, 5H), 1,00 - 0,88 (m, 8H), 0,85 (s, 3H). RMN de $^{19}F$ (376MHz, CLOROFORMO-d) □ -225,42 - (s, 1F).

Etapa 2. A una solución de 1- (fluorometil) -4 - ((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-5a,5b,8,8,11a- pentametil-3a - ((2-(4-(metilsulfonil) piperidin-1-il) etil) amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta [a]-crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (180 mg, 0.230 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y MeOH (2 ml) se añadió NaOH (1 N, 2 ml, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a 66 ºC durante 2 horas, formando una solución clara. La mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC preparativa (Xbridge OBD prep shield RP C18 19 x100 mm) (MeCN /$H_2O$ / $AcONH_4$) para dar ácido

1- (fluorometil) -4 - ((*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a - ((2- (4- (metilsulfonil) piperidin-1-il) etil) amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta [a ] crisen-9-il) ciclohex-3-encarboxílico como un sólido blanco (29 mg, 16,7 %). . EM: m/e 755.50 $(M+H)^+$, 2.548 min (procedimiento 4) RMN de $^1$H (400 MHz, CLOROFORMO-d) ) □ 5,34 (a, s, 1H), 5,19 (a, s, 1H), 4,74 (a, s, 1H), 4,61-4,49 (m, 3H), 3,18 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 2,97-2,40 (m, 12H), 2,35-1,78 (m, 14H), 1,73-1,60 (m, 6H), 1,58-1,17 (m, 11H), 1,13 (a, s, 3H), 1,08 (m, 4H), 1,01-0,90 (m, 8H), 0,86 (a, (s, 3H). RMN de $^{19}$F (376MHz, CLOROFORMO-d) □ -217,84 - -231,26 (m, 1F).

Preparación de los Ejemplos 1a y 1b

separación por HPLC del Ejemplo 1 en ácido (*S*)-1-(fluorometil)-4-((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico (Ejemplo 1a) y ácido (*R*)-1-(fluorometil)-4-((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico (Ejemplo 1b)

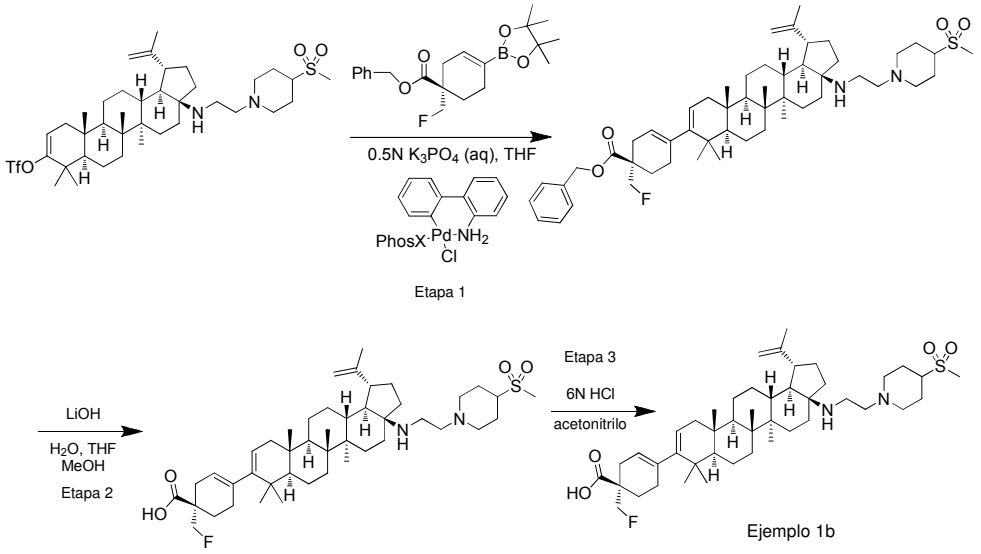



Los dos diastereómeros se separaron usando HPLC preparativa (procedimiento 17). El primer producto en eluir se identificó como ácido (S)-1-(fluorometil) -4 - ((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a -((2-(4-(metilsulfonil) piperidin-1-il) etil) amino) -1- (prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta [a]-crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico (Ejemplo 1a) (sólido blanco, 18 mg, 29,6 %). EM: m/e 755,55 $(M+H)^+$, 2,620 min (procedimiento 4). RMN de $^1H$ (400 MHz, METANOL-d) □ 5,35 (a, s, 1H), 5,21 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,63-4,39 (m, 2H), 3,51-3,43 (m, 1H), 3,41-3,37 (m, 3H), 3,28 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,20 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,10 (a, s, 1H), 3,02 -. 2,96 (m, 3H), 2,85 - 2,68 (m, 2H), 2,63 - 2,51 (m, 2H), 2,35 - 1,78 (m, 16H), 1,77 (s, 3H), 1,74 - 1,28 (m, 15H), 1,21 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (as, 3H), 0,93 (s, 3H). RMN de $^{19}F$ (376MHz, METANOL-$d_4$) □ -227,00 - (s, 1F).

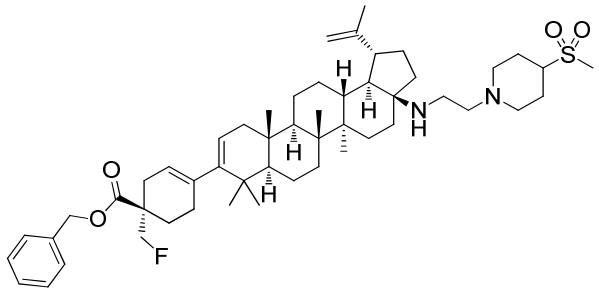
El segundo compuesto aislado se identificó como: ácido (*R*)-1-(fluorometil)-4-((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-5a,5b,8,8,11a-

pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico, (Ejemplo 1b), (sólido blanco, 20 mg, 32.8 %) MS: m/e 755.55 $(M+H)^+$, 2.626 min (procedimiento 4) RMN de $^1H$ (400 MHz, METHANOL-$d_4$) □ 5.35 (a, S., 1H), 5.21 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.85 (a, s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,61 -. 4,36 (m, 2H), 3,38 - 3,19 (m, 6H), 3,05 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,82-2,70 (m, 1H), 2,67-2,50 (m, 2H), 2,45-1,97 (m, 14H), 1,92-1,80 (m, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,73-1,28 (m, 14H), 1,21 (a, s, 3H), 1.14 a 1.8 (m, 3H), 1,01-0,99 (m, 3H), 0,97-0,94 (m, 3H), 0,93 (s, 3H). RMN de $^{19}F$ (376MHz, METANOL-$d_4$) □ -227,04 - (s, 1F).

Procedimiento de preparación alternativo para el Ejemplo 1a: Sal hidrocloruro de ácido (*S*)-1- (fluorometil) -4 - ((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-5a,5b,8,8,11a- pentametil-3a - ((2-(4-(metilsulfonil) piperidin-1-il) etil) amino) -1- (prop-1-en-2-il) 2,3,3a, 4,5, 5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta[a]-crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico bis



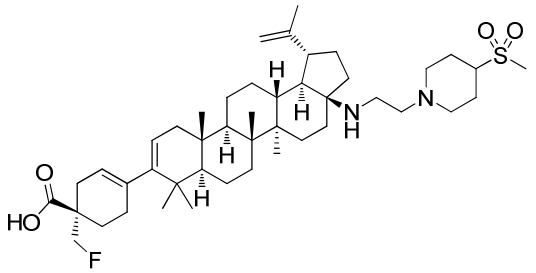

Etapa 1. Preparación de diastereómeros de 1-(fluorometil)-4-((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta [a]-crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (*S*)-bencilo



En un recipiente a presión de 350 ml con tapón roscado de vidrio se combinaron trifluorometanosulfonato de (1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*R*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]crisen-9-ilo (9,00 g, 12,05 mmol), 1-(fluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (4,96 g, 13,25 mmol) y cloruro de cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-biienil)]paladio (II) (precatalizador de cloruro de X-fos aminobifenil paladio, XPhos-Pd-G2, 0,569 g, 0,723 mmol). El recipiente se purgó con nitrógeno y al matraz de reacción se añadió THF anhidro (180 ml). Una solución acuosa recién preparada de $K_3PO_4$ se purgó con gas nitrógeno y se añadió al recipiente (60,2 ml, 30,1 mmol). El recipiente se cerró herméticamente y la solución amarilla resultante se agitó a 80 ºC. El color de la mezcla se oscureció a un verde muy intenso durante 30 min. La mezcla se calentó durante 18 horas. La mezcla de reacción de color verde oliva se diluyó con EtOAc (700 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso al 5 % (250 ml x 2) y después con salmuera (100 ml). La fase acuosa se extrajo con 2 x 100 ml de cloroformo y se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta una espuma amarilla sólida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (800 g de sílice, etapa de elución 3:1 hexanos:acetona para 8 l, después 1:1 hexanos: acetona para 4 l). Las fracciones mixtas de la primera cromatografía (1,0 g de material) se purificaron de nuevo por cromatografía de sílice ultrarrápida (80 g de sílice, elución en gradiente de 100 % de hexanos a 3:1 de hexanos:acetona sobre 8

volúmenes de columna, manteniendo 3:1 hexanos:acetona para 10 volúmenes de columna). De este modo se obtuvo el material deseado (7,18 g, rendimiento del 70,5 %) como un sólido espumoso amarillo. CLEM: m/e 845,6 $(M+H)^+$, 1,57 min (procedimiento 6). RMN de $^1H$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,41-7,31 (m, 5H), 5,32 (s, 2H), 5.23 a 5.15 (m, 2H), 5,13 (dd, J = 6,0, 1,6 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,64-4,44 (m, 3H), 3,13 (dd, J = 15,4, 13,0 Hz, 2H), 2,89-2,78 (m, 4H), 2,68-2,53 (m, 4H), 2,52-2,41 (m, 2H), 2.21 a 1.16 (m, 31H), 1,13-0,99 (m, 7H), 0,97 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,85 (s, 3H). RMN de $^{19}F$ (376MHz, CLOROFORMO-d) □ -225,07 (t, J= 46,8 Hz, 1F).

Etapa 2. Preparación de diastereómeros de ácido (*S*)-1- (fluorometil) -4 -((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-5a,5b,8,8,11a- pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta [a]-crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico.




En matraz de fondo redondo de 500 ml se combinaron 1- (fluorometil) -4 - ((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-5a,5b,8,8,11a- pentametil-3a -((500-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta [a]-crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (*S*)-bencilo con hidróxido de litio acuoso 1,0M (42,4 ml, 42,4 mmol) y tetrahidrofurano (50 ml) y MeOH (50 ml). La mezcla se calentó a 75 °C durante 2,5 horas. La mezcla casi negra se concentró a presión reducida para dar un residuo sólido. El residuo se volvió a disolver en una mezcla de acetonitrilo (50 ml) y cloroformo (50 ml) y la solución negra se trató gota a gota con ácido trifluoroacético (6,54 ml, 85 mmol). Después, la mezcla se concentró a presión reducida para dar una mezcla de dos fases (aceite negro con líquido claro flotando por encima). Esta mezcla se diluyó con acetonitrilo:cloroformo (150 ml) y se concentró a presión reducida de nuevo. Esta disolución / reconcentración se repitió una vez más para dar un aceite negro que se colocó en alto vacío durante la noche. El aceite negro se solidificó durante la noche hasta producir una espuma. El sólido bruto de color negro se disolvió en una mezcla de cloroformo (20 ml) y acetona (5 ml) y se cargó en una columna corta compuesta por sílice (aproximadamente 60 g) con celite en la parte superior (aproximadamente 25 g). La elución con 1:1 de acetona:cloroformo (500 ml) seguido de 3:1 de acetona:cloroformo (1000 ml) eliminó el color negro y el producto eluyó como una banda amarilla. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar un sólido de espuma higroscópico de color amarillo (16 g). Una porción de este sólido (aproximadamente 1,4 g) se disolvió fácilmente en 5 ml de 80:20 de acetonitrilo:agua y se cargó sobre un cartucho de 130 g de Redisep Rf Gold C18. Disolvente A = agua al 90 %: acetonitrilo al 10 %, TFA al 0,1 % Disolvente B = agua al 10 %: acetonitrilo al 90 %:TFA al 0,1 %. Gradiente de elución 30-100 % de B en 8 volúmenes de columna, después mantener el

100 % de B para 8 volúmenes de columna. La concentración a presión reducida de las fracciones que contienen el producto dio un polvo blanco limpio. Este material puro se reservó como lote 1. El resto del material en bruto (aproximadamente 14,5 g) se disolvió fácilmente en 20 ml de una mezcla 80:20 de acetonitrilo: agua. Este material bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en 9 inyecciones usando e procedimiento de HPLC prep 1. El material puro obtenido de esta manera se combinó con el material puro del lote 1 obtenido anteriormente para dar 6,32 g de un polvo blanco limpio (Lote 2) junto con material ligeramente impuro (1,40 g) a partir de fracciones mixtas. El material de las fracciones mixtas (1,40 g) se cargó en el mínimo de 80:20 acetonitrilo: agua sobre un cartucho de 130 g Isco Redisep Rf Gold C18. Disolvente A = agua al 90 %: acetonitrilo al 10 %, TFA al 0,1 % Disolvente B = agua al 10 %: acetonitrilo al 90 %:TFA al 0,1 %. Gradiente de elución 30-100 % de B en 10 volúmenes de columna, después mantener el 100 % de B para 4 volúmenes de columna. La concentración a presión reducida de las fracciones que contienen el producto dio una espuma blanca limpia (1,17 g). Este material se combinó con el material limpio del lote 2 para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA (7,41 g, rendimiento del 89 %, espuma de color blanco). CLEM: m/e 755,6 $(M+H)^+$, 1,29 min (procedimiento 6). RMN de $^1H$ (400 MHz, Acético) □ 5,39 (a, s, 1H), 5,24 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,56 (dm, J = 47,2 Hz, 2H), 3,93-3,65 (m, 6H), 3,43 (tt, J = 11,3, 3,9 Hz, 1H), 3,26 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,86-2,73 (m, 1H), 2,61 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,43 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 2,35-2,13 (m, 7H), 2.13 a 2.9 (m, 1H), 2,01-1,78 (m, 4H), 1,78-1,70 ( m, 4H), 1,69-1,45 (m, 9H), 1,45-1,27 (m, 3H), 1.24 a

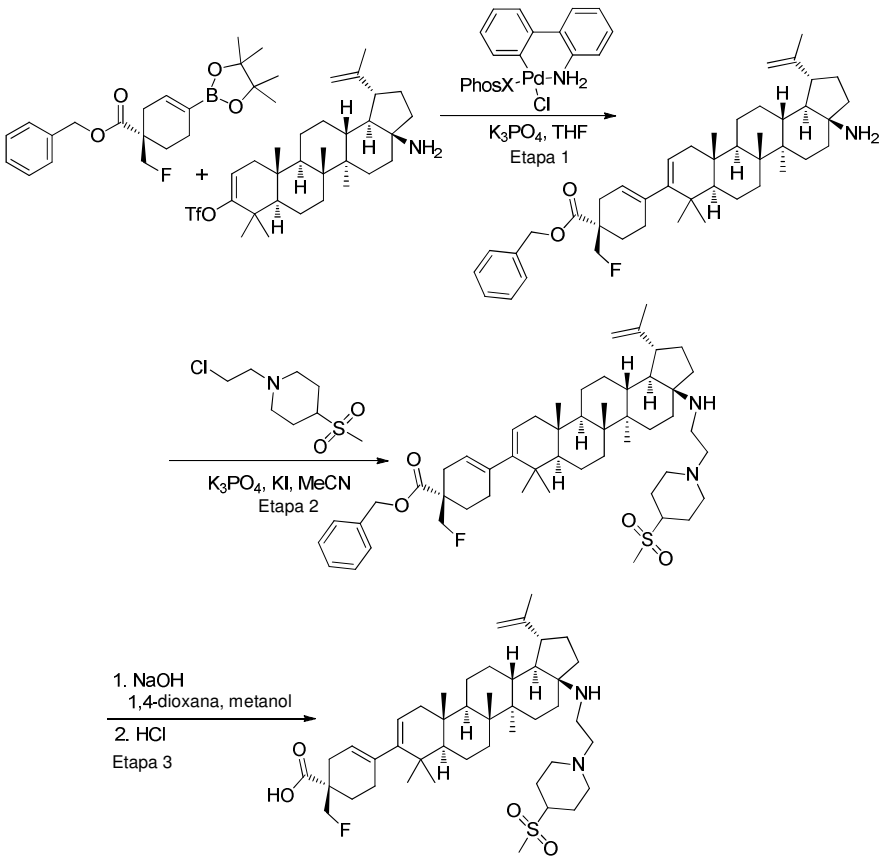
1.12 (m, 5H), 1,10 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H). RMN de $^{19}F$ (376MHz, acético) □ -76,46 s, 1F), -225,82 (t, *J*=46,8 Hz, 1F).

Etapa 3. En un matraz de fondo redondo de 500 ml con barra de agitación magnética se combinaron acetonitrilo (150 ml) con ácido clorhídrico, acuoso 6,0 M (37,1 ml, 223 mmol). A la mezcla agitada rápidamente se añadió a través de un embudo de goteo una solución de ácido (S)-1- (fluorometil) -4 - ((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-5a,5b,8,8,11a- pentametil-3a - ((2-(4-(metilsulfonil) piperidin-1-il) etil) amino) -1- (prop-1-en-2-il) 2,3,3a, 4,5, 5a, 5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta[a]-crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico, sal de TFA (7,30 g, 7,42 mmol) disuelto en acetonitrilo (60 ml). Casi inmediatamente se formó un precipitado blanco y se convirtió en más pesados a medida que progresó la adición. La adición se completó en 20 minutos en total. La suspensión blanca lechosa se agitó a temperatura ambiente durante 1,25 horas. La suspensión se enfrió en un baño de hielo y el sólido blanco muy fino sólido producido de este modo se aisló por filtración, se lavó con acetonitrilo frío de hielo, se dejó secar al aire y luego se secó a alto vacío a temperatura ambiente. De este modo se aisló el producto deseado como un polvo blanco (5,857 g, 95 % de rendimiento). CLEM: m/e 755,5 $(M+H)^+$, 1,27 min (procedimiento 6). RMN de $^1H$ (400 MHz, Acético) □ 5,39 (a, s, 1H), 5,25 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,89 (us, 1H), 4,75 (z, 1H), 4,55 (dm, J = 47,2 Hz, 2H), 4,13-3,87 (m, 4H), 3,82 (a, s, 2H), 3,55 - 3,42 (m, 2H), 3,39 (a, s, 1H), 3,03 (s, 3H), 3,01-2,90 (m, 1H), 2,62 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 2,55-2,43 (m, 2H), 2,43-2,14 (m, 8H ), 1,95-1,79 (m, 3H), 1,79-1,71 (m, 4H), 1,69-1,47 (m, 9H), 1,47-1,28 (m, 4H), 1,22 (s, 3H), 1.19 a 1.12 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 1,01 (s,

3H), 0,99 (s, 3H), 0,96 (s, 3H). RMN de $^{19}F$ (376MHz, acético) □ -225,81 (t, J= 45,1 Hz, 1F).

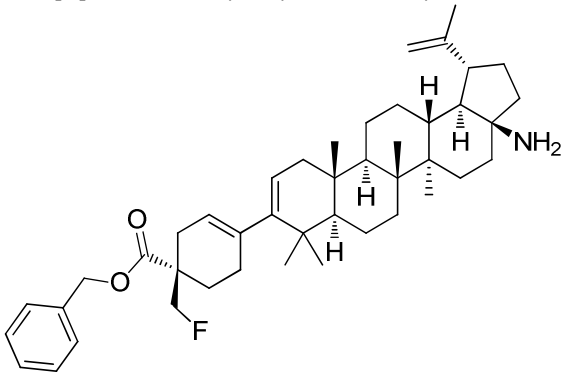
Procedimiento de preparación alternativo para el ejemplo 1b

Preparación de diastereómeros de ácido (*R*)-1- (fluorometil) -4 - ((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-5a,5b,8,8,11a- pentametil-3a - ((2-(4-(metilsulfonil) piperidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a, 4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta[a]- crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico




Ejemplo 1b

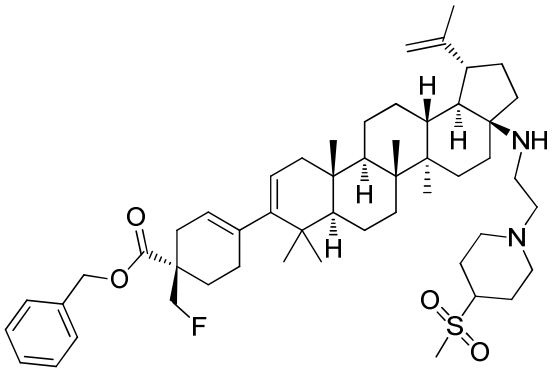
Etapa 1. Preparación de 4- (fluorometil) -4 -((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta [a]-crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (*R*)-bencilo




A un matraz que contiene trifluorometanosulfonato de (1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*R*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1- (prop-1-en-2-il) 2,3,3a, 4,5,5a, 5b, 6,7,7a, 8,11,11a, 11b, 12,13,13a, 13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen- 9-ilo (3,0 g, 5,38 mmol), 1- (fluorometil) -4- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-bencilo (2,013 g, 5,38 mmol) (preparado como se describe en el documento WO2013169578 y fosfato de potasio tribásico (3,43 g, 16,14 mmol) se añadió la segunda generación de precatalizador de Buchwald X-Phos (0,042 g, 0,134 mmol). La mezcla se diluyó con THF (20 ml) y agua (4 ml), se lavó abundantemente con nitrógeno y se calentó a 50 °C. Después de calentar la mezcla durante 15,5 h, se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró parcialmente a presión reducida. La mezcla se diluyó con agua (75 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Las capas

orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una mezcla de metanol al 0-10 % en gradiente de diclorometano y una columna de gel de sílice de 220 g para dar el producto del título (3,34 g, 95 % de rendimiento) como una espuma de color blanquecino. CLEM: (m/e): 656,6 $(M+H)^+$, 2,30 min (procedimiento 1). RMN de $^1H$ (500MHz, CLOROFORMO-d)  7,39 - 7,30 (m, 5H), 5,32 (a, s, 1H), 5,21 -. 5,15 (m, 2H), 5,11 (dd, J = 6,1, 1,9 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 2,1, 1,3 Hz, 1H), 4,53 (dm, J = 47,3 Hz, 2H), 2,64-2,51 (m, 2H), 2,23-1,93 (m, 7H), 1,70 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 1,85-0,83 (m, 22H).

Etapa 2. Preparación de 1-(fluorometil)-4-((1*R*,3a*S*,5a*R*,5bR,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta [a]-crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-bencilo



A un matraz sellable que contiene 4-((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prp-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il) -1- (fluorometil) ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo (3,34 g, 5,09 mmol) se añadió ácido fosfórico, sal de potasio (5,40 g, 25,5 mmol), yoduro de potasio (0,930 g, 5,60 mmol) y 1-(2-cloroetil)-4-(metilsulfonil) piperidina-HCl (4,01 g, 15,28 mmol). La mezcla se diluyó con acetonitrilo (50 ml), se lavó abundantemente con nitrógeno, a continuación, el matraz se selló y se calentó a 100 °C. Después de 4 h de calentamiento, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 50 ml de acetonitrilo y se añadió 1 g adicional de 1- (2-cloroetil) -4- (metilsulfonil)piperidina-HCl. El matraz se selló y la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo con diclorometano (75 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando MeOH 0-8 % en gradiente de diclorometano y una columna de gel de sílice de 220 g. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se volvió a purificar por cromatografía de fase inversa (150 g columna C18, 30-90 % de acetonitrilo en gradiente de agua con 0,1 % de TFA añadido) para dar la sal de TFA del producto del título (3,17 g, 3,30 mmol, 64,9 % de rendimiento) como una espuma blanca. CLEM: (m/e): 845,6 $(M+H)^+$, 2,10 min (procedimiento 1). RMN

de $^{1}$H (500MHz, CLOROFORMO-d) □ 7,39 - 7,30 (m, 5H), 5,32 (a, s, 1H), 5,21 -. 5,15 (m, 2H), 5,11 (dd, J = 6,1, 1,7 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,53 (dm, J = 47,1 Hz, 2H), 3,44-3,21 (m, 6H), 3.17 a 3.8 (m, 1H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,79-2,57 (m, 4H), 1,69 ( s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 2,37-0,83 (m, 31H).

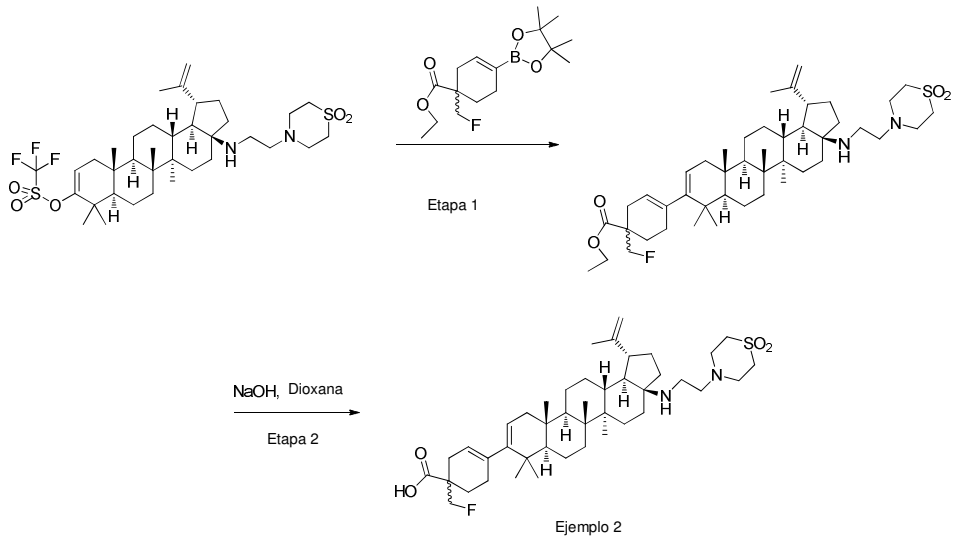
Etapa 3. A una solución de 1- (fluorometil) -4 - ((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-5a,5b,8,8,11a- pentametil-3a - ((2-(4-(metilsulfonil) piperidin-1-il) etil) amino) -1- (prop-1-en-2-il) 2,3,3a, 4,5, 5a, 5b, 6,7,7a, 8,11,11a, 11b, 12,13,13a, 13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta [a]-crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (*R*)-bencilo (3,17 g, 3.75 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y metanol (10 ml) se añadió NaOH (3 N(750 ml, 22,50 mmol) y la mezcla se calentó a 80 ºC durante 17 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró parcialmente a presión reducida. La mezcla se hizo ácida mediante la adición de HCl 1N y los sólidos que se formaron se recogieron por filtración. Al material sólido recogido se añadieron 20 ml de agua y solución de NaOH 1N (9,38 ml, 9,38 mmol). La mezcla se agitó durante diez minutos, después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y acetonitrilo (30 ml) y se trató con TFA (1,445 ml, 18,75 mmol). Después, la mezcla se concentró a presión reducida y se adsorbió en gel de sílice y se purificó usando un gradiente de cloroformo 20-30 % en acetona y una columna de gel de sílice de 220 g. Las fracciones que contienen el producto previsto se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando el producto como la sal de TFA. Para convertir en la sal de HCl, el residuo se diluyó con 200 ml de acetonitrilo y se añadió una solución de

HCl 6 N (6,66 ml, 40,0 mmol). Se formaron sólidos formados y la mezcla se diluyó con 20 ml de cloroformo. Los sólidos no se disolvieron, por lo que la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó de nuevo con acetonitrilo y cloroformo y se añadió HCl 6 N (6,66 ml, 40,0 mmol). La mezcla se concentró a presión reducida y el procedimiento se repitió una tercera vez. A continuación, los sólidos se diluyeron con acetonitrilo y se calentaron a reflujo, después se enfriaron hasta la temperatura ambiente y se recogieron por filtración, para dar la sal HCl del producto esperado. Desde una impureza de ~ 1,5 % estaba todavía presente, la mezcla se reconvirtió en la sal de TFA para la purificación mediante la adición de 20 ml de agua y NaOH 1 N (8,26 ml, 8,26 mmol), agitando durante varios minutos, después se concentró a presión reducida. A continuación, el residuo se diluyó con agua (20 ml) y acetonitrilo (30 ml) y se trató con TFA (1,273 ml, 16,52 mmol). La mezcla se concentró a presión reducida y se adsorbió en gel de sílice y se purificó usando un gradiente de cloroformo 20-30 % en acetona y una columna de gel de sílice de 220 g. Las fracciones que contienen el compuesto del título donde se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando el producto como la sal de TFA. La HPLC del residuo todavía mostraba impurezas menores presentes. La mezcla se purificó de nuevo usando una columna C18 de 150 g y un gradiente de 30-90 % de acetonitrilo en agua con 0,1 % de TFA añadido. Las fracciones que contienen el producto previsto se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando el producto como un sólido blanco, la sal de TFA del producto del título. Para convertir en la sal de HCl, el residuo se disolvió en acetonitrilo y se trató con solución de HCl 6 N (6,66 ml, 40,0 mmol), a continuación, se concentró a presión reducida. Este proceso se repitió dos

veces adicionales, a continuación, los sólidos se diluyeron con acetonitrilo, se calentaron a reflujo, se enfriaron y se recogieron mediante filtración para dar ácido (*R*)-1-(fluorometil)-4-((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2- (4- (metilsulfonil) piperidin-1-il) etil) amino) -1-(prop-1-en-2-il)2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-encarboxílico, sal bis HCl (1,6 g, 1,859 mmol, 49,6 % de rendimiento) como un sólido blanco. CLEM: (m/e): 755,5 $(M+H)^+$, 1,69 min (procedimiento 1). RMN de $^1H$ (400 MHz, ácido acético-$d_4$) □ = 5,37 (a, s, 1H), 5,22 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,53 (dm, J = 47,0 Hz, 2H), 4,09-3,72 (m, 6H), 3,51-3,27 (m, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,59 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 2,52-2,40 (m, 2H), 1,74 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 2,39-1,04 (m, 29H), 1,00 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H). C45H71FN2O4S • 2,0 HCl • 1,530 H2O.

Ejemplo 2

Preparación del ácido (*R*)- y (1*S*)-4-((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta [a]-crisen-9-il)-1-ciclohex-3-enocarboxílico




Ejemplo 2

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

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 82 % siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 1-(fluorometil) -4 - ((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo, usando trifluorometanosulfonato de 3a (1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*R*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino) etil) amino) -5a, 5b, 8,8,11a-pentametil-1- (prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo (preparado como se describe en el documento

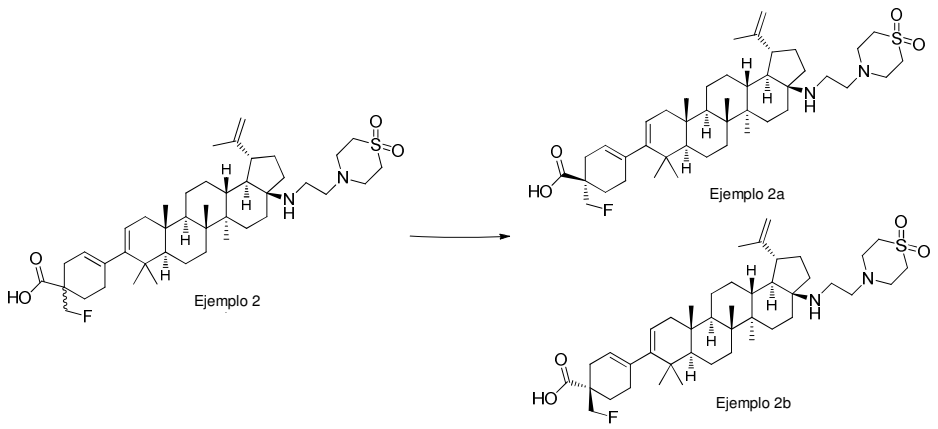
WO2013123019) en lugar de trifluorometanosulfonato de (1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*R*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a - ((2- (4-(metilsulfonil) piperidin-1-il) etil) amino) -1- (prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a]crisen-9-ilo como reactivo. EM: m/e 755,55 $(M+H)^+$, 2,706 min (procedimiento 4) RMN de $^1$H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 5,32 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,66-4,58 (m, 1H), 4,56-4,39 (m, 2H), 4.26 a 4.15 (m, 2H), 3,17-2,92 (m, 8H), 2,83-2,45 (m, 6H), 02/22 a 02/05 (m, 3H), 2,03-1,72 (m, 5H), 1,69 (s, 3H), 1,65-1,26 (m, 16H), 1,23 (a, s, 3H), 1,18 -. 1,02 (m, 7H), 1,01 - 0,89 (m, 8H), 0,86 (as, 3H), RMN de $^{19}$F (376MHz, CLOROFORMO-d) □ -225,41 (s, 1F).

Etapa 2. El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 11,5 % siguiendo el procedimiento descrito anteriormente en la etapa 2 para la preparación de 1-(fluorometil) -4 - ((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo, usando 4-((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)amino) -5a, 5b, 8,8,11a-pentametil-1- (prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex.3.enocarboxilato de etilo en lugar de (1-(fluorometil)-4-((1R, 3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a - ((2- (4-(metilsulfonil) piperidin-1-il) etil) amino) -1-

(prop-1-en-2-il)- 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo como reactivo. EM: m/e 727,55 $(M+H)^+$, 2,527 min (procedimiento 4) RMN de $^1H$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 5,34 (a, s, 1H), 5,18 (a, s, 1H), 4,76 (a, s, 2H), 4,64 - 4,56 (m, 2H), 4,48 (a, s, 1H), 3,26 -. 2,94 (m, 8H), 2,90 - 2,38 (m, 6H), 2,32 - 1,77 (m, 10H), 1,70 (m, 6H), 1,61 - 1,17 (m, 12H), 1,15 - 1,03 (m, 6H), 1,01 - 0,91 (m, 8H), 0,87 (a, s, 3H), RMN de $^{19}H$ (470MHz, CLOROFORMO-d) □ -225,02 (a, s, 1F).

Preparación de los Ejemplos 2a y 2b

separación por HPLC del Ejemplo 2 en ácido (*S*)-4-((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino) etil) amino) -5a, 5b, 8,8,11a-pentametil-1- (prop-1-en-2-il) 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il) -1- (fluorometil) ciclohex-3-encarboxílico (Ejemplo 2a) y ácido (*R*)-4-((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino) etil) amino) -5a, 5b, 8,8,11a-pentametil -1- (prop-1-en-2-il) 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b -octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il) -1- (fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico (Ejemplo 2b)



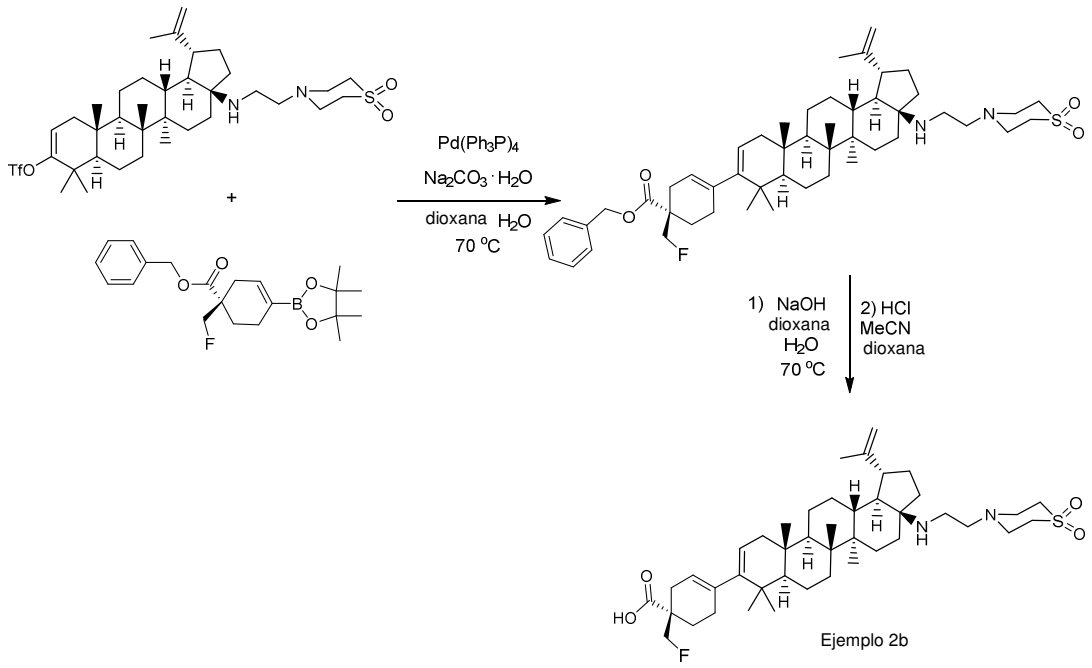

Los dos diastereómeros se separaron usando HPLC preparativa (procedimiento 17). El primer producto en eluir se identificó como ácido (*S*)-4-((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)amino)- 5a,5b,8,8,11a-pentametil-1- (prop-1-en-2-il) 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta [a]-crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohexe-3-enocarboxílico (Ejemplo 2a) (sólido blanco, 7 mg, 33 %). EM: m/e 727,55 $(M+H)^+$, 2,650 min (procedimiento 4) RMN de $^1$H (400 MHz, METANOL-d) □ 5,35 (a, s, 1H), 5,27 -. 5.15 (ma, 1H), 4,87-4,80 (m, 1H), 4,73 (a, s, 1H), 4,62 -. 4,37 (m, 2H), 3,29 - 3,17 (m, 8H), 3,16 - 3,05 (m, 3H), 3,02 - 2,86 (m, 1H), 2,80 (td, J = 11,0, 5,5 Hz, 1H), 2,63-2,46 (m, 1H), 2,36-1,80 (m, 12H), 1,76 (a, s, 3H), 1,75 -. 1,29 (m, 15H), 1,20 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,98 (z, 3H), 0,95 (s, 3H). RMN de $^{19}$F (376MHz, METANOL-$d_4$) □ -227,04 - (s, 1F).

El segundo compuesto en eluir aislado se identificó como ácido (*R*)-4-((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)amino)- 5a,5b,8,8,11a-pentametil-1- (prop-1-en-2-il)

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta [a]-crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohexe-3-enocarboxílico (Ejemplo 2b) (sólido blanco, 7 mg, 33 %). EM: m/e 727,55 $(M+H)^+$, 2,644 min (procedimiento 4). RMN de $^1$H (400 MHz, METANOL-d) □ 5,36 (a, s, 1H), 5,22 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,88 -. 4,81 (m, 1H), 4,78 - 4,68 (m, 1H), 4,64 - 4,36 (m, 2H), 3,30 - 3,15 (m, 8H), 03/17 a 03/03 (m, 3H), 2,99-2,88 (m, 1H), 2,86-2,72 (m, 1H), 2,63-2,50 (m, 1H), 2,37-1,97 (m, 8H), 1,92 - 1,80 (m, 4H), 1,78 (s, 3H), 1,74 - 1,28 (m, 15H), 1,22 - 1,19 (m, 3H), 1,15 - 1,11 (m, 3H), 0,99 (a, s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,950,92 (m, 3H). RMN de $^{19}$H (376MHz, METANOL-$d_4$) □ -227,05 (a, s, 1F).

Procedimientos de preparación alternativos para el Ejemplo 2b

Procedimiento A: ácido (*R*)-4-((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)amino)- 5a,5b,8,8,11a-pentametil-1- (prop-1-en-2-il) 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta [a]-crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohexe-3-enocarboxílico usando 1-(fluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (*R*)-bencilo




Etapa 1: Preparación de 4-((1R,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta [a]-crisen-9-il)-1-ciclohex-3-enocarboxilato de (*R*)-bencilo

Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*R*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]crisen-9-ilo (1,75 g, 2,434 mmol), 1-(fluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (*R*)-bencilo (1,00

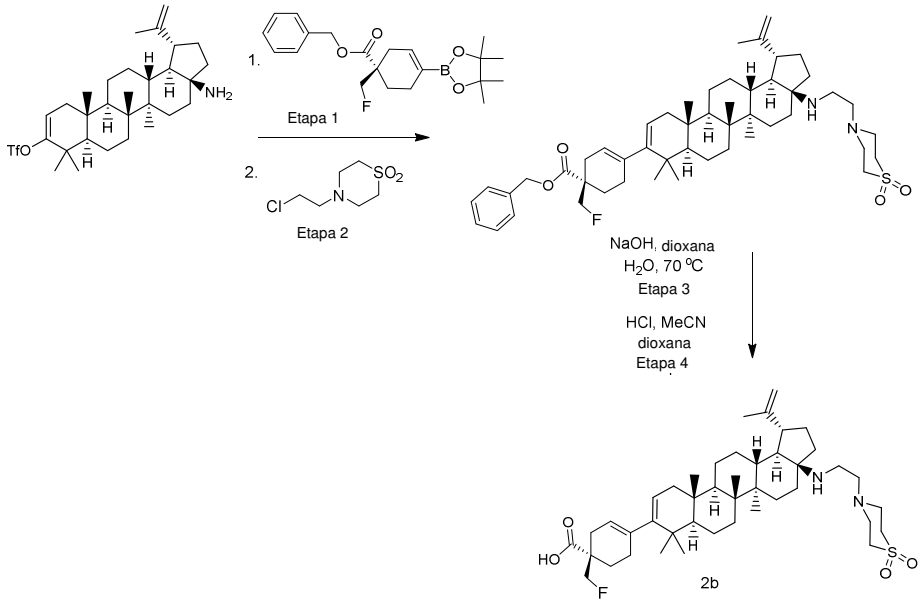
g, 2,68 mmol), $Na_2CO_3.H_2O$ (0,91 g, 7,30 mmol) y $Pd(Ph_3P)_4$ (0,17 g, 0,15 mmol) en dioxano ( 40 ml) y agua (10,00 ml) en $N_2$ se enfrió a -78 ºC. La solución se convirtió en un sólido. Se realizó aspirado / purga con ciclos de $N_2$tres veces. Se agitó la mezcla a 70 °C durante 1 hora. El color cambió a parduzco oscuro. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con $H_2O$ (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ filtrado y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice eluida con 0-35 % de EtOAc/Hexano dando el compuesto del título como un sólido (1,12 g, 56 %). RMN de $^1$H (500 MHz, CLOROFORMO-d) □ 7,39-7,30 (m, 5H), 5,32 (s, 1H), 5,22-5.14 (m, 2H), 5,11 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H ), 4,60 (s, 1H), 4,60-4,45 (m, 2H), 3,13-2,98 (m, 8H), 2,72-2,54 (m, 5H), 2,51-2,43 (m, 1H), 2,23-1,00 (m, 27H), 1,69 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,85 (s, 3H). RMN de $^{13}$C (126MHz, *CLOROFORMO*-d) □ 174,30, 150,72, 147,90, 139,10, 135,94, 128,52, 128,13, 127,97, 121,41, 121,30, 109,41, 87,60, 86,21, 66,62, 62,72, 57,21, 52,91, 51,29, 51,00, 49,71, 49,39, 47,38, 45,84, 45,70, 41,98, 41,64, 40,64, 38,71, 37,46, 36,80, 36,09, 34,14, 33,61, 30,05, 29,74, 29,18, 29,14, 29,06, 28,66, 26,79, 26,43, 26,39, 25,24, 21,52, 21,36, 19,66, 19,56, 16,30, 16,04, 14,34. RMN de $^{19}$F (470 MHz, *CLOROFORMO*-d) □ -225,09 (t, *J*= 47,3 Hz, 1F). EM m/e 817,50 $(M+H)^+$, 2,32 min (procedimiento 5).

Etapa 2: Una solución de 4-((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (*R*)-bencilo (2,3 g, 2,81 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) y $H_2O$ (30 ml) se enfrió en un baño de hielo y se añadió NaOH 1N (28 ml, 28 mmol). La mezcla turbia resultante se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se colocó en un baño de hielo antes de que neutralizarla con HCl 0,5 N. Se agitó la mezcla durante la noche. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con MeOH - $H_2O$ y se secó al vacío. El sólido se disolvió en MeCN (80 ml) y dioxano (20 ml) y se añadió gota a gota HCl 6 N (50 ml). Se agitó la mezcla durante 1 hora. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con MeCN y se secó al vacío con 4-((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (*R*)-bencilo como la sal bis-HCl (1,95 g, 90 %). RMN de $^1$H (400 MHz, *METANOL*-$d_4$) □ 5,34 (s, 1H), 5,20 (dd, *J*=6,1, 1,6 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,58 - 4,39 (m, 2H), 3,45 - 3,11 (m, 12H), 2,87 (td, *J*=11,0, 5,5 Hz, 1H), 2,55 (d, *J*=16,6 Hz, 1H), 2,34 - 1,08 (m, 27H), 1,77 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H). RMN de 13C (126MHz, *METANOL*-$d_4$) □ 178,20, 149,71, 149,37, 140,47, 123,31, 122,51, 112,28, 89,36, 87,98, 73,56, 54,52, 51,90, 50,64, 50,43, 49,82, 47,03, 46,91, 46,76, 43,44, 42,95, 42,13, 40,78, 38,87, 38,77, 37,41, 34,96, 33,19, 30,55, 30,46, 30,42, 30,38, 29,37, 27,91, 27,72, 27,67, 27,54, 26,53, 22,26, 20,82, 19,41, 17,33, 17,09, 14,85. RMN de

$^{19}F$ (470MHz, CLOROFORMO-$d_4$) □ -227,03 - (s, 1F). EM m/e 727,45 $(M+H)^+$, 2,55 min (procedimiento 4).

Procedimiento B:




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

A un matraz que contiene (1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*R*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]crisen-9-il trifluorometanosulfonato (8,9 g, 15,96 mmol), 1-(fluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-

enocarboxilato de (*R*)-bencilo (6,57 g, 17,55 mmol) y fosfato potásico tribásico (10,16 g, 47,9 mmol) se añadió precatalizador Xphos de Buchwald de 2ª generación (0,313 g, 0,399 mmol). La mezcla se diluyó con THF (50 ml) y agua (10 ml), se aclaró con nitrógeno y luego se calentó a 50 °C durante 22 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró parcialmente y se diluyó con agua (150 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml) (se observaron algunos sólidos entre las capas de la primera extracción por lo que se añadió exceso de acetato de etilo para garantizar la disolución del producto), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de 0-10 % de metanol en diclorometano y una columna de gel de sílice de 220 g. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el producto como un sólido amarillo con impurezas minoritarias presentes que se llevarán a la siguiente etapa.

Etapa 2. A un matraz sellable que contiene 4-((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (*R*)-bencilo (10,5 g, 16,0 mmol) se añadió fosfato potásico tribásico (13,59 g, 64,0 mmol), yoduro potásico (3,99 g, 24,01 mmol) y 1,1-dióxido 4-(2-cloroetil)tiomorfolino, HCl (9,37 g, 40,0 mmol). La mezcla se diluyó con acetonitrilo (200 ml), se aclaró con nitrógeno, se selló y se calentó a 100 °C. Después de calentar la mezcla durante 16 horas, se enfrió a la temperatura ambiente, se transfirió a un

matraz de fondo redondo usando diclorometano y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml y luego 2 x 150 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de 0-6 % de metanol en diclorometano y una columna de gel de sílice de 330g. Las fracciones que contienen el producto previsto se combinaron y se concentraron a presión reducida dando el producto con otras impurezas como un aceito rojo espeso. El residuo se disolvió en acetonitrilo y se dividió en tres fracciones y se volvió a purificar usando un 25-100 % de gradiente de A a B (A = 9:1 de agua: acetonitrilo con 0,1 % de TFA añadido, B = 1:9 de agua: acetonitrilo con 0,1 % TFA añadido) y una columna de 275 g C18. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el producto como la sal de TFA. Las fracciones menos puras se combinaron y se concentraron, después se purificaron de nuevo usando el mismo procedimiento de fase inversa anterior. La sal de TFA de los productos se diluyó con $NaHCO_3$ (150 ml) saturado acuoso y se extrajo con diclorometano (150 ml y después 3x75 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto (7,52g, 9,2 mmol, 57,5 % de rendimiento en dos etapas) como un sólido blanco.

Etapa 3. A una solución de 4-((1*R*,3a*S*,5aR,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-

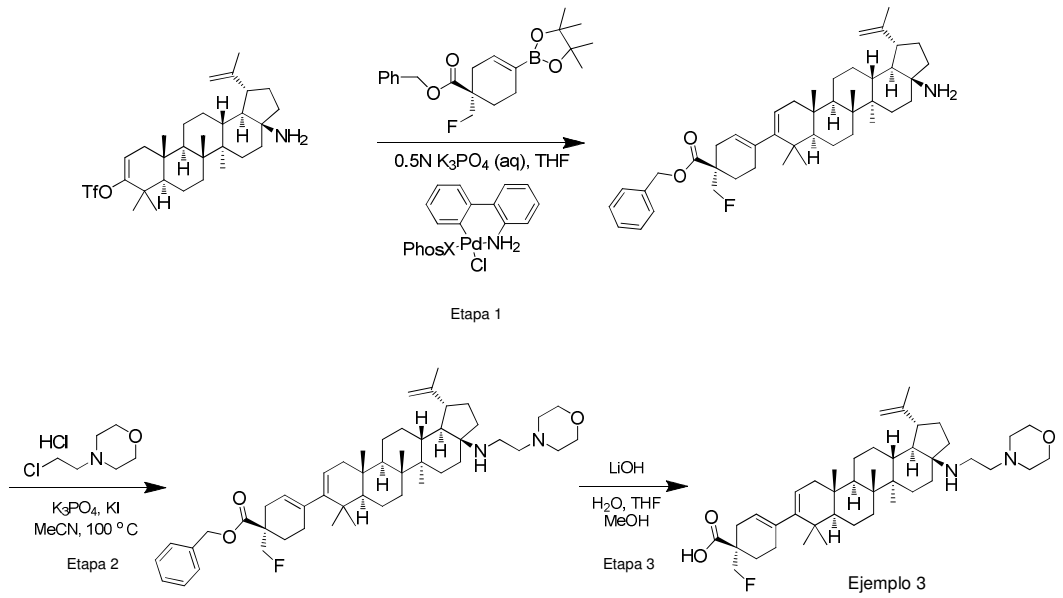
ciclopenta[*a*]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (*R*)-bencilo (0,6 g, 0,734 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y metanol (2 ml) se añadió NaOH (1N) (2,94 ml, 2,94 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2,5 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente.

Etapa 4. Se añadió una solución de HCl 1 N (5 ml, 5,00 mmol) a la mezcla y se concentró parcialmente a presión reducida hasta que comenzaron a formarse sólidos, después la mezcla se puso en el refrigerador durante la noche.

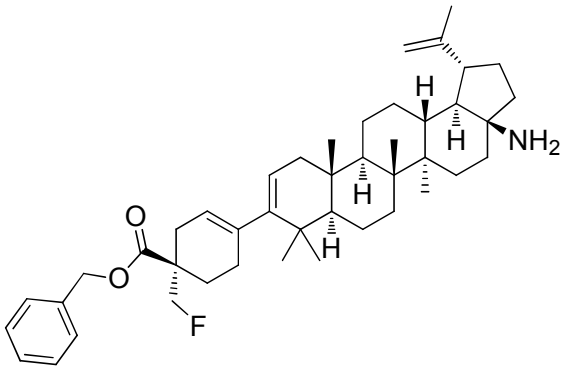
Se recogieron por filtración los sólidos que se formaron y se lavaron con agua para dar sal HCl de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-bencilo (0,55g, 0,706 mmol, 96 % de rendimiento) como un sólido blanco. Los nuevos datos analíticos para el compuesto del título coincidían con los datos previamente adquiridos para el mismo compuesto preparado usando procedimientos diferentes.

Ejemplo 3

Preparación del ácido (*S*)-1-(fluorometil)-4-((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-morfolinoetil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico.



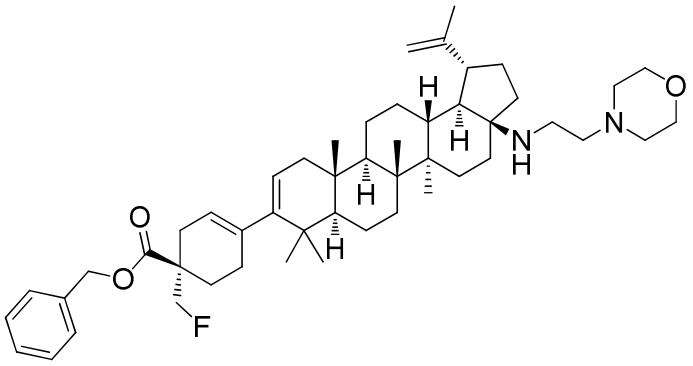

Etapa 1. Preparación de 4 -((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il) 2,3,3a, 4,5, 5a, 5b, 6,7,7a, 8,11,11a, 11b, 12,13,13a, 13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta[a]-crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo



En un recipiente de vidrio a presión de 75 ml se combinaron (1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*R*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]crisen-9-il trifluorometanosulfonato (0,850 g, 1,524 mmol), 1-(fluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (*S*)-bencilo (0,599 g, 1,600 mmol) y XPhos-Pd-G2 (0,036 g, 0,046 mmol). El recipiente se selló con una pared de caucho. Una aguja se insertó en la pared y el recipiente se evacuó repetidamente y a continuación, se purgó con nitrógeno en un horno de vacío a temperatura ambiente cuatro veces durante un período de 10 min. Se añadió al recipiente de reacción aclarado con nitrógeno THF anhidro (20 ml) y recién preparado, $K_3PO_4$ 0,5 M (7,62 ml, 3,81 mmol) acuoso rociado con nitrógeno. El recipiente se cerró con un tapón de PTFE y la solución amarilla resultante se agitó a 80 ºC. El color se oscureció a un verde muy intenso tras 30 min. La mezcla se calentó durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (70 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso al 5 % (25 ml x 2) y después con salmuera (10 ml). La fase acuosa se extrajo con 2 x 10 ml de cloroformo y se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta obtener un sólido amarillo espumoso. El material amarillo bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (40 g de sílice, gradiente de elución 100 % DCM a 20: 1 DCM: MeOH). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron hasta un aceite espeso amarillo que se convirtió en una espuma cuando se introduce en alto vacío. Recuperación total de una espuma ligeramente amarilla = 0,493 g (49 % de rendimiento). CLEM: m/e

656,5 $(M+H)^+$, 1,59 min (procedimiento 6). RMN $^1H$ (400 MHz, 1:1 mezcla de $CDCl_3$ y $CD_3OD$, $CD_3OD$ lock) □ 7,38 - 7,26 (m, 5H), 5,31 (a, s, 1H), 5,21 - 5,12 (m, 2H), 5,12 - 5,06 (m, 1H), 4,77 - 4,71 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,57 (dm, *J*=47,4 Hz, 2H), 2,59 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 2,50 (td, *J*=10,6, 5,3 Hz, 1H), 2,16 - 1,93 (m, 6H), 1,78 - 1,65 (m, 7H), 1,60 (dd, *J*=12,0, 9,0 Hz, 5H), 1,55 - 1,39 (m, 8H), 1,38 - 1,22 (m, 4H), 1,11 - 1,03 (m, 4H), 1,03 - 0,93 (m, 4H), 0,89 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

Etapa 2. Preparación de 1-(fluorometil) -4 - ((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-5a,5b,8,8,11a- pentametil-3a - ((2-morfolinoetil)amino) -1- (prop-1-en-2-il) 2,3,3a, 4,5, 5a, 5b, 6,7,7a, 8,11,11a, 11b, 12,13,13a, 13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta [a]-crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo.




En un recipiente de presión de vidrio 15 ml se combinaron 4 - ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR) 3a-amino-5a, 5b, 8,8,11a - pentametil-1- (prop-1-en-2-il) 2,3,3a, 4,5,5a, 5b, 6,7,7a, 8,11,11a, 11b, 12,13,13a, 13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il) -1- (fluorometil)

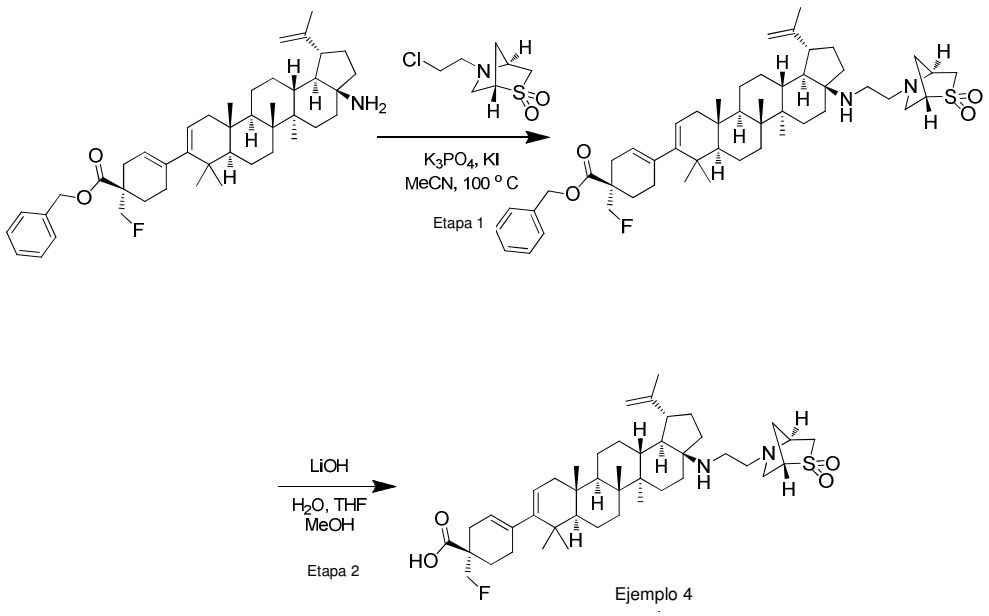
ciclohex-3-enocarboxilato (0,091 g, 0,139 mmol) con 4- (2-cloroetil) hidrocloruro de morfolina (0,077 g, 0,416 mmol), fosfato de potasio tribásico (0,147 g, 0,694 mmol) y yoduro de potasio (0,046 g, 0,277 mmol) en acetonitrilo seco (5 ml). El recipiente se selló y se calentó a 120 $^{o}$C en un baño de aceite con agitación durante 19 horas. La mezcla bruta se concentró sometida a una corriente de nitrógeno, se suspendió en EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (30 x 10 ml) y salmuera (5 ml). Se extrajeron las fases acuosas combinadas con cloroformo (10 ml) y las fases orgánicas se combinaron y concentraron a presión reducida. El producto bruto obtenido de este modo se llevó directamente a la siguiente etapa. CLEM: m/e 769,6 $(M+H)^{+}$, 2,47 min (procedimiento 1).

Etapa 3. En un vial de copa con un tapón de rosca revestido de PTFE se combinaron la mezcla de la etapa 2 que contenía1-(fluorometil)-4-((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-morpholinoetil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (*S*)-bencilo con hidróxido de litio acuoso 1,0M (0,973 ml, 0,973 mmol), MeOH (1 ml) y tetrahidrofurano (1 ml). El vial se tapó y se calentó hasta 75 ºC durante 45 minutos. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (HPLC preparatoria, procedimiento 2). El material obtenido de este modo después se volvió a purificar mediante HPLC preparativa de fase inversa (HPLC preparatoria, procedimiento 3) para proporcionar 4-((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametill-1-(prop-1-en-2-il)-

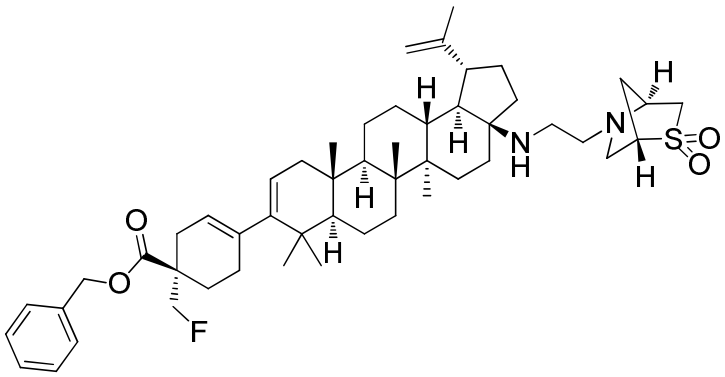
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo como sal de TFA en sólido blanco (0,0191 g, 17,3 % de rendimiento en 2 etapas). CLEM: m/e 679,5 $(M+H)^+$, 4,26 min (procedimiento 2). RMN $^1H$ (400 MHz, 1:1 mezcla de $CDCl_3$ y $CD_3OD$, $CD_3OD$ lock) □ 5,33 (a, s, 1H), 5,23 - 5,15 (m, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,49 dm, *J*=47,4 Hz, 2H), 3,84 - 3,68 (m, 4H), 3,18 - 3,09 (m, 2H), 2,98 - 2,85 (m, 1H), 2,82 - 2,76 (m, 1H), 2,71 (dd, *J*=13,7, 3,4 Hz, 3H), 2,63 - 2,50 (m, 3H), 2,30 - 2,11 (m, 2H), 2,11 - 1,91 (m, 7H), 1,83 - 1,75 (m, 3H), 1,73 (s, 4H), 1,67 - 1,30 (m, 12H), 1,19 (s, 3H), 1,17 - 1,09 (m, 2H), 1,07 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Ejemplo 4

Preparación del ácido (*S*)-4-((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-3a-((2-((1*S*,4*S*)-2,2-dioxido-2-tia-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecaidro-1*H*-ciclopenta[*a*]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico.




Etapa 1. Preparación de 4-((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-3a-((2-((1*S*,4*S*)-2,2-dioxido-2-tia-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo.



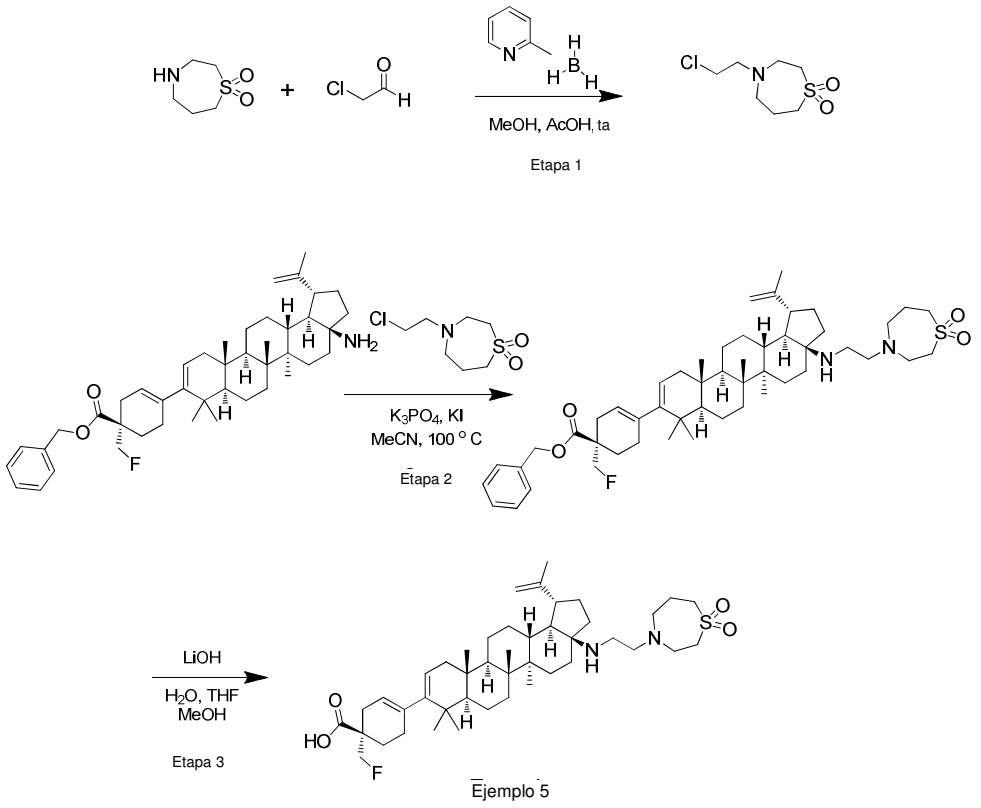
En un recipiente de presión de vidrio de 15 ml se combinó 4-((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (0,091 g, 0,139 mmol) con (1*S*,4*S*)-5-(2-cloroetil)-2-tia-5-azabiciclo[2.2.1]heptano-2,2-dióxido (0,075 g, 0,358 mmol) (preparados como se describe en el documento WO2013169578), fosfato potásico tribásico (0,147 g, 0,694 mmol) y yoduro potásico (0,046 g, 0,277 mmol) en acetonitrilo seco (5 ml). El recipiente se selló y se calentó a 120 $^{o}$C en un baño de aceite con agitación durante 19 horas. La mezcla bruta se concentró sometida a una corriente de nitrógeno, se suspendió en EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (30 x 10 ml) y después con salmuera (5 ml). Se extrajeron las fases acuosas combinadas con cloroformo (10 ml) y las fases orgánicas se combinaron y concentraron a presión reducida. El producto bruto obtenido de este modo se llevó directamente a la siguiente etapa. CLEM: m/e 829,6 $(M+H)^{+}$, 2,44 min (procedimiento 1).

Etapa 2. En un vial de copa con un tapón de rosca revestido de PTFE se combinaron la mezcla bruta de la etapa 1 que contenía 4-((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-3a-((2-((1*S*,4*S*)-2,2-dioxido-2-tia-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (*S*)-bencilo

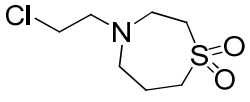
con hidróxido de litio acuoso 4,0M (0,973 ml, 0,695 mmol), MeOH (1 ml) y tetrahidrofurano (1 ml). El vial se tapó y se calentó hasta 75 ºC durante 45 minutos. Se purificó la mezcla bruta mediante HPLC preparativa de fase inversa (HPLC preparatoria, procedimiento 4) y el sólido amarillo obtenido de este modo después se volvió a purificar mediante HPLC preparativa de fase inversa (HPLC preparatoria, procedimiento 5), seguido de una tercera y final purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa (HPLC preparatoria, procedimiento 6) para proporcionar 47,4 mg (39,2 % de rendimiento en 2 etapas) de 4-((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-3a-((2-((1*S*,4*S*)-2,2-dioxido-2-thia-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo como sal de TFA en polvo blanco. CLEM: m/e 739,5 $(M+H)^+$, 4,22 min (procedimiento 2). RMN $^1$H (400 MHz, 1:1 mezcla de $CDCl_3$ y $CD_3OD$, $CD_3OD$ lock) □ 5,33 (a, s, 1H), 5,19 (d, *J*=4,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,48 (dm, *J*=47,2 Hz, 2H), 4,00 (a, s, 1H), 3,69 - 3,63 (m, 1H), 3,23 - 3,13 (m, 2H), 3,13 - 2,95 (m, 4H), 2,79 (td, *J*=11,1, 5,0 Hz, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,53 (a, s, 1H), 2,42 (d, *J*=12,5 Hz, 1H), 2,28 - 2,06 (m, 4H), 2,06 - 1,91 (m, 6H), 1,86 - 1,74 (m, 3H), 1,73 (s, 4H), 1,69 - 1,55 (m, 4H), 1,54 - 1,38 (m, 7H), 1,38 - 1,23 (m, 3H), 1,20 - 1,14 (m, 1H), 1,13 - 1,08 (m, 4H), 1,07 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

Ejemplo 5

Preparación del ácido (*S*)-4-((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-3a-((2-(1,1-dioxido-1,4-tiazepan-4-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico.

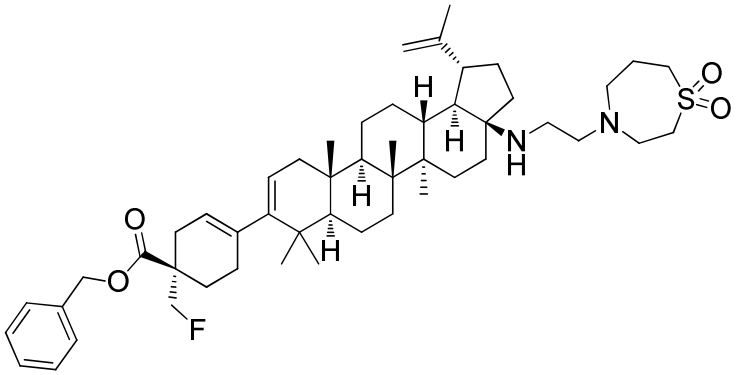



Etapa 1. Preparación de 1,1-dióxido 4-(2-cloroetil)-1,4-tiazepan.



A una mezcla de 1,1-dióxido 1,4-tiazepan (200 mg, 1,340 mmol) y 2-cloroacetaldehído, solución del 50 % en peso en agua (0,234 ml, 1,877 mmol) en metanol (5 ml) y en ácido acético (1 ml) se añadió complejo de 2-picolina borano (158 mg, 1,474 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta un residuo que se lavó con $Na_2CO_3$ saturado (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se extrajo la fase acuosa con cloroformo (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 334 mg (cuant.) del producto deseado como un aceite marrón-rojizo crudo que solidificó parcialmente tras reposo. Este material bruto se usó como tal en la siguiente etapa directamente. CLEM: m/e 212,0 $(M+H)^+$, 0,18 min (procedimiento 1).

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



En un recipiente de presión de vidrio de 15 ml se combinó el material crudo de la Etapa 1 que contiene 1,1-dióxido 4-(2-cloroetil)-1,4-tiazepan (0,065 g, 0,305 mmol) con 4-((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (0,100 g, 0,152 mmol), fosfato potásico tribásico (0,162 g, 0,762 mmol) yoduro potásico (0,051 g, 0,305 mmol) en acetonitrilo seco (5 ml). El recipiente se selló y se calentó a 120 °C en un baño de aceite con agitación durante 17 horas. La mezcla bruta se concentró a presión reducida, se suspendió en EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (30 x 10 ml) y con salmuera (5 ml). Se extrajeron las fases acuosas combinadas con cloroformo (10 ml) y las fases orgánicas se combinaron y concentraron a presión reducida. El residuo bruto obtenido de esta manera se llevó a la etapa de saponificación tal cual sin purificación adicional. CLEM: m/e 831,6 $(M+H)^+$, 2,39 min (procedimiento 1).

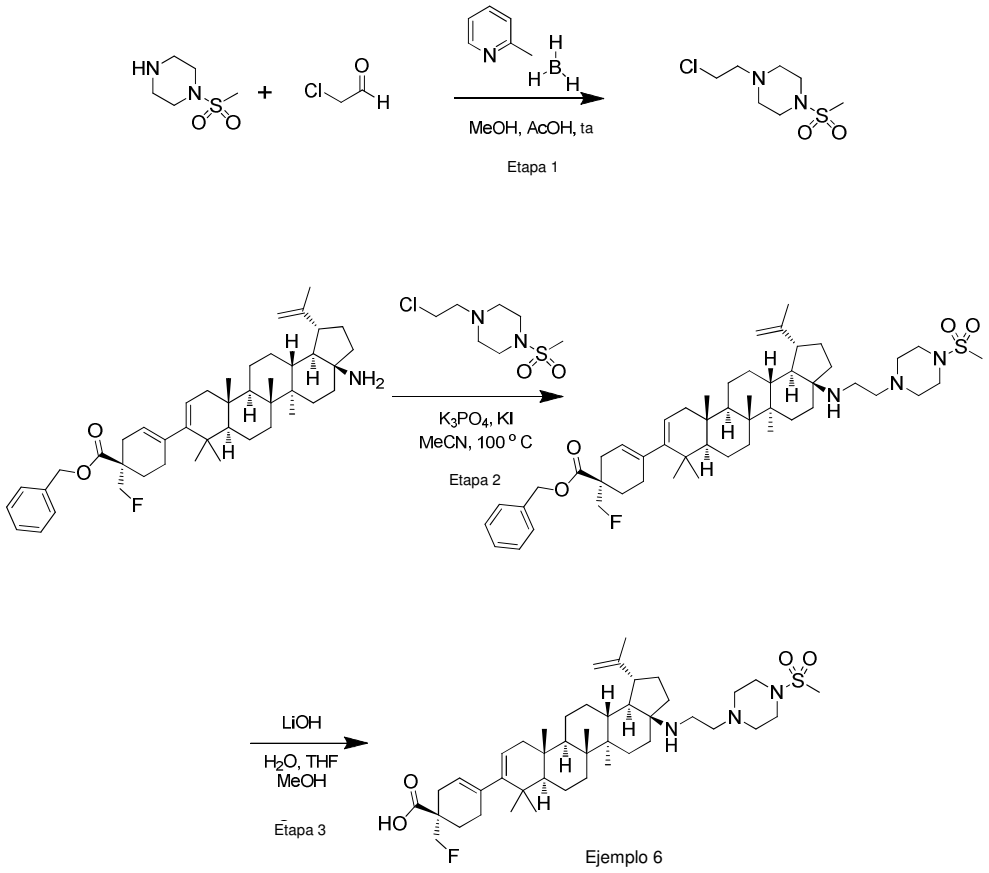
Etapa 3. En un vial de copa con un tapón de rosca revestido de PTFE se combinaron la mezcla bruta de la etapa 2 que contenía 4-

((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-3a-((2-(1,1-dioxido-1,4-tiazepan-4-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (*S*)-bencilo (0,126 g, 0,152 mmol) con hidróxido de litio acuoso 1,0M (1,064 ml, 1,064 mmol), MeOH (1 ml) y tetrahidrofurano (1 ml). El vial se tapó y la mezcla se calentó hasta 75 ºC durante 45 minutos. La mezcla se filtró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (HPLC preparatoria, procedimiento 7) para proporcionar ácido (*S*)-4-((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-3a-((2-(1,1-dioxido-1,4-tiazepan-4-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico como como sal de TFA en sólido blanco (36,7 mg, 28,2 % de rendimiento en 2 etapas). CLEM: m/e 741,5 $(M+H)^+$, 2,26 min (procedimiento 1). RMN $^1H$ (400 MHz, 1:1 mezcla de $CDCl_3$ y $CD_3OD$, $CD_3OD$ lock) □ 5,33 (a, s, 1H), 5,19 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,80 (as, 1H), 4,71 (z, 1H), 4,49 (dm, J = 47,4 Hz, 2H), 3,47-3,87 (m, 4H), 3,35 (a, s, 1H), 3,28 - 3,17 (m, 2H), 3,15 - 3,02 (m, 5H), 3,02 - 2,93 (m, 1H), 2,79 (td, *J*=11,0, 4,6 Hz, 1H), 2,55 (d, *J*=17,1 Hz, 1H), 2,29 - 2,14 (m, 2H), 2,13 - 1,91 (m, 9H), 1,86 - 1,74 (m, 3H), 1,73 (s, 4H), 1,68 - 1,55 (m, 4H), 1,55 - 1,42 (m, 6H), 1,41 - 1,24 (m, 3H), 1,19 - 1,09 (m, 5H), 1,07 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Ejemplo 6

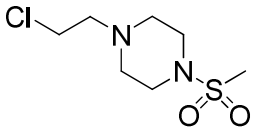
Preparación del ácido (*S*)-1-(fluorometil)-4-((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-

((2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico.



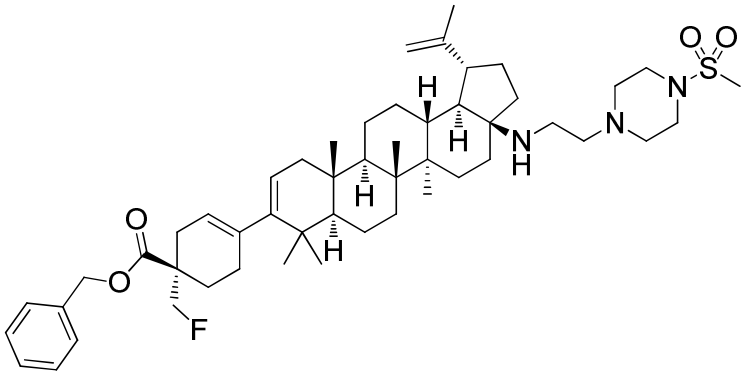

Ejemplo 6

Etapa 1. Preparación de 1-(2-cloroetil)-4-(metilsulfonil)piperazina.



A una mezcla de 1-(metilsulfonil)piperazina (0,200 g, 1,218 mmol) y 2-cloroacetaldehído, solución del 50 % en peso en agua (0,212 ml, 1,705 mmol) en metanol (5 ml) y en ácido acético (1 ml) se añadió el complejo de 2-picolina borano (0,143 g, 1,340 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta obtener un residuo que se lavó con $Na_2CO_3$ saturado (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se extrajo la fase acuosa con cloroformo (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 394 mg (>100 % de rendimiento) del producto deseado como un aceite incoloro que se solidificó tras reposo hasta un sólido ceroso ligeramente amarillo. Este material bruto se usó como tal en la siguiente etapa directamente. CLEM: m/e 227,0 $(M+H)^+$, 0,19 min (procedimiento 1).

Etapa 2. Preparación de 1-(fluorometil)-4-((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo.



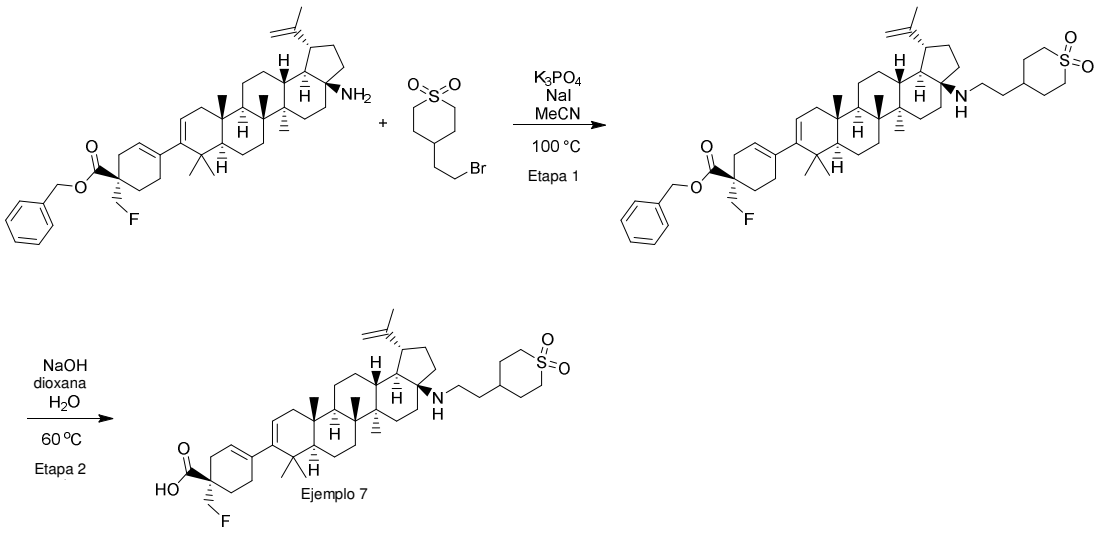
En un recipiente de presión de vidrio de 15 ml se combinó el material crudo de la Etapa 1 que contiene 1-(2-cloroetil)-4-(metilsulfonil)piperazina (0,069 g, 0,305 mmol) con 4-((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (0,100 g, 0,152 mmol), fosfato potásico tribásico (0,162 g, 0,762 mmol) y yoduro potásico (0,051 g, 0,305 mmol) en acetonitrilo seco (5 ml). El recipiente se selló y se calentó a 120 °C en un baño de aceite con agitación durante 15 horas. La mezcla de la reacción se concentró a presión reducida, el residuo se suspendió en EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (3 x 10 ml) y con salmuera (5 ml). Se extrajeron las fases acuosas combinadas con cloroformo (10 ml) y las fases orgánicas se combinaron y concentraron a presión reducida. El residuo bruto obtenido de esta manera se llevó a la etapa de saponificación tal cual sin purificación adicional. CLEM: m/e 846,7 $(M+H)^+$, 2,43 min (procedimiento 1).

Etapa 3. En un vial de copa con un tapón de rosca revestido de PTFE se combinaron la mezcla bruta de la etapa 2 que contenía 1-(fluorometil)-4-((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (*S*)-bencilo (0,129 g, 0,152 mmol) con hidróxido de litio acuoso 1,0M (1,064 ml, 1,064 mmol), MeOH (1 ml) y tetrahidrofurano (1 ml). El vial se tapó y la mezcla se calentó hasta 75 ºC durante 45 minutos. La mezcla se filtró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (HPLC preparatoria, procedimiento 7) para proporcionar ácido (*S*)-1-(fluorometil)-4-((1*R*,3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,11a*S*,11b*R*,13a*R*,13b*R*)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico como sal de TFA en sólido blanco (47,4 mg, 35,8 % de rendimiento en 2 etapas). CLEM: m/e 756,5 $(M+H)^+$, 4,21 min (procedimiento 2). RMN $^1H$ (400 MHz, 1:1 mezcla de $CDCl_3$ y $CD_3OD$, $CD_3OD$ lock) □ 5,33 (a, s, 1H), 5,19 (d, *J*=4,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,48 (dm, *J*=47,2 Hz, 1H), 3,30 - 3,22 (m, 2H), 3,19 - 3,09 (m, 2H), 3,00 - 2,90 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,84 - 2,64 (m, 6H), 2,55 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 2,29 - 2,14 (m, 2H), 2,14 - 1,91 (m, 7H), 1,86 - 1,75 (m, 3H), 1,73 (s, 4H), 1,65 - 1,47 (m, 7H), 1,45 - 1,34 (m, 4H), 1,29 (dd, *J*=17,7, 5,0 Hz, 1H), 1,17 (s, 3H), 1,16 - 1,08 (m, 2H), 1,07 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

Ejemplo 7

Preparación del ácido (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico




Etapa 1: Preparación del ácido (S)4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico

Una suspensión de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (45 mg, 0,069 mmol), 1,1-dióxido 4-(2-bromoetil)tetrahidro-2H-tiopiran (17 mg, 0,069 mmol), $K_3PO_4$ (44 mg, 0,206 mmol) y NaI (17 mg, 0,103 mmol) en MeCN (1 ml) se aclaró con nitrógeno, sellado y se agitó hasta 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en

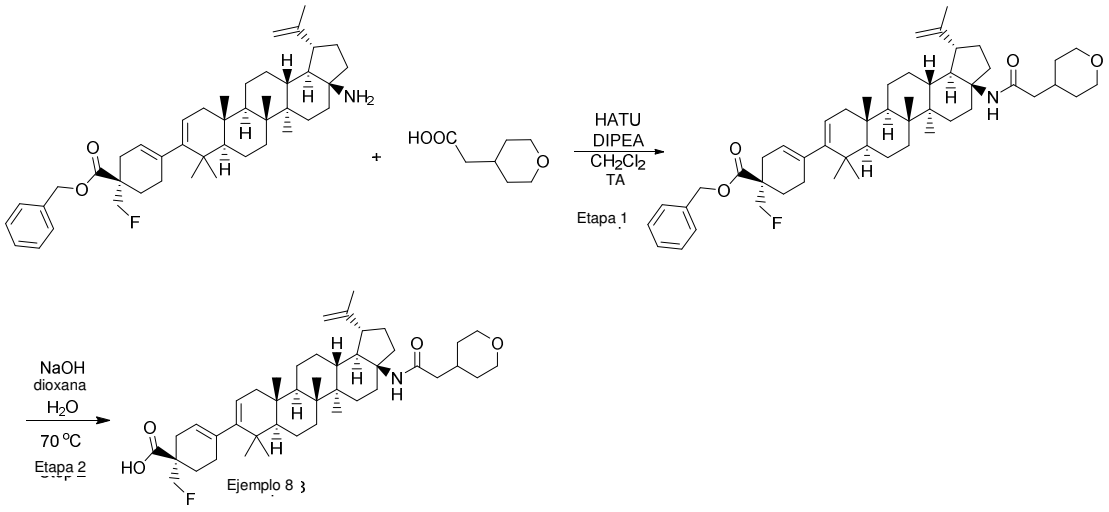
columna de gel de sílice (0-40 % EtOAc/Hexano) usando un detector de ELS para dar el producto del título como un sólido (28 mg, 50 %). CLEM m/e 816,45 $(M+H)^+$, 3,864 minutos (procedimiento 7). RMN de $^1H$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 7,40 - 7,28 (m, 5H), 5,32 (s, 1H), 5,17 (d, *J*=1,3 Hz, 2H), 5,15 - 5,09 (m, 1H), 4,70 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 4,63 - 4,55 (m, 2H), 4,50 - 4,43 (m, 1H), 3,13 - 2,90 (m, 4H), 2,64 - 2,41 (m, 4H), 2,21 - 0,80 (m, 34H), 1,69 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,85 (s, 3H).

Etapa 2. A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (28 mg, 0,034 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y MeOH (1 ml) se añadió NaOH 1N (1 m, 1,0 mmol). Se agitó la mezcla a 60 °C durante 3 hora. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparatoria (procedimiento 8) para dar ácido (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico como un sólido (16 mg, 64 %). CLEM m/e 726,50 $(M+H)^+$, 3,528 minutos (procedimiento 7). RMN de $^1H$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 5,34 (s, 1H), 5,18 (d, *J*=4,5 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,48 (s, 1H), 3,10 - 2,89 (m, 4H), 2,66 - 2,48 (m, 4H), 2,27 - 0,91 (m, 34H), 1,68 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,95 (s, 3H),

0,93 (s, 3H), 0,86 (s, 3H). RMN de $^{19}F$ (376MHz, CLOROFORMO-d) □ -224,87 - (s, 1F).

Ejemplo 8

Preparación del ácido (S)-1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico




Etapa 1: Preparación de 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)-

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

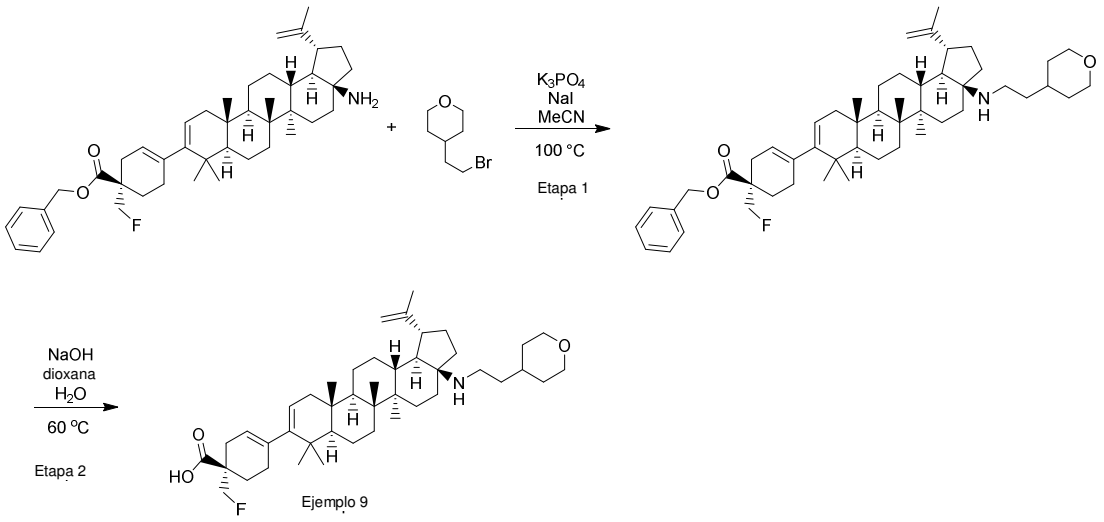
A una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (50 mg, 0,076 mmol) y ácido 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il) acético (13 mg, 0,091 mmol) en $CH_2Cl_2$ (1 ml) se añadió DIPEA (0,05 ml, 0,305 mmol) seguido de HATU (44 mg, 0,114 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (20-45 % EtOAc/Hexano) usando un detector de ELS para dar el producto deseado como un sólido (rendimiento cuantitativo). CLEM m/e 782,55 $(M+H)^+$, 4,346 minutos (procedimiento 8). RMN de $^1H$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 7,39 - 7,29 (m, 5H), 5,32 (s, 1H), 5,21 - 5,14 (m, 2H), 5,12 (d, *J*=4,5 Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,73 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,61- 4,56 (m, 1H), 4,50 - 4,44 (m, 1H), 3,96 (dd, *J*=11,3, 3,5 Hz, 2H), 3,47 - 3,38 (m, 2H), 2,73 - 2,65 (m, 1H), 2,60 (d, *J*=17,3 Hz, 1H), 2,51 (dd, *J*=12,4, 8,2 Hz, 1H), 2,42 (td, *J*=10,5, 5,3 Hz, 1H), 2,19 - 0,92 (m, 32H), 1,70 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,85 (s, 3H).

Etapa 2. A una solución de 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-

ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (60 mg, 0,077 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y MeOH (1,5 ml) se añadió NaOH 1N (1,5 ml, 1,5 mmol). Se agitó la mezcla a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparatoria (procedimiento 8) para dar ácido (S)-1-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico como un sólido (45 mg, 85 %). CLEM m/e 692,55 $(M+H)^+$, 3,141 minutos (procedimiento 8). RMN de $^1H$ ((400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 5,33 (s, 1H), 5,18 (d, *J*=4,5 Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,97 (d, *J*=8,5 Hz, 2H), 3,43 (t, *J*=11,8 Hz, 2H), 2,70 (d, *J*=12,8 Hz, 1H), 2,63 - 2,36 (m, 3H), 2,28 - 0,95 (m, 32H), 1,70 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,86 (s, 3H). RMN de $^{19}F$ (376MHz, CLOROFORMO-d) □ -225,31 - (s, 1F).

Ejemplo 9

Preparación del ácido (S)-1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)amino)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico




Etapa 1: Preparación de 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)amino)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo

Una suspensión de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (50 mg, 0,076 mmol),4-(2-bromoetil)tetrahidro-2H-piran (15 mg, 0,076 mmol), $K_3PO_4$ (49 mg, 0,229 mmol) y NaI (19 mg, 0,114 mmol) en MeCN (1 ml) se aclaró con nitrógeno, se selló y se agitó hasta 90 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (0-40 % EtOAc/Hexano) usando un detector de ELS para dar el

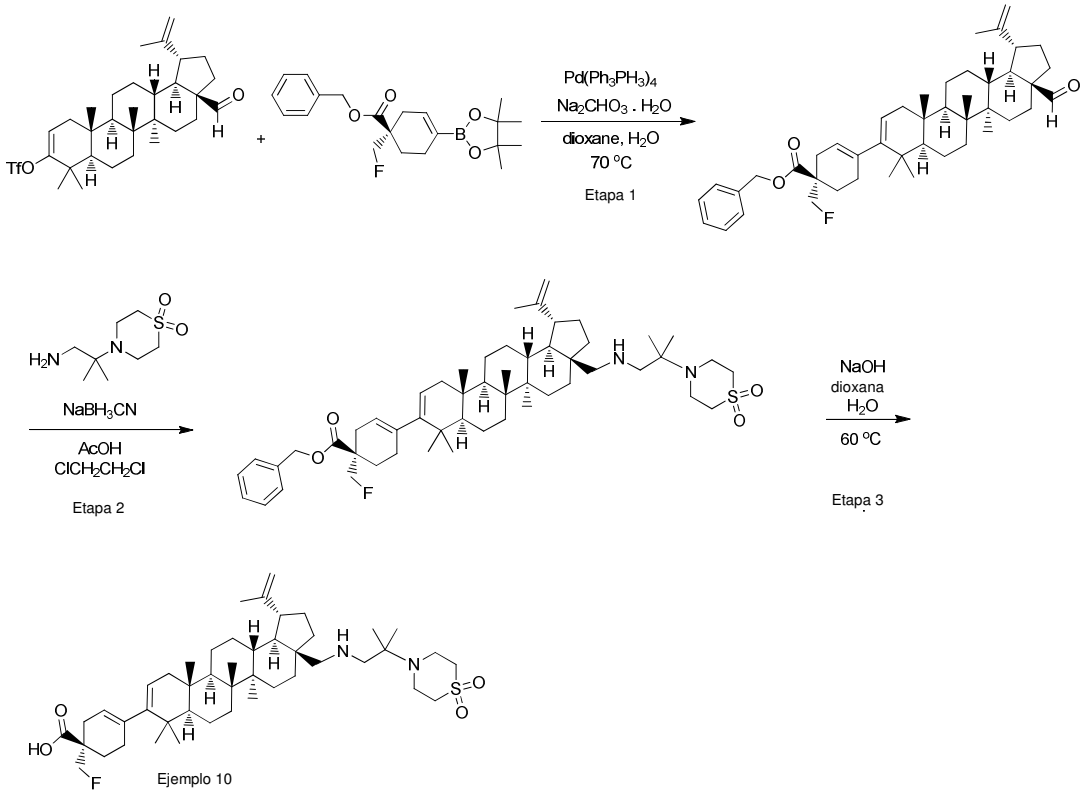
producto deseado como un sólido (30 mg, 51 %). CLEM m/e 768,55 $(M+H)^+$, 3,033 minutos (procedimiento 8). RMN de $^1H$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 7,39 - 7,29 (m, 5H), 5,32 (s, 1H), 5,22 - 5,14 (m, 2H), 5,14 - 5,10 (m, 1H), 4,71 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 4,62 - 4,55 (m, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,51 - 4,43 (m, 1H), 4,01 - 3,93 (m, 4H), 2,65 - 2,52 (m, 2H), 2,50 - 2,36 (m, 2H), 2,18 - 0,87 (m, 34H), 1,69 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,85 (s, 3H). RMN de $^{19}F$ (376MHz, CLOROFORMO-d) □ -225,06 - (s, 1F).

Etapa 2. A una solución de 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)amino)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (30 mg, 0,039 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y MeOH (1 ml) se añadió NaOH 1N (1 ml, 1,0 mmol). Se agitó la mezcla a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparatoria (procedimiento 8) para dar ácido (S)-1-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)amino)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico como un sólido (12 mg, 45 %). CLEM m/e 678,50 $(M+H)^+$, 2,968 minutos (procedimiento 8). RMN de $^1H$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 5,34 (s, 1H), 5,18 (d, *J*=4,5 Hz, 1H), 4,72 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,48 (s, 1H), 3,97 (d, *J*=11,3 Hz, 2H), 3,39 (tdd, *J*=11,8, 4,5, 2,1 Hz, 2H), 2,67 - 2,48 (m, 4H), 2,19 - 0,89 (m, 34H), 1,69 (s, 3H), 1,07 (s,

3H), 0,96 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,86 (s, 3H). RMN de $^{19}F$ (376MHz, CLOROFORMO-d) □ -225,04 - (s, 1F).

Ejemplo 10

Preparación del ácido (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)-2-metilpropil)amino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico



Etapa 1: Preparación de 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-formil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo

Una mezcla de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-formil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il trifluorometanosulfonato (2,0 g, 3,50 mmol), 1-(fluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (1,44 g, 3,85 mmol), $Na_2CO_3$ $H_2O$ (1,3 g, 10,5 mmol) y $Pd(Ph_3P)_4$ (0,24 g, 0,21 mmol) en dioxano (40 ml) se aclaró con nitrógeno, se selló y se agitó hasta 70 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con $H_2O$ (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ filtrado y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluido (0-15 % EtOAc/Hexano) usando un detector de ELS para dar el producto deseado como un sólido (1,85 g, 79 %). RMN de $^1H$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 9,69 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 5H), 5,31 (a, s, 1H), 5,21 - 5,14 (m, 2H), 5,12 (dd, *J*=6,3, 1,8 Hz, 1H), 4,77 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 4,65 - 4,62 (m, 1H), 4,62 - 4,55 (m, 1H), 4,50 - 4,44 (m, 1H), 2,89 (td, *J*=11,1, 5,9 Hz, 1H), 2,60 (d, *J*=16,3 Hz, 1H), 2,17 - 1,72 (m, 11H), 1,71 (s, 3H), 1,53 -

1,19 (m, 14H), 1,11 - 1,01 (m, 2H), 0,98 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,84 (s, 3H). RMN de $^{19}F$ (376MHz, CLOROFORMO-d) □ -225,07 - (s, 1F).

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

Una suspensión de 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-formil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (70 mg, 0,105 mmol) y 1,1-dióxido 4-(1-amino-2-metilpropan-2-il)tiomorfolino (32 mg, 0,157 mmol) en DCE (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió a la solución resultante cianoborohidruro de sodio (20 mg, 0,314 mmol) y AcOH (0,012 m, 0,209 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (5 ml) y se extrajo con $CH_2Cl_2$ (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (20-80 % EtOAc/Hexano) usando un detector de ELS para dar el producto deseado como un sólido (18 mg, 20 %). CLEM m/e 859,55 $(M+H)^+$, 3,113 minutos

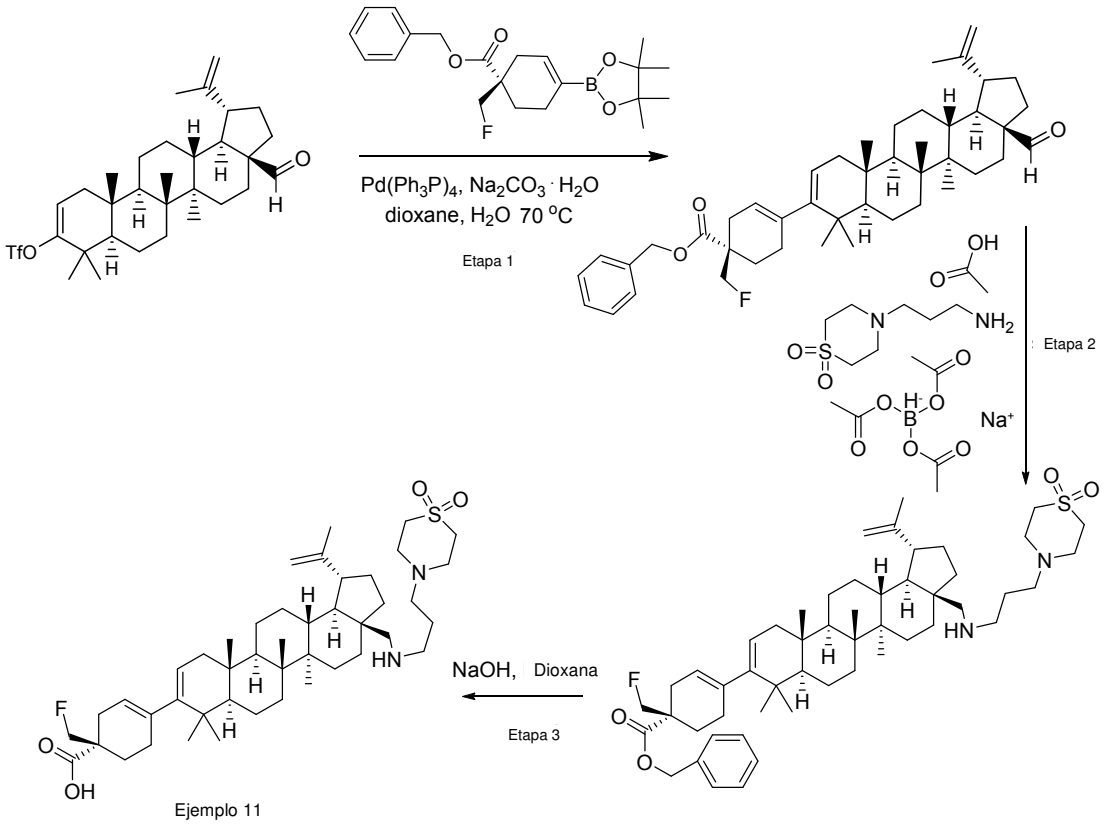
(procedimiento 8). RMN de $^{1}$H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 7,40 - 7,29 (m, 5H), 5,32 (s, 1H), 5,21 - 5,14 (m, 2H), 5,12 (d, *J*=4,5 Hz, 1H), 4,69 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 4,63 - 4,55 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,51 - 4,44 (m, 1H), 3,07 (m, 8H), 2,73 - 2,55 (m, 3H), 2,42 (td, *J*=11,0, 5,6 Hz, 1H), 2,18 - 0,92 (m, 29H), 1,69 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,84 (s, 3H). RMN de $^{19}$F (376MHz, CLOROFORMO-d) □ -225,06 - (s, 1F).

Etapa 3: A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)-2-metilpropil)amino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (18 mg, 0,021 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y MeOH (0,5 ml) se añadió NaOH 1N (0,5 ml, 0,5 mmol). Se agitó la mezcla a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparatoria (procedimiento 8) para dar ácido (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)-2-metilpropil)amino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico como un sólido (6 mg, 37 %). CLEM m/e 769,55 $(M+H)^{+}$, 2,816 minutos (procedimiento 8). RMN de $^{1}$H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 5,33 (s, 1H), 5,17 (d, *J*=4,3 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,13 - 3,01 (m, 8H), 3,01 - 0,89 (m, 33H), 1,68 (s, 3H), 1,15 (s, 6H), 1,03

(s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,85 (s, 3H). RMN de $^{19}F$ (376MHz, CLOROFORMO-d) □ -224,76 - (s, 1F).

Ejemplo 11

Preparación del ácido (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((3-(1,1-dioxidotiomorfolino)-2-metilpropil)amino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico




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

En un recipiente de presión de 25 ml, una mezcla de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-formil-5a,5b,8,8,11a-

pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il trifluorometanosulfonato (164 mg, 0,287 mmol), 1-(fluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-bencilo (118 mg, 0,316 mmol), $Na_2CO_3 \cdot H_2O$ (107 mg, 0,862 mmol) y $Pd(Ph_3P)_4$ (19,92 mg, 0,017 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (0,500 ml) en $N_2$ se enfrió hasta -78 °C. La mezcla se solidificó y se realizó aspirado / purga con ciclos de $N_2$ tres veces. La mezcla se agitó hasta 70 °C durante 1 hora y el color se convirtió en parduzco oscuro. La mezcla de reacción se diluyó con $H_2O$ (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ filtrado y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó (columna de gel de sílice de 24g; 0 - 25 %, 25 % EtOAc/Hexano; detector de ELS) dando el compuesto del título como un sólido (122 mg, 63,5 %). CLEM: m/e 691,45 $(M+Na)^+$, 4,428 minutos (procedimiento 9). RMN de $^1H$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 9,73 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 7,47 - 7,25 (m, 5H), 5,35 (a, s, 1H), 5,20 (d, *J*=1,8 Hz, 2H), 5,16 - 5,09 (m, 1H), 4,79 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 4,71 - 4,64 (m, 1H), 4,61 - 4,53 (m, 1H), 4,51 - 4,41 (m, 1H), 2,89 (td, *J*=11,1, 5,9 Hz, 1H), 2,63 (d, *J*=18,3 Hz, 1H), 2,31 - 1,85 (m, 8H), 1,85 - 1,76 (m, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,61 - 1,20 (m, 14H), 1,15 - 1,05 (m, 2H), 1,04 - 1,00 (m, 3H), 0,99 (a, s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

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

2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-bencilo

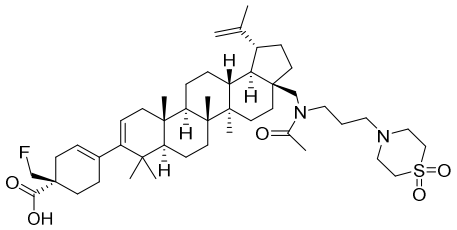
A una solución de 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-formil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-bencilo (122 mg, 0,182 mmol) en DCE (2 ml) se añadió ácido acético (0,021 ml, 0,365 mmol) y 1,1-dióxido 4-(3-aminopropil)tiomorfolino (70,1 mg, 0,365 mmol). La solución se volvió turbia primero y transparente 10 minutos después. Se agitó la mezcla a TA durante 2 h. Se añadió triacetoxiborohidruro (193 mg, 0,912 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas. Se añadieron ácido acético (0,2 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (193 mg, 0,912 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas. Después la mezcla se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (7 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 7 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$. El agente de secado se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó (gel de sílice). La fracción que contenía el producto previsto se recogió y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanco (130 mg, 84 %). CLEM: m/e 845,60 $(M+H)^+$, 3,116 min (procedimiento 9). RMN de $^1H$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 7,41 - 7,29 (m, 5H), 5,34 - 5,29 (m, 1H), 5,18 (d, *J*=2,3 Hz, 2H), 5,11 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,63 - 4,53 (m, 2H), 4,47 (d, *J*=4,5 Hz, 1H), 3,14 - 2,97 (m, 12H), 2,95 - 2,82 (m, 3H), 2,68 - 2,51 (m, 4H), 2,48 - 2,33 (m, 2H), 2,24 - 2,07 (m, 3H), 2,03-1,91 (m, 4H), 1,91 - 1,73 (m, 6H),

1,71 (a, s, 3H), 1,63 - 1,30 (m, 11H), 1,08 (a, s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,84 (s, 3H).

Etapa 3. A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((3-(1,1-dioxidotiomorfolino)propil)amino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-bencilo (130 mg, 0,154 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y MeOH (3 ml) se añadió NaOH 1N (3 ml, 3,00 mmol). La mezcla se agitó a 66 ºC durante 2 horas y se obtuvo una solución clara. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparatoria (procedimiento 9) para dar ácido (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(1,1-dioxidotiomorfolino)propil)amino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico como un sólido (55 mg, 45 %). CLEM: m/e 755,50 $(M+H)^+$, 2,837 min (procedimiento 9). RMN de $^1$H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 5,29 (a, s, 1H), 5,15 (d, *J*=4,5 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,50 (q, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,39 (q, *J*=8,6 Hz, 1H), 3,36 (d, *J*=6,0 Hz, 4H), 3,33 - 3,28 (m, 4H), 3,23 - 3,10 (m, 3H), 2,95 (t, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,82 (d, *J*=13,1 Hz, 1H), 2,56 - 2,40 (m, 2H), 2,31 - 2,17 (m, 1H), 2,14 - 1,89 (m, 7H), 1,85 - 1,61 (m, 10H), 1,60 - 1,13 (m, 13H), 1,12 - 1,04 (m, 4H), 1,01 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,87 (s, 3H). RMN de $^{19}$F (376MHz, CLOROFORMO-d) □ -222,66 - -223,63 (m, 1F).

Ejemplo 12

Preparación del ácido (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((N-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino)propil)acetamido)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico

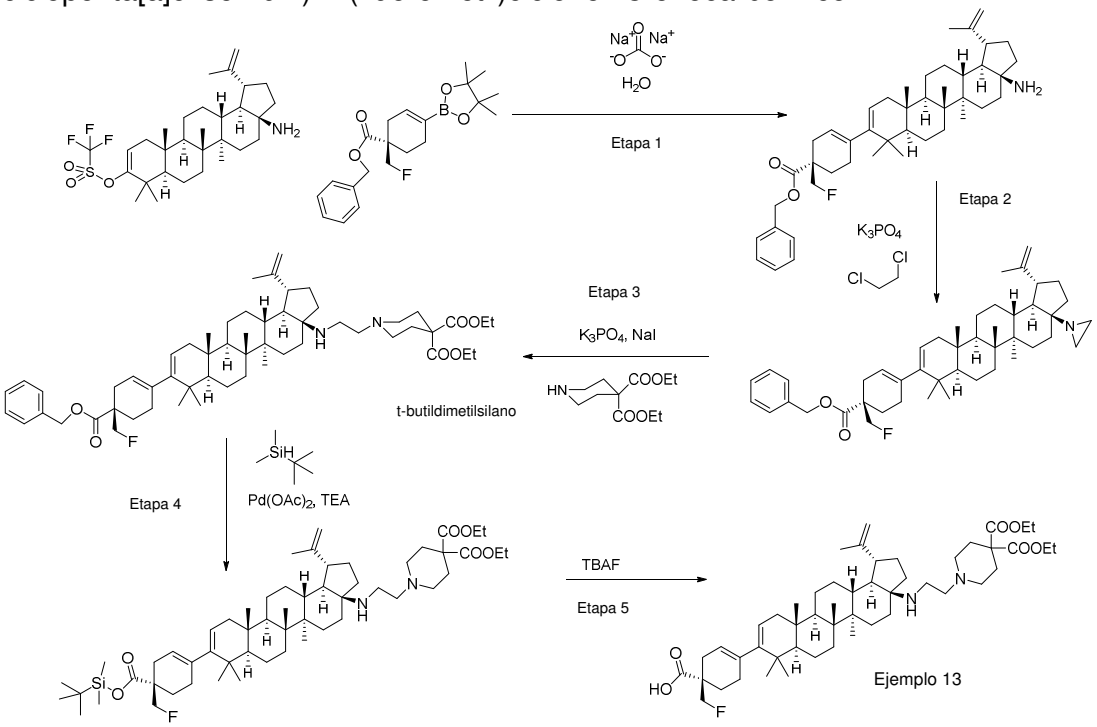


A una solución de ácido (R) -4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((3-(1,1-dioxidotiomorfolino)propil)amino)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico (20 mg, 0,026 mmol) en $CH_2Cl_2$ (1 ml) se añadió anhídrido acético (0,012 ml, 0,132 mmol) y DMAP (0,324 mg, 2,65 µmol). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se volvió a disolver el residuo en MeOH (4 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento 10) para dar el título del compuesto como un sólido blanco (3 mg, 13,5 %). CLEM: m/e 797,55 $(M+H)^+$, 3,103 min (procedimiento 9). RMN de $^1H$ (400 MHz, METANOL-d) □ 5,35 (a, s, 1H), 5,21 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 4,76 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 4,82 - 4,72 (m, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,60 - 4,52 (m, 1H), 4,50 - 4,36 (m, 1H), 3,64 (d, *J*=13,8 Hz, 1H), 3,49 (t, *J*=7,4 Hz, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,18 -

3,08 (m, 4H), 3,03 (d, *J*=5,5 Hz, 4H), 2,68 - 2,47 (m, 4H), 2,27 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 2,22 - 1,93 (m, 9H), 1,89 - 1,23 (m, 21H), 1,17 (s, 3H), 1,16 - 1,07 (m, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,92 (s, 3H). RMN de $^{19}F$ (376MHz, METANOL-$d_4$) □ -226,56 - -227,82 (m, 1F).

Ejemplo 13

Preparación del ácido (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4,4-bis(etoxicarbonil)piperidin-1-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico



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

Una mezcla de 1-(fluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-bencilo (669 mg, 1,788 mmol), (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il trifluorometanosulfonato de (R)-bencilo (950 mg, 1,703 mmol), carbonato sódico hidratado (634 mg, 5,11 mmol) y tetraquis paladio (118 mg, 0,102 mmol) se colocó en atmósfera de nitrógeno. Se añadió dioxano (16 ml) y se formó una solución naranja. Se añadió agua (4 ml) y se formó una suspensión de color amarillo muy claro. La mezcla entera se enfrió hasta -78 °C y se realizaron ciclos de evacuación/purga tres veces y finalmente se realizó una purga de nitrógeno. El matraz se sumergió en un baño de aceite a 65 - 85 °C. El color de la mezcla cambió de amarillo muy claro a marrón oscuro en un periodo de 10 minutos. Se dejó continuar el calentamiento a 85 °C durante un total de 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con $H_2O$ (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ filtrado y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,78 g, 69,8 %). CLEM: m/e 656,50 $(M+H)^+$, 3,003 min (procedimiento 9). RMN de $^1H$

(400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 7,46 - 7,29 (m, 5H), 5,43 - 5,28 (m, 1H), 5,24 - 5,16 (m, 2H), 5,13 (dd, *J*=6,1, 2,0 Hz, 1H), 4,75 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,61 - 4,56 (m, 1H), 4,52 - 4,44 (m, 1H), 2,68 - 2,51 (m, 2H), 2,26 - 1,94 (m, 6H), 1,84 - 1,72 (m, 4H), 1,72 (s, 3H), 1,65 - 1,28 (m, 12H), 1,27 (s, 3H), 1,14 (d, *J*=13,9 Hz, 2H), 1,09 (s, 3H), 1,06 (m, 2H), 0,98 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

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

En un recipiente de 75 ml resellable de pared gruesa secado con llama se introdujo 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-bencilo (0,78 g, 1,189 mmol) y fosfato potásico secado con llama (1,262 g, 5,95 mmol), seguido de 1,2-dichloroetano (20 ml) y acetonitrilo (10 ml). La mezcla de reacción se aclaró con nitrógeno, se selló y se calentó hasta 130 °C durante 36 horas. La mezcla de reacción bruta se filtró a través de una lámina corta de gel de sílice y se lavó con acetato de etilo para obtener una solución naranja muy claro. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. El compuesto se usó como tal, sin

purificación adicional. CLEM: m/e 682,50 $(M+H)^+$, 700,55 $(M+H_2O)^+$, 714,55 $(M+MeOH)^+$, 3,053 minutos (procedimiento 9).

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

Se introdujo en un tubo sellado de 15 ml (R)-bencil-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aziridin-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato (100 mg, 0,147 mmol) . Se añadió $CH_3CN$ (2 ml) seguido de piperidin-4,4-dicarboxylato de dietilo (67,2 mg, 0,293 mmol). A esta suspensión se añadió yoduro sódico (24,18 mg, 0,161 mmol) y fosfato potásico (93 mg, 0,440 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 125 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con bicarbonato sódico y salmuera. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice (0-25 % acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (60 mg, 48 %). CLEM: m/e 911,65 $(M+H)^+$, 3,213 min (procedimiento 9). RMN de $^1H$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 7,41 - 7,31 (m, 5H), 5,31 (a, s, 1H), 5,22 - 5,14 (m, 2H), 5,10 (d, *J*=4,5 Hz, 1H), 4,71 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 4,63 - 4,53 (m, 2H), 4,50 - 4,41 (m, 1H), 4,28 - 4,20 (m, 4H), 3,01 - 2,79 (m, 2H), 2,69

- 2,55 (m, 2H), 2,54 - 2,29 (m, 2H), 2,20 - 2,10 (m, 6H), 2,00 - 1,73 (m, 15H), 1,70 - 1,67 (s, 3H), 1,67 - 1,49 (m, 10H), 1,26 (t, *J*=7,2 Hz, 11H), 1,07 (s, 3H), 0,97 - 0,93 (m, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,84 (s, 3H).

Etapa 4. Preparación de 1-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((R)-4-(((tert-butildimetilsilil)oxy)carbonil)-4-(fluorometil)ciclohex-1-en-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)amino)etil)piperidin-4,4-dicarboxilato de dietilo

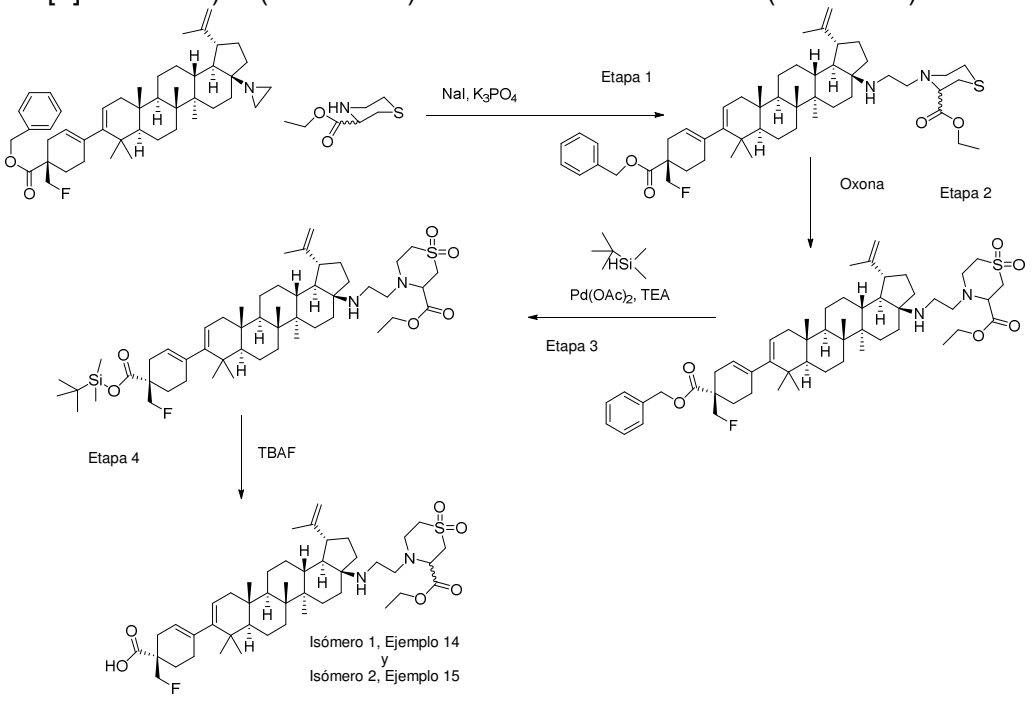
A una solución de 1-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((R)-4-((benziloxi)carbonil)-4-(fluorometil)ciclohex-1-en-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)amino)etil)piperidin-4,4-dicarboxylato de dietilo (60 mg, 0,066 mmol) en DCE (3 ml) se añadió TEA (0,015 ml, 0,105 mmol), t-butildimetilsilano (0,022 ml, 0,132 mmol) y acetato de paladio (II) (3,70 mg, 0,016 mmol). La mezcla se aclaró con $N_2$ y se calentó a 60 °C. Después de 3 horas de calentamiento la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de una lámina de celite y de gel de sílice (se lavó con un 50 % de EtOAc en hexanos, después diclorometano). El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido (61 mg, 100 %). El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: m/e 935,70 $(M+H)^+$, 3,247 min (procedimiento 9).

Etapa 5. A una solución de 1-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((R)-4-(((tert-butildimetilsilil)oxi)carbonil)-4-(fluorometil)ciclohex-1-en-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)amino)etil)piperidin-4,4-dicarboxilato de dietilo (15 mg, 0,016 mmol) en THF (4 ml) se añadió TBAF (1M en THF) (0,024 ml, 0,024 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se purificó mediante HPLC preparatoria (procedimiento 9) para dar ácido (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4,4-bis(etoxicarbonil)piperidin-1-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico como un sólido blanco (7 mg, 53,2 %). CLEM: m/e 821,60 $(M+H)^+$, 2,901 min (procedimiento 9). RMN de $^1H$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 5,38 - 5,32 (m, 1H), 5,17 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,72 - 4,40 (m, 3H), 4,32 - 4,21 (m, 4H), 3,54 - 3,24 (m, 4H), 3,10 (a, s, 2H), 2,90 - 2,60 (m, 2H), 2,36 (a, s, 4H), 2,28 - 1,73 (m, 12H), 1,69 (s, 3H), 1,66 - 1,50 (m, 6H), 1,44 (a, s, 3H), 1,38-1,33 (m, 3H), 1,32 - 1,24 (m, 9H), 1,12 (s, 3H), 1,08 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 1,02 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

Ejemplo 14 y Ejemplo 15

Preparación del ácido (1R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(3-(etoxicarbonil)-1,1-dioxidotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico (isómero 1) y preparación del ácido (1R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(3-(etoxicarbonil)-1,1-dioxidotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico (isómero 2)




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

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 26,3 % seguido del procedimiento descrito arriba para la preparación de 1-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((R)-4-((benziloxi)carbonil)-4-(fluorometil)ciclohex-1-en-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)amino)etil)piperidin-4,4-dicarboxylato de dietilo, usando hidrocloruro de éster etílico de ácido tiomorfolin-3-carboxílico en vez de piperidin-4,4-dicarboxylato de dietilo como material de partida. EM: m/e 857,65. $(M+H)^+$, 3,876 minutos (procedimiento 9) $^1$H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 7,38 - 7,31 (m, 5H), 5,31 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 5,23 - 5,13 (m, 2H), 5,10 (d, *J*=4,5 Hz, 1H), 4,70 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 4,62 - 4,54 (m, 2H), 4,51 - 4,40 (m, 1H), 4,28 - 4,22 (m, 2H), 3,81 - 3,67 (m, 1H), 3,63 (ddd, *J*=12,5, 5,8, 3,5 Hz, 1H), 3,37 (ddd, *J*=12,4, 9,9, 2,9 Hz, 1H), 3,21 (ddd, *J*=12,4, 8,5, 5,8 Hz, 1H), 3,09 (ddd, *J*=9,9, 6,0, 3,5 Hz, 1H), 3,03 - 2,95 (m, 1H), 2,93 - 2,66 (m, 5H), 2,64 - 2,32 (m, 5H), 2,17 - 2,08 (m, 3H), 2,00 - 1,77 (m, 8H), 1,69 (s, 3H), 1,64 - 1,48 (m, 8H), 1,18 - 1,01 (m, 8H), 0,99 - 0,80 (m, 16H).

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

A una solución de la mezcla de 4-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((R)-4-((benziloxi)carbonil)-4-(fluorometil)ciclohex-1-en-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)amino)etil)tiomorfoline-3-carboxylato de etilo (32 mg, 0,037 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió una suspensión de OXONE® (34,4 mg, 0,056 mmol) en agua (2,00 ml) a 0 °C, seguido de acetona (5 ml). Se agitó la solución resultante a 0 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó hidrosulfito sódico y después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el título del compuesto como un sólido. Los 30 mg de producto bruto se usaron en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: m/e 889,55. $(M+H)^+$, 3,26 minutos (procedimiento 9)

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

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 97 % seguido del procedimiento descrito arriba para la preparación de 1-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((R)-4-(((tert-butildimetilsilil)oxi)carbonil)-4-(fluorometil)ciclohex-1-en-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)amino)etil)piperidin-4,4-dicarboxilato de dietilo,

, usando 1,1-dióxido 4-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((R)-4-((benzyloxi)carbonil)-4-(fluorometil)ciclohex-1-en-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)amino)etil)tiomorfoline-3-carboxylato de etilo en vez de 1-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((R)-4-((benziloxi)carbonil)-4-(fluorometil)ciclohex-1-en-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)amino)etil)piperidin-4,4-dicarboxilato de dietilo como material de partida. EM: m/e 913,65. $(M+H)^+$, 3,204 minutos (procedimiento 9)

Etapa 4. A una solución de 1,1-dióxido 4-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((R)-4-(((tert-butldimetilsilil)oxi)carbonil)-4-(fluorometil)ciclohex-1-en-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)amino)etil)tiomorfolin-3-carboxilato de etilo (20 mg, 0,022 mmol) en THF (4 ml) se añadió TBAF (1M en THF) (0,032 ml, 0,032 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se purificó la mezcla mediante HPLC preparatoria (procedimiento 9) para dar dos productos:

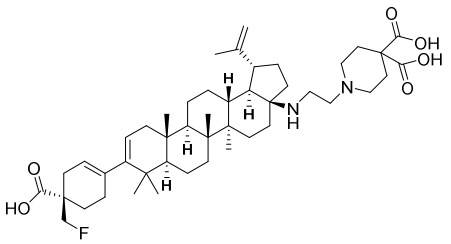
Ejemplo 14: Ácido (1R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(3-bis(etoxicarbonil)-1,1-dioxidotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico (isómero 1) como un sólido blanco (2 mg, 11,43 %). CLEM: m/e 799,50 $(M+H)^+$, 2,866 min (procedimiento 9). RMN de $^1H$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 5,40 - 5,29 (m, 1H), 5,19 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,64 - 4,55 (m, 1H), 4,49 (q, *J*=8,6 Hz, 1H), 4,37 - 4,25 (m, 2H), 3,74 - 3,62 (m, 1H), 3,46 - 2,85 (m, 10H), 2,68 - 2,53 (m, 2H), 2,26 - 2,06 (m, 5H), 2,02 - 1,75 (m, 7H), 1,72 (s, 3H), 1,67 - 1,50 (m, 7H), 1,37 - 1.27 (m, 8H), 1,13 (s, 3H), 1,09-1,01 (m, 4H), 1,04 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,94 - 0,91 (m, 3H), 0,88 (s, 3H) y

Ejemplo 15: Ácido (1R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(3-bis(etoxicarbonil)-1,1-dioxidotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico Isómero 2 como un sólido blanco (2 mg, 11,43 %) como isómero 2. CLEM: m/e 799,55 $(M+H)^+$, 2,778 min (procedimiento 9). RMN de $^1H$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 5,44 - 5,31 (m, 1H), 5,20 (d, *J*=4,5 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,75 - 4,69 (m, 1H), 4,67 - 4,56 (m, 1H), 4,55 - 4,43 (m, 1H), 4,37 - 4,29 (m, 2H), 4,28 - 4,22 (m, 1H), 3,67 (a, s, 1H), 3,51 - 3,42 (m, 2H), 3,34 - 3,09 (m, 5H), 3,05 - 2,86 (m, 3H), 2,61 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 2,33 - 2,22 (m, 2H), 2,19 - 2,15 (m, 2H), 2,14 - 2,09 (m, 1H), 2,05 - 1,76 (m, 14H), 1,73 (s, 3H), 1,64 - 1,01 (m, 12H), 1,12 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,88 (s, 3H). RMN de $^{19}F$ (376MHz, CLOROFORMO-d) □ -224,87 - -225,57 (m, 1F).

Ejemplo 16

Preparación del ácido 1-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((R)-4-carboxi-4-(fluorometil)ciclohex-1-en-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)amino)etil)piperidin-4,4-dicarboxílico

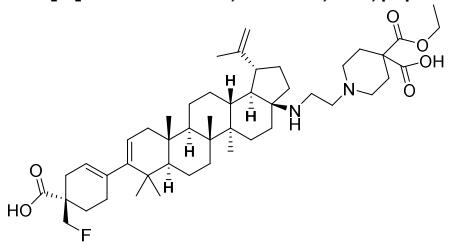


A una solución de ácido (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4,4-bis(etoxicarbonil)piperidin-1-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico (5 mg, 6,09 µmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y MeOH (1 ml) se añadió hidróxido sódico (1 ml, 1,000 mmol). La mezcla se agitó a 66 °C durante 2 horas y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento 9) para dar el compuesto del título (0,8 mg,15,46 %). CLEM: m/e 765,60 $(M+H)^+$, 2,928 min (procedimiento 9).

Ejemplo 17

Preparación del ácido 1-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((R)-4-carboxi-4-

(fluorometil)ciclohex-1-en-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)amino)etil)piperidin-4,4-dicarboxílico

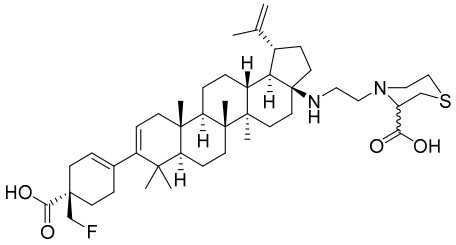


Se aisló el compuesto del título durante la purificación del ácido 1-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((R)-4-carboxi-4-(fluorometil)ciclohex-1-en-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)amino)etil)piperidin-4,4-dicarboxílico. (sólido blanco, 1,2 mg, 22,36 %). CLEM: m/e 793,60 $(M+H)^+$, 2,992 min (procedimiento 9). RMN de $^1H$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 5,37 (a, s, 1H), 5,18 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,63 - 4,37 (m, 2H), 4,31 - 4,18 (m, 2H), 3,80 - 3,71 (m, 1H), 3,69 - 3,61 (m, 1H), 3,58 - 3,53 (m, 1H), 3,52 - 3,47 (m, 2H), 3,46 - 3,41 (m, 1H), 3,24 - 3,09 (m, 2H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 2,56 - 1,17 (m, 40H), 1,10 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,9 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

Ejemplo 18

Preparación del ácido 4-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((R)-4-carboxi-4-(fluorometil)ciclohex-1-en-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-

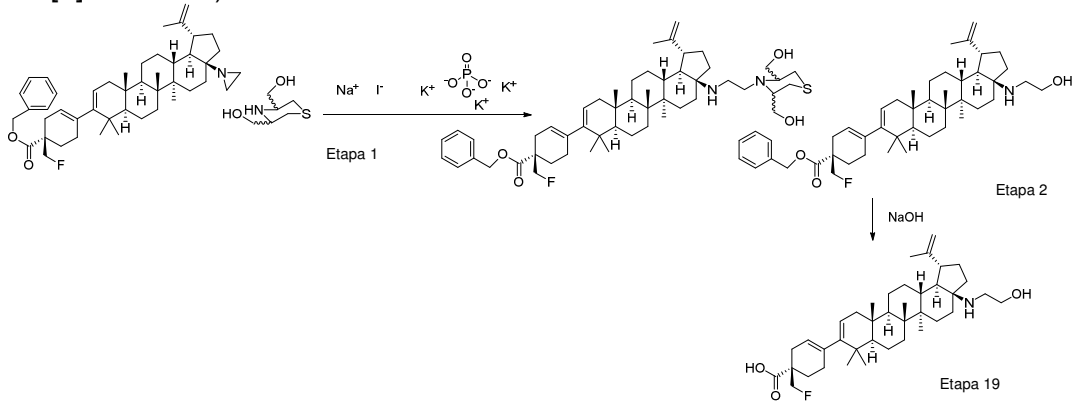
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)amino)etil)tiomorfolin-3-dicarboxílico



A una solución de 4-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((R)-4-((benziloxi)carbonil)-4-(fluorometil)ciclohex-1-en-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)amino)tiomorfoline-3-carboxilato de etilo (0,030 g, 0,035 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y MeOH (1 ml) se añadió hidróxido sódico (1 ml, 1,000 mmol). La mezcla se agitó a 66 ºC durante 2 horas y se formó una solución clara. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento 10) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (4,5 mg,16,53 %). CLEM: m/e 739,55 $(M+H)^+$, 2,838 min (procedimiento 9). RMN de $^1$H (400 MHz, METANOL-d) □ 5,35 (a, s, 1H), 5,21 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 4,85 - 4,80 (m, 1H), 4,75 - 4,68 (m, 1H), 4,63 - 4,51 (m, 1H), 4,49 - 4,37 (m, 1H), 3,44 - 3,36 (m, 1H), 3,22 - 2,90 (m, 4H), 2,89 - 2,68 (m, 4H), 2,66 - 2,48 (m, 3H), 2,44 - 2,23 (m, 2H), 2,18 - 1,98 (m, 8H), 1,85 (d, *J*=12,5 Hz, 2H), 1,77 (d, *J*=4,0 Hz, 3H), 1,74 - 1,28 (m, 14H), 1,25 - 1,17 (m, 3H), 1,14 (d, *J*=11,3 Hz, 2H), 1,11 - 1,08 (m, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,94 - 0,89 (m, 3H). RMN de $^{19}$F (376MHz, METANOL-$d_4$) □ -226,92 (m, 1F).

Ejemplo 19

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



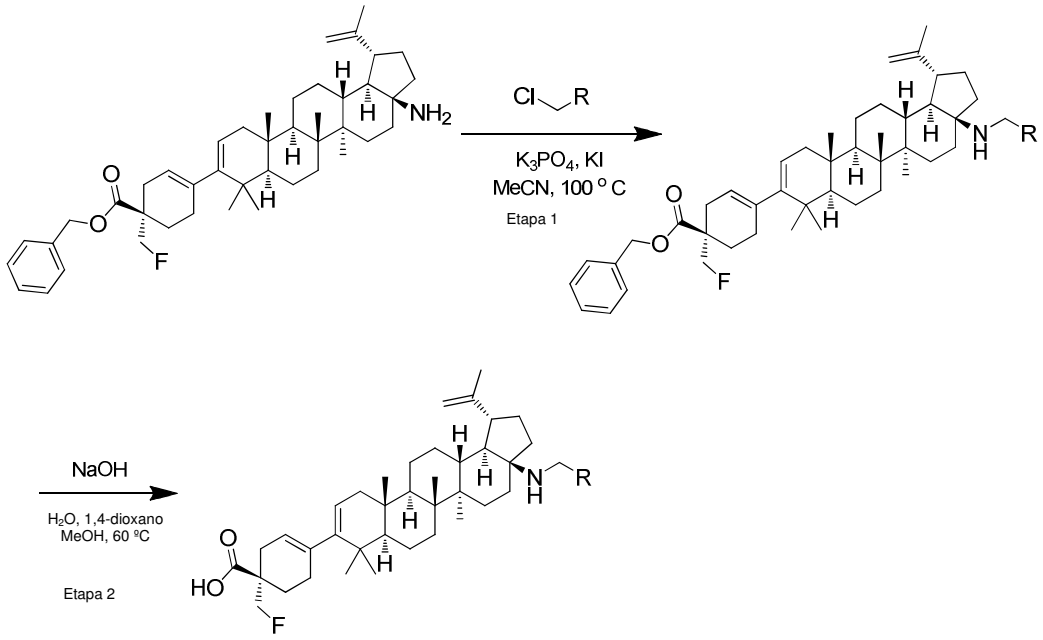

Etapa 1. Preparación del 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-hidroxietil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-bencilo

A 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aziridin-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-bencilo (230 mg, 0,337 mmol) en $CH_3CN$ (6 ml) se añadió tiomorfoline-3,5-diildimetanol

(77 mg, 0,472 mmol), yoduro sódico (55,6 mg, 0,371 mmol) y fosfato potásico (215 mg, 1,012 mmol). La suspensión resultante se calentó a 125 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró hasta sequedad. El producto bruto se purificó usando gel de sílice para obtener un sólido blanquecino (6 mg, 2,5 %). CLEM: m/e 700,55 $(M+H)^+$, 2,925 min (procedimiento 9).

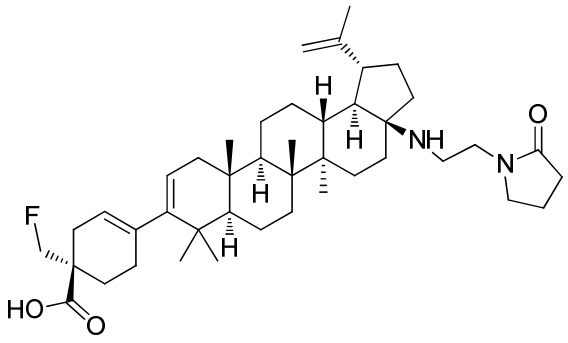
Etapa 2. Se disolvió 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-hidroxietil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-bencilo (6 mg, 8,57 µmol) en una mezcla de MeOH (2 ml) y dioxano (2 ml). Se añadió hidróxido sódico (1 ml, 1,000 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 horas y se purificó mediante HPLC preparatoria (procedimiento 9) para dar ácido ((R)-1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-hidroxietil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico como un sólido blanco (2,0 mg, 36,3 %). CLEM: m/e 610,55 $(M+H)^+$, 2,928 min (procedimiento 9).

Procedimiento general para la preparación de los Ejemplos 20 y 21




Ejemplo 20

Preparación del ácido (S)-1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico




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

A un matraz sellable que contiene 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (0,1 g, 0,152 mmol) y 1-(2-cloroetil)pirrolidin-2-ona (0,056 g, 0,381 mmol) se añadió ácido fosfórico, sal de potasio (0,129 g, 0,610 mmol) y yoduro potásico (0,038 g, 0,229 mmol). La mezcla se diluyó con acetonitrilo (2 ml), se aclaró con nitrógeno, a continuación, el matraz se selló y se calentó a 100 °C

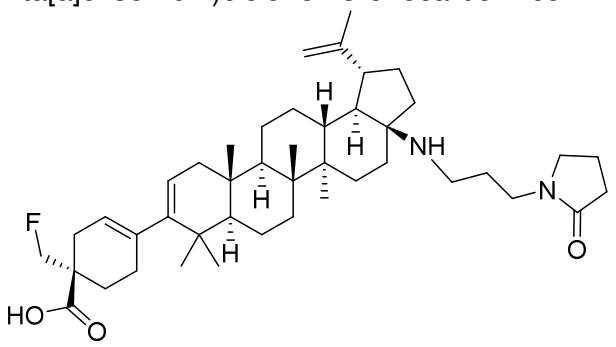
durante 21 horas. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El

residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando 0-5 % en gradiente metanol en diclorometano y una columna de gel de sílice de 12g para dar el producto del título (0,104 g, 0,136 mmol, 89 % de rendimiento) como una película transparente. CLEM: m/e 767,6 $(M+H)^+$, 2,20 min (procedimiento 3).

Etapa 2. A una solución de 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (0,104 g, 0,136 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y MeOH (0,5 ml) se añadió NaOH (1N) (0,542 ml, 0,542 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C. Tras 4,5 horas de calentamiento, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía de fase inversa usando un 25-100 % de gradiente de A a B (A = 9:1 de agua: acetonitrilo con 0,1 % de TFA añadido, B = 1:9 de agua: acetonitrilo con 0,1 % de TFA añadido) y una columna de 50 g C18. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar la sal de TFA del compuesto del título (0,076 g, 0,096 mmol, 71 % de rendimiento) como un sólido blanco. CLEM: m/e 677,4 $(M+H)^+$, 1,73 min (procedimiento 3). RMN de $^1H$ ((500MHz, Ácido acético $d_4$) □ 5,37 (a, s, 1H), 5,22 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,63 - 4,45 (m, 2H), 3,81 - 3,68 (m, 2H), 3,66 - 3,54 (m, 3H), 3,51 - 3,44 (m, 1H), 2,83 - 2,74 (m, 1H), 2,63 - 2,48 (m, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 2,34 - 1,04 (m, 29H), 0,98 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

Ejemplo 21

Preparación del ácido (S)-1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((3-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico




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

A un matraz sellable que contiene 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (0,1 g, 0,152 mmol) y 1-(3-cloropropil)pirrolidin-2-ona (0,074 g, 0,457 mmol) se añadió ácido fosfórico, sal de potasio (0,129 g, 0,610 mmol) y yoduro potásico

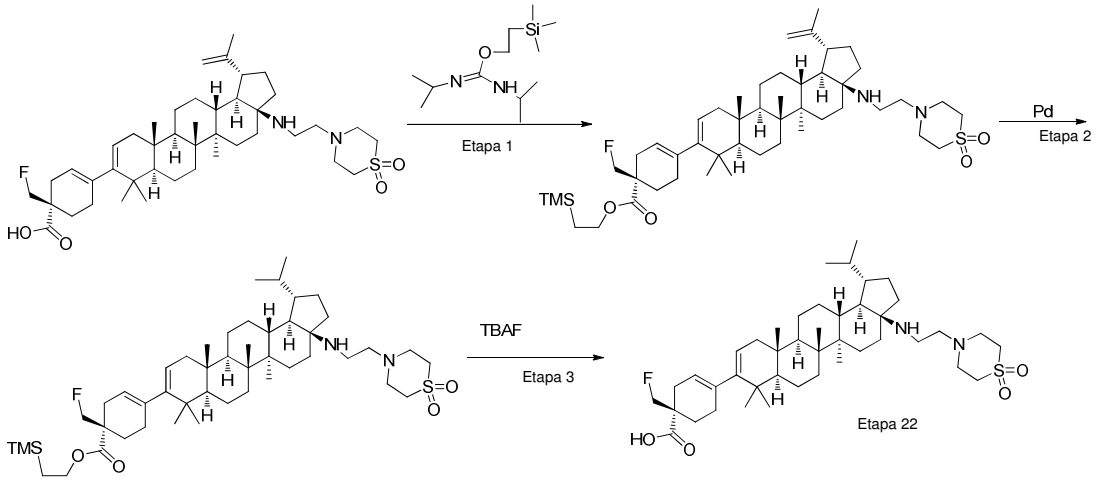
(0,038 g, 0,229 mmol). La mezcla se diluyó con acetonitrilo (2 ml), se aclaró con nitrógeno, a continuación, el matraz se selló y se calentó hasta 100 °C durante 16 horas. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando MeOH 0-5 % en gradiente DCM y una columna de g de gel de sílice. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,074g, 0,095 mmol, 62 % de rendimiento) como una película transparente. CLEM: m/e 781 $(M+H)^+$, 2,20 min (procedimiento 3).

Etapa 2. A una solución de 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (0,074 g, 0,095 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y metanol (0, ml) se añadió NaOH 1N (0,379 ml, 0,379 mmol) y la mezcla se calentó hasta 60 °C. Tras 4 horas de calentamiento, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se purificó mediante HPLC preparatoria (procedimiento 11). Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar la sal de TFA del producto del título (0,042g, 0,052 mmol, 55 % de rendimiento) como un sólido blanco. CLEM: m/e 691,5 $(M+H)^+$, 1,73 min (procedimiento 3). RMN de $^1H$ ((500MHz, Ácido acético $d_4$) □ 5,39 (a, s, 1H), 5,25 (d, *J*=4,6 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,65 - 4,47 (m, 2H), 3,56 - 3,41 (m, 4H), 3,28 - 3,16

(m, 2H), 2,90 - 2,81 (m, 1H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,52 (t, *J*=8,1 Hz, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 2,36 - 1,06 (m, 31H), 1,01 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

Ejemplo 22

Preparación del ácido (R)-4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)amino)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico




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

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato

Una mezcla del ácido (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico (180 mg, 0,248 mmol) y de 2-(trimetilsilil)etil N,N'-diisopropilcarbaminidato (91 mg, 0,371 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se sometió a reflujo a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con metanol (3 ml) y con tetrahidrofurano (4 ml). La solución resultante se dejó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se formó un sólido blanco y se formó y eliminó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. Este residuo se trató con metanol (2 ml) y agua (5 ml) para dar un precipitado blanco. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con éter dietílico (4 ml) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (130 mg, 60 %). CLEM: m/e 827,8 $(M+H)^+$, 2,39 min (procedimiento 3).

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

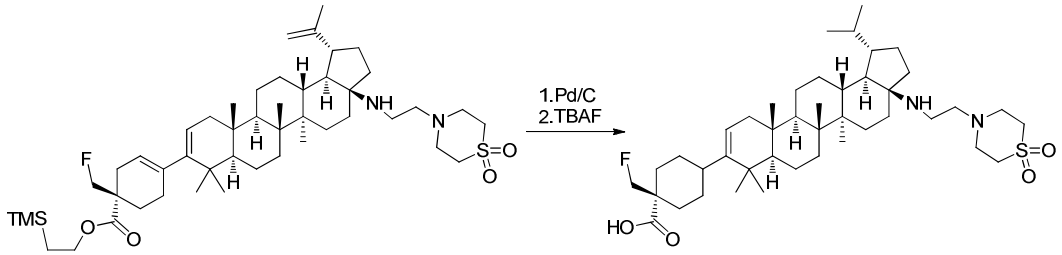
Una mezcla de (R)-2-(trimetilsilil)etil-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-

dioxidotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato (50 mg, 0,060 mmol) y Pd-C (6,43 mg, 6,04 µmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (1 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno hasta 20 °C durante 31 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de una lámina de celite para eliminar el catalizador de paladio y se lavó con tetrahidrofurano (10 ml). Los filtrados se concentraron a presión reducida, dando el compuesto del título como un sólido blanco (40 mg, 64 %, 80 % de pureza). CLEM: m/e 829,8 $(M+H)^+$, 2,43 min (procedimiento 3).

Etapa 3. Una mezcla de (R)-2-(trimetilsilil)etil 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)amino)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato (15 mg, 0,014 mmol) y fluoruro de tetra-N-butilamonio (101 mg, 0,289 mmol) es dioxano (1 ml) se agitó hasta 20 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC preparatoria con 0-70 acetonitrilo/agua/TFA para dar el producto deseado en forma de aceite incoloro (6 mg, 54 %). CLEM: m/e 729,7 $(M+H)^+$, 1,90 min (procedimiento 3). RMN de $^1H$ (500MHz, Acético) □ 5,40 (a, s, 1H), 5,31 - 5,17 (m, 1H), 4,73 - 4,56 (m, 1H), 4,55 - 4,40 (m, 1H), 3,58 - 3,02 (m, 12H), 2,62 (d, *J*=16,9 Hz, 1H), 2,35 - 2,30 (m, 1H), 2,25 - 1,13 (m, 28H), 1,26 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,93 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,85 (d, *J*=6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 23

Preparación del ácido 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)amino)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohexancarboxílico

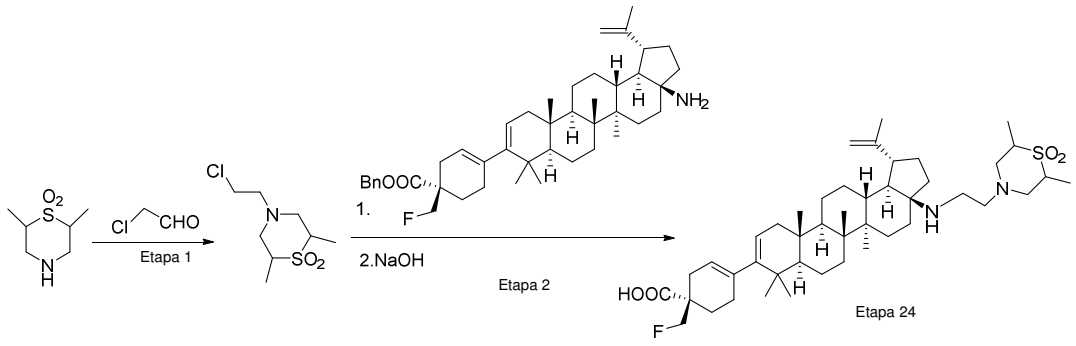



Una mezcla de (R)-2-(trimetilsilil)etil-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato (18 mg, 0,022 mmol) y Pd-C (4,63 mg, 4,35 µmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (2 ml) se agitó hasta 20 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró a través de una lámina de celite y después se lavó con tetrahidrofurano (2 ml), se concentraron los filtrados a presión reducida para dar lugar a un sólido. El sólido se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml) y se añadió fluoruro de tetra-N-butilamonio (152 mg, 0,435 mmol) y se realizó la reacción. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante

HPLC preparatoria con 0-70 acetonitrilo/agua/TFA para dar el compuesto del título como un sólido blanco (4 mg, 24 %). CLEM: m/e 731,8 $(M+H)^+$, 1,87 min (procedimiento 3). RMN de $^1H$ (500MHz, ACETONITRILO-$d_3$) □ 5,28 (dd, *J*=6,5, 1,6 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,27 - 2,97 (m, 11H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,20 - 1,24 (m, 32H), 1,16 (s, 3H), 1,13 - 1,11 (m, 1H), 1,05 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,92 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,84 (d, *J*=6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 24

Preparación del ácido (1R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(2,6-dimetil-1,1-dioxidotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico




Etapa 1. Preparación de 1,1-dióxido 4-(2-cloroetil)-2,6-dimetiltiomorfolino

Una mezcla de 1,1-dióxido 2,6-dimetiltiomorfolino (100 mg, 0,613 mmol), 2-cloroacetaldehído (135 mg, 0,858 mmol) y complejo de borano-2-picolina

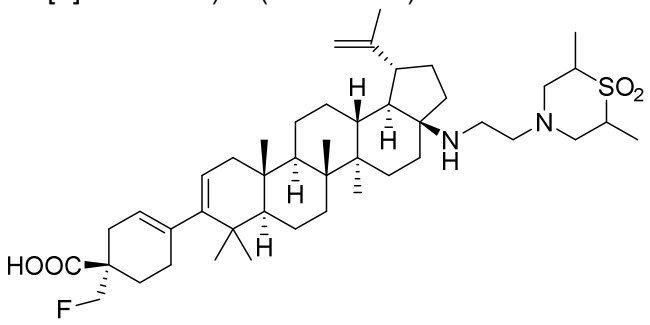
(72,1 mg, 0,674 mmol) en metanol (2 ml) y en ácido acético (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se lavó con carbonato sódico saturado (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (90 mg, 65 %). CLEM: m/e 226,2 $(M+H)^+$, 0,54 min (procedimiento 3).

Etapa 2. Una mezcla de 1,1-dióxido 4-(2-cloroetil)-2,6-dimetiltiomorfolino (20,65 mg, 0,091 mmol), 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-bencilo (30 mg, 0,046 mmol), yoduro potásico (8,35 mg, 0,050 mmol) y fosfato potásico (48,5 mg, 0,229 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se calentó hasta 120 °C durante 16 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se inactivó con agua destilada (3 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 3 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (3 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un sólido blanco. El ácido se disolvió en acetonitrilo (1 ml) y se añadió hidróxido sódico (0,457 ml, 0,457 mmol). La mezcla se calentó hasta 80 °C durante 3 horas y después se filtró y se purificó mediante HPLC preparatoria con acetonitrilo/agua/TFA para dar ácido (1R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(2,6-dimetil-1,1-dioxidotiomorfolino)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico como un sólido blanco (12 mg, 33 %). CLEM: m/e 755,8 $(M+H)^+$, 1,96 min (procedimiento 3). RMN de $^1H$ (500MHz, METANOL-d) □ 5,36 (a, s, 1H), 5,22 (dd, *J*=6,1, 1,7 Hz, 1H), 4,86 (a, s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,62 - 4,51 (m, 1H), 4,50 - 4,39 (m, 1H), 3,39-3,11 (m, 7H), 3,01 - 2,73 (m, 4H), 2,57 (d, *J*=17,7 Hz, 1H), 2,38 - 1,15 (m, 27H), 1,79 (s, 3H), 1,30 (dd, *J*=6,8, 3,3 Hz, 6H), 1,17 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

Ejemplo 25

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

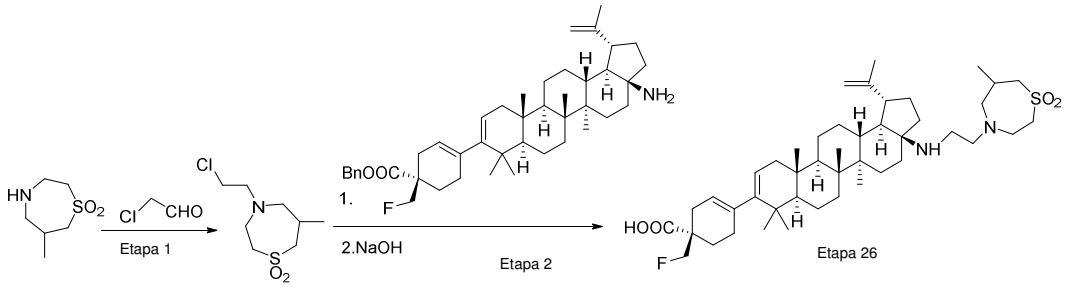



Una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-

ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (30 mg, 0,046 mmol), 4-(2-cloroetil)-2,6-dimetiltiomorfolina-1,1-dióxido (20,65 mg, 0,091 mmol), yoduro potásico (8,35 mg, 0,050 mmol) y fosfato potásico (48,5 mg, 0,229 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se calentó a 120 ºC durante 16 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se inactivó con agua destilada (3 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 3 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido blanco. Este sólido blanco se disolvió en acetonitrilo (1 ml) y se añadió hidróxido sódico (0,457 ml, 0,457 mmol). La mezcla se calentó a 80 ºC durante 3 horas, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa con acetonitrilo / agua / TFA para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (12 mg, 33 %). CLEM: m/e 755,8 $(M+H)^+$, 1,92 min (procedimiento 3). RMN de $^1H$ (500MHz, METANOL-d) □ 5,35 (a, s, 1H), 5,22 (dd, J=6,1, 1,6 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,76 (d, J=1,3 Hz, 1H), 4,61 - 4,51 (m, 1H), 4,50 - 4,38 (m, 1H), 3,39- 3,07 (m, 7H), 3,01 - 2,73 (m, 4H), 2,57 (d, J=16,6 Hz, 1H), 2,37 - 1,20 (m, 27H), 1,78 (s, 3H), 1,30 (dd, J=6,7, 3,1 Hz, 6H), 1,17 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

Ejemplo 26

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




Etapa 1. Preparación de 1,1-dióxido de 4-(2-cloroetil-6-metil-1,4-tiazepán

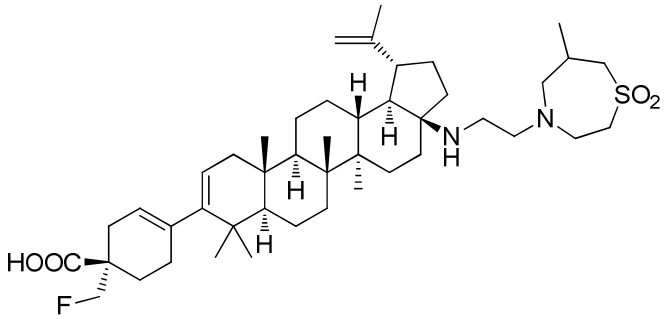
Una mezcla de 1,1-dióxido de 6-metil-1,4-tiazepán (100 mg, 0,613 mmol), 2-cloroacetaldehído (0,107 ml, 0,858 mmol) y complejo de borano-2-picolina (72,1 mg, 0,674 mmol) en metanol (1 ml) y ácido acético (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se lavó con carbonato sódico saturado (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 2 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (105 mg, 76 %). CLEM: m/e 226,2 $(M+H)^+$, 0,33 min (procedimiento 3).

Etapa 2. Una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (20 mg, 0,030 mmol), 1,1-dióxxido de (2-cloroetil)-6-dimetil-1,4-tiazepán (27,5 mg, 0,122 mmol), yoduro potásico (5,57 mg, 0,034 mmol) y fosfato potásico (32,4 mg, 0,152 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se calentó a 120 ºC durante 16 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se inactivó con agua destilada (3 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 2 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio deseado como un sólido blanco. Este sólido se disolvió en dioxano (1 ml) y se añadió hidróxido sódico (0,305 ml, 0,305 mmol). La mezcla se calentó a 80 ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa con 0,70 de acetonitrilo / agua / TFA para proporcionar ácido (1R)-1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(6-meti-1,1-dioxido-1,4-tiazepan-4-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico como un aceite incoloro (9,8 mg, 40 %). CLEM: m/e 755,9 $(M+H)^+$, 1,93 min (procedimiento 3). RMN de $^1H$ (500MHz, METANOL-d) □ 5,36 (a, s, 1H), 5,22 (dd, *J*=6,1, 1,7 Hz, 1H), 4,86 (a, s, 1H), 5,22 (dd, J=6,1, 1,7 Hz, 1H), 4,86 (a, s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,61 - 4,51 (m, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 3,69 - 3,14 (m, 9H), 3,11 - 2,75 (m, 4H), 2,57 (d,

J=17,2 Hz, 1H), 2,49 - 2,24 (m, 2H), 2,22 - 1,15 (m, 26H), 1,78 (s, 3H), 1,19 (d, J=3,0 Hz, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,09 (dd, J=7,0, 4,8 Hz, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,95 (d, J=2,0 Hz, 3H).

Ejemplo 27

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

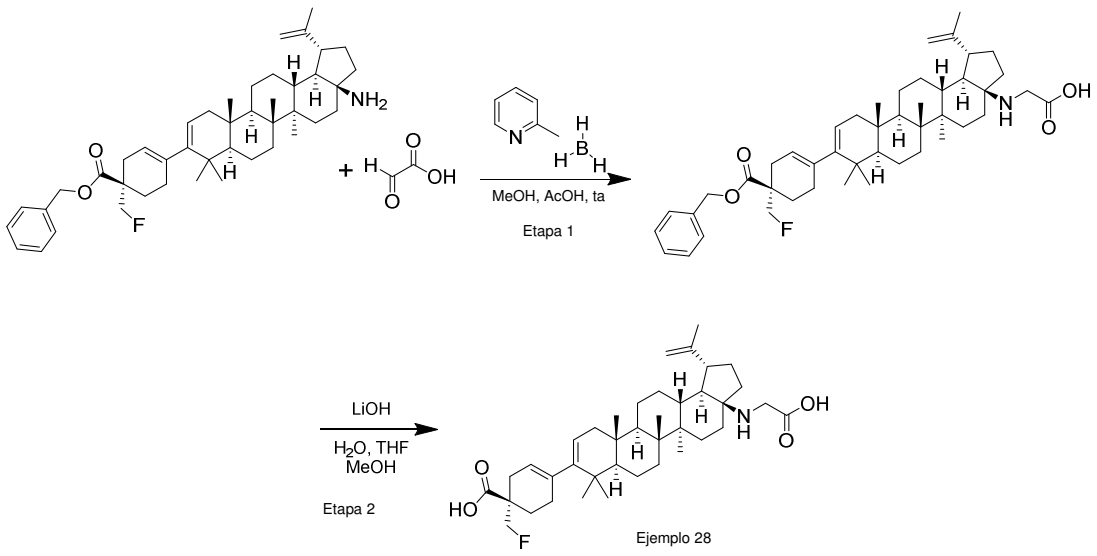



Una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (20 mg, 0,030 mmol), 1,1-dióxido de (2-cloroetil)-6-dimetil-1,4-tiazepán (34,4 mg, 0,152 mmol), yoduro potásico (5,57 mg, 0,034 mmol) y fosfato potásico (32,4 mg, 0,152 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se calentó a 120 ºC durante 16 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se

inactivó con agua destilada (3 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 2 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (3 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un sólido blanco. Este sólido se disolvió en dioxano (1 ml) y se añadió hidróxido sódico (0,305 ml, 0,305 mmol). La mezcla se calentó a 80 ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa con 0-70 acetonitrilo / agua / TFA para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (6 mg, 25 %). CLEM: m/e 755,9 $(M+H)^+$, 1,90 min (procedimiento 3). RMN de $^1H$ (500MHz, METANOL-d) □ 5,35 (a, s, 1H), 5,22 (dd, *J*=6,1, 1,7 Hz, 1H), 4,86 (a, s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,62 - 4,51 (m, 1H), 4,51 - 4,40 (m, 1H), 3,67 - 3,15 (m, 9H), 3,10 - 2,75 (m, 4H), 2,57 (d, J=18,1 Hz, 1H), 2,49 - 2,23 (m, 2H), 2,21 - 1,14 (m, 26H), 1,78 (s, 3H), 1,22 - 1,17 (m, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,10 - 1,06 (m, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).

Ejemplo 28

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




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

Una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (0,250 g, 0,381 mmol) y ácido 2-oxoacético monohidrato (0,053 g, 0,572 mmol) en metanol (1 ml) y ácido acético (0,5 ml) se trató con complejo de borano-picolina (0,061 g, 0,572 mmol). La mezcla entró en efervescencia inmediatamente después de la adición y se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar 2,5 horas, la mezcla se trató con complejo de borano 2-picolina adicional (0,061 g, 0,572 mmol) y ácido 2-oxoacético monohidrato

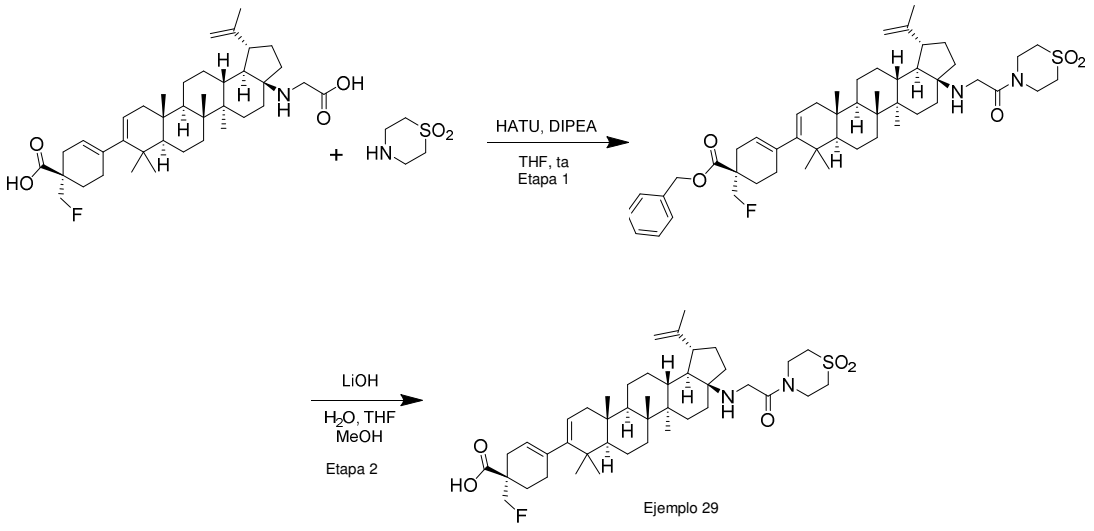
(0,053 g, 0,572 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 96 horas adicionales. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (HPLC prep., procedimiento 14) para proporcionar el material deseado (0,213 g, 78 % de rendimiento) como una sal de TFA sólida vítrea incolora. CLEM: m/e 714,4 $(M+H)^+$, 2,63 min (procedimiento 1). RMN de $^1$H(400 MHz, 1:1 mezcla de $CDCl_3$ y $CD_3OD$, $CD_3OD$ bloqueo) □ 7,59 (s, 2H), 7,38 - 7,26 (m, 3H), 5,31 (a, s, 1H), 5,21 - 5,12 (m, 2H), 5,10 (d, J=4,9 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,61 - 4,38 (dm, J=47,2 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,70 - 2,54 (m, 2H), 2,12 (d, J=7,8 Hz, 3H), 2,08 - 1,87 (m, 6H), 1,84 - 1,67 (m, 8H), 1,67 - 1,57 (m, 3H), 1,56 - 1,40 (m, 6H), 1,40 - 1,28 (m, 3H), 1,28 - 1,21 (m, 1H), 1,17 (s, 3H), 1,11 - 1,00 (m, 4H), 0,93 - 0,82 (m, 9H).

Etapa 2. La sal de TFA del ácido 2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((S)-4-((benciloxi)carbonil)-4-(fluorometil)ciclohex-1-en-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)amino)acético (0,050 g, 0,060 mmol) se combinó con LiOH 1M acuoso (0,483 ml, 0,483 mmol) y una mezcla de THF (0,5 ml) y MeOH (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 ºC durante 30 minutos. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (HPLC prep., procedimiento 15) para proporcionar el compuesto del título (0,0318 g, 71 % de rendimiento) como una sal de TFA sólida de color blanco. CLEM: m/e 624,4 $(M+H)^+$, 2,43 min (procedimiento 1). RMN $^1$H (400 MHz, 1:1 mezcla de $CDCl_3$ y $CD_3OD$, $CD_3OD$ lock) □ 5,33 (a, s, 1H), 5,18 (d, J=4,4 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,60 - 4,39 (dm, J=47,2 Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,65 (td, J=11,0, 5,1

Hz, 1H), 2,55 (d, J=17,9 Hz, 1H), 2,29 - 2,11 (m, 2H), 2,11 - 1,86 (m, 7H), 1,85 - 1,66 (m, 8H), 1,66 - 1,43 (m, 8H), 1,43 - 1,24 (m, 4H), 1,18 (s, 4H), 1,14 - 1,01 (m, 4H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

Ejemplo 29

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




Etapa 1. Preparación de 4-((1R, 3aS, 5aR, 5BR, 7aR, 11aS, 11BR, 13aR, 13bR)3a-((2-(1,1-dióxidotiomorfolino)-2-oxoetil)amino)-5a, 5b, 8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a, 4,5,5a, 5b, 6, 7,7a, 8,11,11a, 11b,

12,13,13a, 13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo.

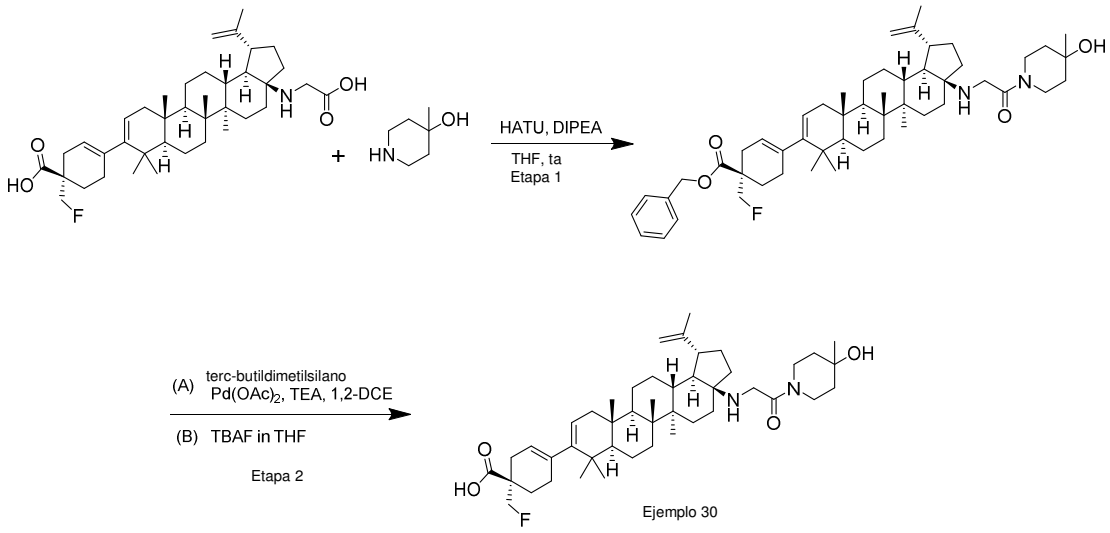
En un vial de copa con un tapón de rosca revestido de PTFE se combinaron ácido 2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((S)-4-((benciloxi)carbonil)-4-(fluorometil)ciclohex-1-en-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)amino)acético, TFA (0,025 g, 0,030 mmol) con 1,1-dióxido de tiomorfolina (10,20 mg, 0,075 mmol) y HATU (0,029 g, 0,075 mmol) en THF (1 ml). A la mezcla se añadió DIPEA (0,026 ml, 0,151 mmol) y la solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (HPLC prep., procedimiento 16) para dar el producto (0,0269 g, 94 % de rendimiento) como una sal de TFA en forma de polvo blanco. CLEM: m/e 831,5 $(M+H)^+$, 2,50 min (procedimiento 1).

Etapa 2. En un vial de tipo copa con tapón de rosca revestido con PTFE se combinaron 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)-2-oxoetil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (0,0269 g, 0,028 mmol) con LiOH 1M acuoso (0,063 ml, 0,063 mmol) y una mezcla de THF (0,5 ml) y MeOH (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a 70 ºC durante 30 minutos y después, a 80 ºC durante 1 hora. Se añadió LiOH 1 M acuoso adicional (0,080 ml, 0,080 mmol) y la mezcla se calentó a 70 ºC durante 20 minutos y después, a 80 ºC durante 30 minutos. La mezcla bruta se purificó

mediante HPLC preparativa de fase inversa (HPLC prep., procedimiento 4) para proporcionar el compuesto del título (0,0178 g, 66 % de rendimiento) como una sal de TFA sólida vítrea de color blanco. CLEM: m/e 741,5 $(M+H)^+$, 2,34 min (procedimiento 1). RMN $^1H$ (400 MHz, 1:1 mezcla de $CDCl_3$ y $CD_3OD$, $CD_3OD$ lock) □ 5,33 (a, s, 1H), 5,19 (d, J=4,4 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,59 - 4,40 (dm, J=47,2 Hz, 2H), 4,33 - 4,21 (m, 2H), 4,13 - 3,86 (m, 4H), 3,25 (t, J=4,9 Hz, 2H), 3,18 (t, J=4,9 Hz, 2H), 2,76 - 2,65 (m, 1H), 2,55 (d, J=16,4 Hz, 1H), 2,29 - 2,13 (m, 2H), 2,13 - 2,07 (m, 2H), 2,07 - 1,91 (m, 5H), 1,91 - 1,71 (m, 7H), 1,71 - 1,20 (m, 14H), 1,18 (s, 3H), 1,15 - 1,02 (m, 4H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Ejemplo 30

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




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

En un vial de 1 dram con un tapón de rosca revestido de PTFE se combinaron ácido 2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((S)-4-((benciloxi)carbonil)-4-(fluorometil)ciclohex-1-en-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)amino)acético, TFA (0,025 g, 0,030 mmol) con 4-metilpiperidin-4-ol (8,69 mg, 0,075 mmol) y HATU (0,029 g, 0,075 mmol) en THF (1 ml). A la mezcla se añadió DIPEA (0,026 ml, 0,151 mmol) y la solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (HPLC

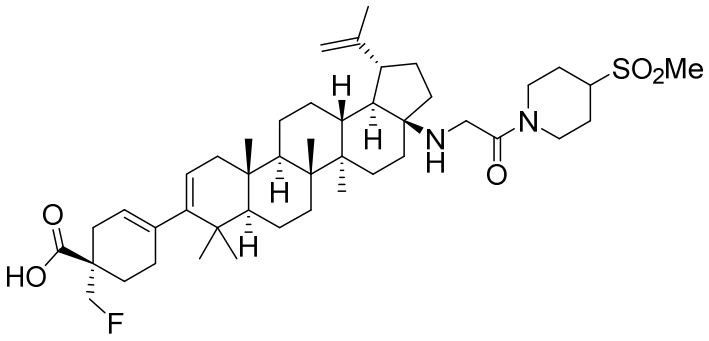
prep., procedimiento 16) para dar el producto (0,0280 g, 100 % de rendimiento) como una sal de TFA vítrea sólida. CLEM: m/e 811,6 $(M+H)^+$, 2,54 min (procedimiento 1).

Etapa 2. 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo, TFA (0,028 g, 0,030 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (1 ml) y a la solución resultante se le añadió trietilamina (10,97 µl, 0,079 mmol), terc-butildimetilsilano (0,015 ml, 0,091 mmol) y acetato de paladio (II) (1,699 mg, 7,57 µmol ). La mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno y se calentó a 60 ºC durante 1 hora. Después, la mezcla se concentró a través de una corriente de nitrógeno hasta un residuo y después se disolvió en THF (0,8 ml). A la mezcla se añadió TBAF, 1,0 M en THF (0,106 ml, 0,106 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (HPLC prep., procedimiento 16) para proporcionar el compuesto del título (0,0204 g, 79 % de rendimiento) como una sal de TFA sólida de color blanco. CLEM: m/e 721,5 $(M+H)^+$, 2,16 min (procedimiento 1). RMN $^1H$ (400 MHz, 1:1 mezcla de $CDCl_3$ y $CD_3OD$, $CD_3OD$ lock) □ 5,33 (a, s, 1H), 5,19 (d, J=4,9 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,44 (d, J=4,4 Hz, 1H), 4,25 - 4,13 (m, 1H), 4,13 - 3,96 (m, 1H), 3,96 - 3,80 (m, 1H), 3,53 - 3,45 (m, 2H), 2,73 - 2,60 (m, 1H), 2,60 - 2,49 (m, 1H), 2,28 - 2,13 (m, 2H), 2,13 - 1,92 (m, 7H), 1,90 - 1,71 (m, 7H), 1,71 - 1,45 (m, 13H), 1,45 - 1,30 (m, 4H), 1,28 (d,

J=4,2 Hz, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,10 (d, J=6,8 Hz, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Ejemplo 31

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

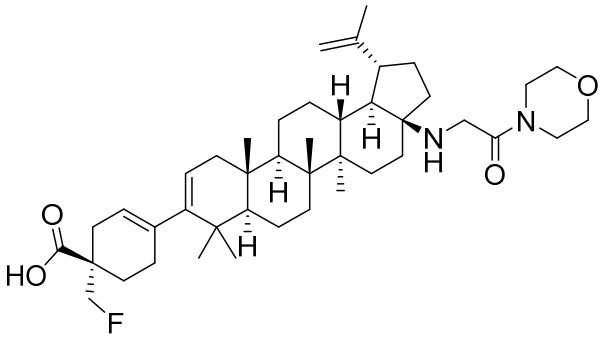



El compuesto del título se preparó por el mismo procedimiento usado para la preparación de ácido (S)-1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico, excepto que se usó 4-(metilsulfonil)piperazina (0,012 g, 0,075 mmol) en lugar de 4-metilpiperidin-4-ol en la etapa 1. La purificación de la mezcla bruta de la etapa 2 mediante HPLC

preparativa de fase inversa (HPLC prep procedimiento 12) proporcionó el compuesto del título (0,0205 g, 70 % de rendimiento en 2 etapas) como una sal de TFA sólida de color blanco. CLEM: m/e 769,4 $(M+H)^+$, 2,33 min (procedimiento 1). RMN $^1H$ (400 MHz, 1:1 mezcla de $CDCl_3$ y $CD_3OD$, $CD_3OD$ lock) □ 5,33 (a, s, 1H), 5,22 - 5,16 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,72 - 4,61 (m, 2H), 4,48 - 4,40 (m, 1H), 4,22 - 4,06 (m, 1H), 4,02 - 3,87 (m, 2H), 3,29 - 3,13 (m, 1H), 3,00 - 2,87 (m, 4H), 2,73 - 2,62 (m, 1H), 2,55 (d, J=17,4 Hz, 1H), 2,28 - 2,19 (m, 3H), 2,19 - 2,11 (m, 1H), 2,11 - 1,92 (m, 7H), 1,89 - 1,75 (m, 5H), 1,74 (s, 3H), 1,71 - 1,60 (m, 4H), 1,58 (a, s, 1H), 1,55 - 1,41 (m, 5H), 1,40 - 1,25 (m, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,13 - 1,08 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Ejemplo 32

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

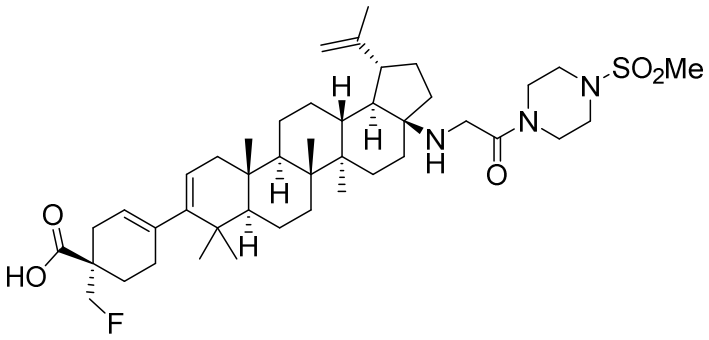


El compuesto del título se preparó por el mismo procedimiento usado para la preparación de ácido (S)-1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico, excepto que se usó morfolina (6,58 µl, 0,075 mmol) en lugar de 4-metilpiperidin-4-ol en la etapa 1. La purificación de la mezcla bruta de la etapa 2 mediante HPLC preparativa de fase inversa (HPLC prep procedimiento 12) proporcionó el compuesto del título (0,0185 g, 74 % de rendimiento en 2 etapas) como una sal de TFA sólida de color blanco. CLEM: m/e 693,4 $(M+H)^+$, 2,35 min (procedimiento 1). RMN $^1H$ (400 MHz, 1:1 mezcla de $CDCl_3$ y $CD_3OD$, $CD_3OD$ lock) □ 5,33 (a, s, 1H), 5,22 - 5,16 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,48 - 4,39 (m, 1H), 4,05 (d, J=15,2 Hz, 1H), 3,88 (d, J=15,9 Hz, 1H), 3,78 - 3,71 (m, 4H), 3,71 - 3,64 (m, 2H), 3,53 - 3,45 (m, 2H), 2,72 - 2,61 (m, 1H), 2,55 (d, J=16,4 Hz, 1H), 2,19 (d, J=19,3 Hz, 2H), 2,13 - 2,07 (m, 1H), 2,07 - 1,90 (m, 6H), 1,88 - 1,75 (m, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,72 - 1,56 (m, 5H), 1,56 - 1,42 (m, 5H), 1,42 - 1,25 (m, 4H), 1,19 (s, 4H), 1,15 - 1,08 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Ejemplo 33

Preparación de ácido (S)-1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-2-oxoetil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-

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

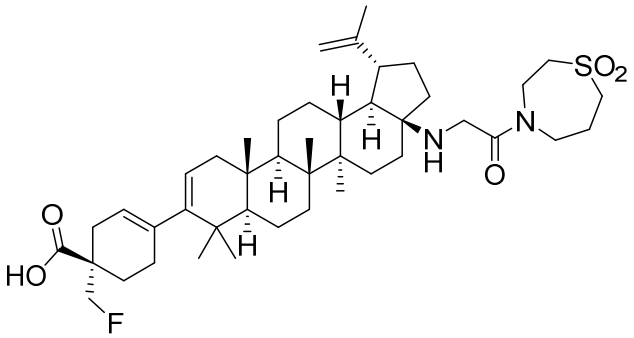


El compuesto del título se preparó por el mismo procedimiento usado para la preparación de ácido (S)-1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico, excepto que se usó 1-(metilsulfonil)piperazina (0,012 g, 0,075 mmol) en lugar de 4-metilpiperidin-4-ol en la etapa 1. La purificación de la mezcla bruta de la etapa 2 mediante HPLC preparativa de fase inversa (HPLC prep procedimiento 12) proporcionó el compuesto del título (0,0210 g, 77 % de rendimiento en 2 etapas) como una sal de TFA sólida de color blanco. CLEM: m/e 770,5 $(M+H)^+$, 2,33 min (procedimiento 1). RMN $^1H$ (400 MHz, 1:1 mezcla de $CDCl_3$ y $CD_3OD$, $CD_3OD$ lock) □ 5,33 (a, s, 1H), 5,22 - 5,16 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,48 - 4,40 (m, 1H), 4,21 (d, J=16,1 Hz, 1H), 3,96 (d, J=15,9 Hz, 1H), 3,92 - 3,83 (m, 4H), 3,73 - 13,6 (m, 2H), 3,67 - 3,52 (m, 2H), 3,31 - 3,20 (m, 1H), 2,88 (d, J=4,9

Hz, 1H), 2,55 (d, J=15,9 Hz, 2H), 2,29 - 2,13 (m, 1H), 2,13 - 1,91 (m, 6H), 1,89 - 1,71 (m, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,72 - 1,60 (m, 5H), 1,60 - 1,41 (m, 5H), 1,41 - 1,21 (m, 4H), 1,19 (s, 4H), 1,13 - 1,08 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Ejemplo 34

Preparación de ácido (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dióxido-1,4-tiazapan-1-il)-2-oxoetil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico

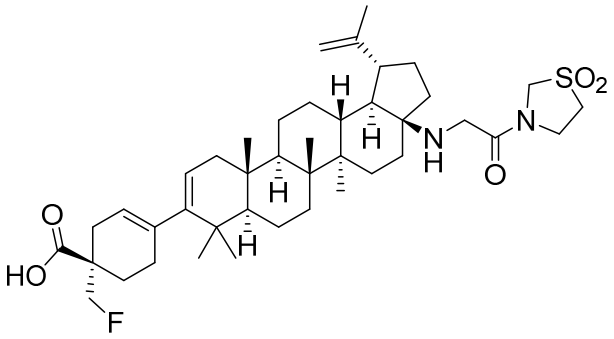



El compuesto del título se preparó por el mismo procedimiento usado para la preparación de ácido (S)-1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico, excepto que se usó 1,1-

dióxido de 1,4-tiazepán (0,011 g, 0,075 mmol) en lugar de 4-metilpiperidin-4-ol en la etapa 1. La purificación de la mezcla bruta de la etapa 2 mediante HPLC preparativa de fase inversa (HPLC prep procedimiento 12) proporcionó el compuesto del título (0,0188 g, 70 % de rendimiento en 2 etapas) como una sal de TFA sólida de color blanco. CLEM: m/e 755,4 $(M+H)^+$, 2,32 min (procedimiento 1). RMN $^1H$ (400 MHz, 1:1 mezcla de $CDCl_3$ y $CD_3OD$, $CD_3OD$ lock) □ 5,33 (a, s, 1H), 5,19 (d, J=4,9 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,49 - 4,39 (m, 1H), 4,25 - 4,10 (m, 1H), 4,04 - 3,91 (m, 2H), 3,91 - 3,81 (m, 1H), 3,81 - 3,66 (m, 3H), 3,66 - 3,48 (m, 1H), 3,41 (t, J=5,9 Hz, 1H), 3,30 - 3,23 (m, 1H), 2,77 - 2,64 (m, 1H), 2,55 (d, J=17,9 Hz, 1H), 2,32 - 2,13 (m, 3H), 2,13 - 1,91 (m, 8H), 1,90 - 1,75 (m, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,71 - 1,60 (m, 4H), 1,59 - 1,44 (m, 5H), 1,44 - 1,29 (m, 4H), 1,19 (d, J=2,2 Hz, 4H), 1,10 (d, J=7,1 Hz, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Ejemplo 35

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

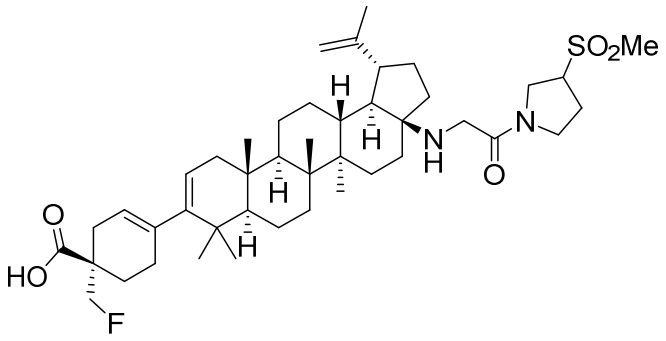


El compuesto del título se preparó por el mismo procedimiento usado para la preparación de ácido (S)-1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico, excepto que se usó 1,1-dióxido de tiazolidina (9,15 mg, 0,075 mmol) en lugar de 4-metilpiperidin-4-ol en la etapa 1. La purificación de la mezcla bruta de la etapa 2 mediante HPLC preparativa de fase inversa (HPLC prep procedimiento 12) proporcionó el compuesto del título (0,0117 g, 45 % de rendimiento en 2 etapas) como una sal de TFA sólida de color blanco. CLEM: m/e 727,4 $(M+H)^+$, 2,31 min (procedimiento 1). RMN $^1H$ (400 MHz, 1:1 mezcla de $CDCl_3$ y $CD_3OD$, $CD_3OD$ lock) □ 5,33 (a, s, 1H), 5,19 (d, J=6,1 Hz, 2H), 4,81 (s, 3H), 4,72 (a, s, 1H), 4,64 (a, s, 1H), 4,47 - 4,40 (m, 1H), 4,19 - 4,08 (m, 2H), 4,01 - 3,84 (m, 1H), 3,49 (t, J=6,1 Hz, 1H), 3,41 (t, J=7,2 Hz, 1H), 2,74 - 2,63 (m, 1H), 2,55 (d, J=17,1 Hz, 1H), 2,30 - 2,12 (m, 2H), 2,09 (a, s, 1H), 2,07 - 1,92 (m, 5H), 1,92 - 1,75 (m, 4H), 1,73 (s, 3H), 1,69 - 1,44 (m, 9H), 1,44 - 1,36 (m, 2H), 1,36 - 1,24 (m, 2H),

1,17 (d, J=4,6 Hz, 3H), 1,14 - 1,01 (m, 4H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Ejemplo 36

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

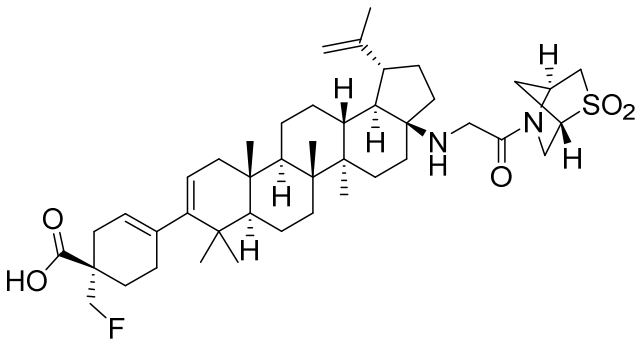



El compuesto del título se preparó por el mismo procedimiento usado para la preparación de ácido (S)-1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico, excepto que se usó 3-(metilsulfonil)pirrolidina (0,011 g, 0,075 mmol) en lugar de 4-metilpiperidin-4-ol en la etapa 1. La purificación de la mezcla bruta de la etapa 2 mediante HPLC

preparativa de fase inversa (HPLC prep procedimiento 12) proporcionó el compuesto del título (0,0117 g, 57 % de rendimiento en 2 etapas) como una sal de TFA sólida de color blanco. CLEM: m/e 755,4 $(M+H)^+$, 2,31 min (procedimiento 1). RMN $^1H$ (400 MHz, 1:1 mezcla de $CDCl_3$ y $CD_3OD$, $CD_3OD$ lock) □ 5,33 (a, s, 1H), 5,19 (d, J=5,4 Hz, 2H), 4,82 (s, 3H), 4,74 (a, s, 1H), 4,47 - 4,39 (m, 1H), 4,19 - 3,97 (m, 2H), 3,97 - 3,81 (m, 3H), 3,81 - 3,61 (m, 2H), 3,09 - 3,01 (m, 3H), 2,75 - 2,46 (m, 4H), 2,30 - 2,12 (m, 2H), 2,12 - 1,91 (m, 7H), 1,88 - 1,75 (m, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,71 - 1,61 (m, 4H), 1,59 - 1,42 (m, 6H), 1,41 - 1,29 (m, 3H), 1,26 (a, s, 1H), 1,19 (s, 4H), 1,10 (d, J=8,6 Hz, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Ejemplo 37

Preparación de ácido (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-dióxido-2-tia-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-oxoetil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico.

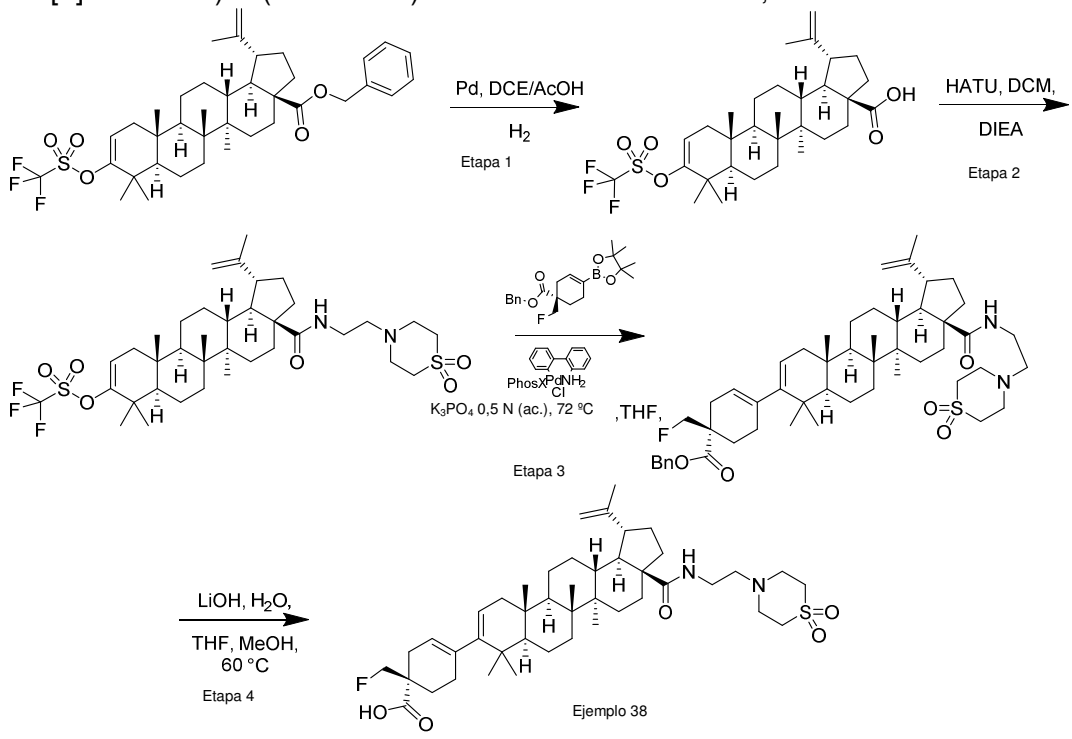


El compuesto del título se preparó por el mismo procedimiento usado para la preparación de ácido (S)-1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico, excepto que se usó 2,2-dióxido de (1S,4S)-2-tia-5-azabiciclo[2.2.1]heptano, bromhidrato (0,017 g, 0,075 mmol) en lugar de 4-metilpiperidin-4-ol en la etapa 1. La purificación de la mezcla bruta de la etapa 2 mediante HPLC preparativa de fase inversa (HPLC prep procedimiento 12) proporcionó el compuesto del título (0,0154 g, 57 % de rendimiento en 2 etapas) como una sal de TFA sólida de color blanco. CLEM: m/e 753,4 $(M+H)^+$, 2,31 min (procedimiento 1). RMN $^1H$ (400 MHz, 1:1 mezcla de $CDCl_3$ y $CD_3OD$, $CD_3OD$ lock) □ 5,33 (a, 5,22 - 5,16 (m, 1H), 5,11 (d, J=3,4 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,76 - 4,70 (m, 1H), 4,48 - 4,39 (m, 1H), 4,17 - 4,07 (m, 1H), 3,99 - 3,84 (m, 2H), 3,84 - 3,69 (m, 1H), 3,30 - 3,13 (m, 2H), 2,75 - 2,60 (m, 2H), 2,60 - 2,42 (m, 2H), 2,29 - 2,12 (m, 2H), 2,12 - 1,90 (m, 7H), 1,87 - 1,75 (m, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,72 - 1,59 (m, 4H), 1,59 - 1,41 (m, 6H), 1,41 - 1,21 (m, 4H), 1,21 - 1,15 (m, 4H), 1,10 (d, J=7,6 Hz, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

Ejemplo 38

Preparación de ácido (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)carbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA.




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

A una solución de 5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-9-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-bencilo (1,500 g, 2,216 mmol)

en DCE (20 ml) y ácido acético (5 ml) en una atmósfera de N2 (g) se añadió negro de paladio (0,047 g, 0,443 mmol). El recipiente de reacción se purgó con H2(g) y se agitó en una atmósfera de H2(g) durante 5 horas, se filtró, se lavó con DCM (50 ml) y se concentró hasta un sólido blanco. El material bruto se trituró con DCM y hexanos, se concentró a suspensión de color blanco, se filtró y se lavó con hexanos para dar la primera cosecha del producto deseado. El filtrado líquido se concentró adicionalmente hasta una suspensión de color blanco, se filtró y se lavó con hexanos para dar una segunda cosecha. Ambas cosechas se combinaron y se secaron al vacío para dar ácido (1R, 3aS, 5aR, 5BR, 7aR, 11aR, 11BR, 13aR, 13bR) -5a, 5b, 8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-9-(((trifluorometil) sulfonil)oxi)2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro 1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico (1,1 g, 1,875 mmol, 85 % de rendimiento) como sólido blanco. CLEM: m/e 587,2 $(M+H)^+$, 3,23 min (procedimiento 1). RMN de $^1H$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 5,57 (d, *J*=3,9 Hz, 1H), 4,76 - s, 1H), 4,63 (a, s, 1H), 3,03 (a, s, 1H), 2,46 - 2,10 (m, 3H), 2,00 (d, J=6,8 Hz, 2H), 1,81 - 1,63 (m, 6H), 1,59 - 1,32 (m, 12H), 1,25 (a, s, 3H), 1,13 (a, s, 3H), 1,02 (a, s, 3H), 1,00 (a, s, 6H), 0,93 (a, s, 3H). RMN de $^{13}C$ (101MHz, CLOROFORMO-d) □ 182,0, 155,4, 150,3, 113,7, 109,8, 56,4, 53,3, 49,2, 48,9, 46,9, 42,5, 40,6, 40,3, 38,5, 37,9, 37,1, 36,4, 33,3, 32,1, 30,6, 29,7, 27,5, 25,5, 21,4, 19,4, 19,39 - 19,33, 18,9, 16,2, 15,7, 14,6. RMN de $^{19}F$ (376MHz, CLOROFORMO-d) □ -74,82 (a, s, 3F).

Etapa 2. Preparación de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)carbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-

1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-trifluorometanosulfonato.

A una solución de ácido -(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-9-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico (0,500 g, 0,852 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,520 ml, 2,98 mmol) en DCM (10 ml) se añadio HATU (0,389 g, 1,023 mmol) y 1,1-dióxido de 4-(2-aminoetil)tiomorfolina (0,182 g, 1,023 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente (10:25 am). Después de 2 horas, la reacción se diluyó con DCM y se lavó con 20 ml de ácido cítrico acuoso al 5 %. La capa acuosa dividió y se extrajo con DCM (25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con 10 % de $Na_2CO_3$, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para aclarar el aceite viscoso. El material bruto se purificó por cromatografía en columna ($SiO_2$, 24 g de cartucho Isco, eluido con 97:3 de DCM:MeOH) y se secó al vacío para dar ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)carbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il trifluorometanosulfonato (394 mg, 0,527 mmol, 61,9 % de rendimiento) como sólido blanco. CLEM: m/e 747,5 $(M+H)^+$, 2,75 min (procedimiento 1). RMN de $^1H$ (400 MHz, CLOROFORM-d) □ 5,87 (t, J=5,4 Hz, 1H), 5,56 (dd, J=6,6, 1,7 Hz, 1H), 4,74 (d, J=1,5 Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,37 (q, J=6,0 Hz, 2H), 3,15 - 3,07 (m, 1H), 3,05 (s, 7H), 2,66 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,56 - 2,46 (m, 1H), 2,16 (dd, J=17,1, 6,8 Hz, 1H), 1,97 - 1,88 (m, 2H), 1,79 - 1,71 (m,

3H), 1,69 (s, 3H), 1,66 - 1,54 (m, 3H), 1,52 - 1,30 (m, 10H), 1,25 - 1,16 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 1,10 - 1,06 (m, 1H), 1,01 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,91 (s, 3H). RMN de $^{13}C$ (101MHz, CLOROFORMO-d) □ 176,3, 155,3, 150,6, 113,7, 109,6, 55,7, 53,3, 51,3, 50,7, 50,0, 49,0, 46,8, 42,5, 40,6, 40,2, 38,6, 38,4, 37,9, 37,8, 36,3, 36,3, 33,8, 33,5, 30,8, 29,4, 27,4, 25,5, 21,5, 19,5, 19,4, 19,0, 16,2, 15,9, 14,6. RMN de $^{19}F$ (376MHz, CLOROFORMO-d) □ -74,83 - (s, 3F).

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

Se combinaron trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)carbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo (250 mg, 0.335 mmol), 1-(fluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-bencilo (150 mg, 0,402 mmol) y precatalizador de Buchwald 13 (92371-003-01) (10,53 mg, 0,013 mmol). El recipiente de reacción se evacuó durante 15 minutos en un horno de vacío, a continuación, se volvió a llenar con $N_2$(g). El matraz de reacción se cargó $N_2$(g) THF pre-rociado (4 ml) y $K_3PO_4$ acuoso 0,5M (1,673 ml, 0,837 mmol). La mezcla de reacción se roció con N2(g) y se agitó a 72 ºC durante 15h y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente durante la noche.

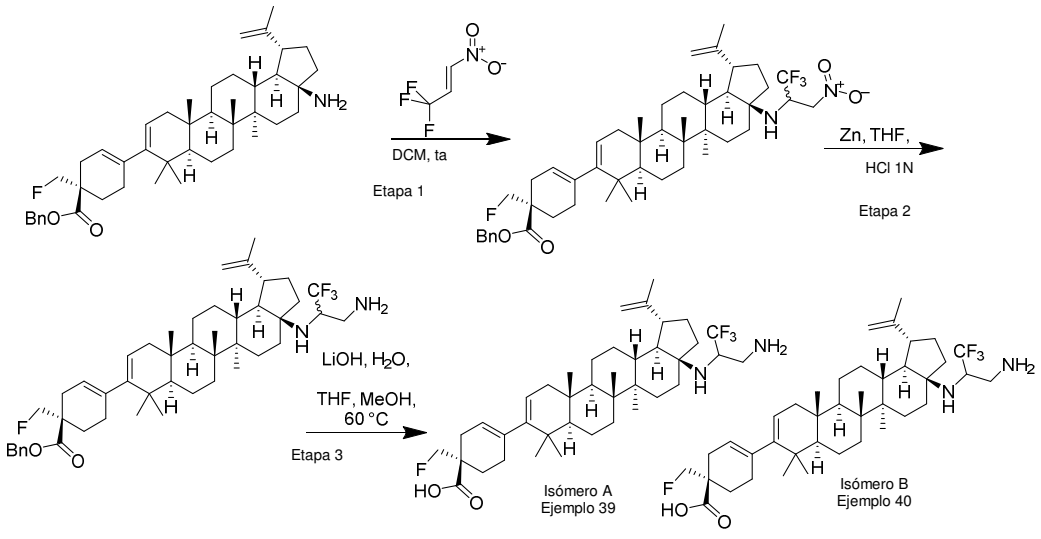
La reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con K3PO4 1,5N. La capa acuosa dividió y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO4, se filtró y se concentró hasta un aceite viscoso marrón. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, eluido con 97:3 de DCM: MeOH) y se secó para dar el producto, pero aún contaminado con un par de impurezas. Este material se purificó adicionalmente mediante HPLC prep de fase inversa (procedimientos de HPL—prep.) y se secó al vacío para dar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)carbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-bencilo, TFA (161 mg, 0,166 mmol, 49,6 % de rendimiento) como un sólido blanco. CLEM: m/e 845,7 $(M+H)^+$, 3,25 min (procedimiento 1). RMN de $^1H$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 7,39 - 7,30 (m, 5H), 6,78 (a, s, 1H), 5,32 (a, s, 1H), 5,24 - 5,14 (m, 2H), 5,11 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,60 - 4,54 (m, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 3,82 - 3,57 (m, 6H), 3,46 (a, s, 4H), 3,25 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,05 (td, J=11,0, 3,9 Hz, 1H), 2,60 (d, J=17,1 Hz, 1H), 2,41 - 2,31 (m, 1H), 2,24 - 2,03 (m, 4H), 2,02 - 1,90 (m, 3H), 1,88 - 1,72 (m, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,66 - 1,61 (m, 1H), 1,60 - 1,46 (m, 4H), 1,46 - 1,18 (m, 10H), 1,05 (d, J=8,8 Hz, 2H), 0,97 (s, 3H), 0,92 (s, 6H), 0,87 (s, 3H), 0,84 (s, 3H).

Etapa 4. EA una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)carbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-bencilo (96 mg, 0,100 mmol) en THF (1,0 ml) y MeOH (0,5 ml) se añadió una solución de hidróxido de litio 1N (0,500 ml, 0,500 mmol) y se agitó a 60 ºC (11:25 AM). Después de 2 horas, la CL/EM mostró que la reacción se había completado y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó adicionalmente mediante HPLC prep de fase inversa (procedimiento 12 de HPL—prep.) y se secó al vacío para dar –ácido (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)carbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA (66,1 mg, 0,075 mmol, 75 % de rendimiento) como un sólido blanco. CLEM: m/e 755,5 $(M+H)^+$, 2,69 min (procedimiento 1). RMN de $^1H$ (400 MHz, 1:1 :METANOL-$d_4$) □ 5,30 (a, S, 1H), 5,16 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,69 (d, J=1,7 Hz, 1H), 4,45 - 4,36 (m, 1H), 3,09 (s, 6H), 3,06 - 3,01 (m, 1H), 2,67 (t, J=6,4 Hz, 2H), 2,57 - 2,45 (m, 2H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 2,12 (a, s, 2H), 2,08 - 2,04 (m, 2H), 2,02 (a, s, 1H), 2,00 - 1,92 (m, 2H), 1,91 - 1,81 (m, 1H), 1,80 - 1,69 (m, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,63 - 1,52 (m, 3H), 1,50 - 1,30 (m, 10H), 1,29 - 1,14 (m, 5H), 1,09 - 0,99 (m, 2H), 0,97 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,94 (a, s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,84 (s, 3H). ). RMN de $^{13}C$ (101MHz, 1:1 :METANOL-$d_4$) □ 178,7, 178,0, 151,6, 148,9, 140,0, 122,3, 122,2, 110,0, 78,6, 56,6, 56,2, 53,9, 51,7, 51,5, 50,9, 50,4, 47,6, 46,2, 46,1, 43,2, 42,6, 41,4, 39,0, 38,7, 38,3, 37,1, 36,9, 34,57 - 34,44, 33,9, 31,6, 30,3, 30,2, 29,9, 29,8, 27,1, 26,6, 22,2, 22,1, 20,45 - 20,36 (m, 1C), 19,8, 16,9, 16,5,

15,1. RMN de $^{19}$F-1H (376MHz, :METANOL-$d_4$) □ -76,79 (s, 3F), -226,23 (t, J=47,7 Hz, 1F). .

Ejemplo 39 y Ejemplo 40: Preparación de ácido (1S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-amino-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA (isómero A) y ácido (1S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-amino-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA (isómero B).



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

A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (190 mg, 0,290 mmol) en DCM (2 ml) se añadió (1E)-3,3,3-trifluoro-1-nitropro-1eno (64,5 mg, 0,434 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la reacción se concentró hasta obtener un aceite viscoso de color marrón y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ($SiO_2$, 24 g de cartucho Isco, eluido con 9:1 de Hex:EtOAc) y se secó al vacío para dar 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-((1,1,1-trifluoro-3-nitropropan-2-il)amino)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (171,2 mg, 0,215 mmol, 74,2 % de rendimiento) como un sólido blanco. CLEM: m/e 797,5 $(M+H)^+$, 4,55 min (procedimiento 10).

Etapa 2. Etapa 1. Preparación de 4-((1R, 3aS, 5aR, 5BR, 7aR, 11aS, 11BR, 13aR, 13bR)3a-((3-amino-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-5a, 5b, 8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,

11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (1S)-bencilo.

A una solución de 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(1,1,1-trifluoro-3-nitropropan-2-il)amino)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (1S)-bencilo (26 mg, 0,033 mmol) en THF (1 ml) se añadió HCl 1 N (0,489 ml, 0,489 mmol). A la suspensión resultante se añadió una solución de cinc de Rieke 1,5N en THF (0,217 ml, 0,326 mmol). A la suspensión gris resultante se añadió MeOH (1 ml). La reacción se convirtió en solución homogénea y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de 15 horas, se concentró la reacción. El residuo resultante se disolvió con THF (5 ml), se neutralizó con 3 K3PO4 (5 ml) y la mezcla se extrajo con 2 x 25 ml de EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO4, se filtró y se se concentró hasta una espuma blanca. El material se usó en bruto en la siguiente etapa. CLEM: m/e 767,6 $(M+H)^+$, 4,96 min (procedimiento 10).

Etapa 3. Ácido (1S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-amino-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA (isómero A) y ácido (1S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-amino-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-

ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA (isómero B).

A una solución del material bruto 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-amino-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (1S)-bencilo (25 mg, 0,033 mmol), de los experimentos 99699-178 en THF (1 ml) y MeOH (0,5 ml) se añadió una solución de hidróxido de litio 1N (0,114 ml, 0,114 mmol). La reacción se agitó a 65 ºC. Después de 4 horas, se dejó que la reacción se enfriara hasta la temperatura ambiente y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (prep-procedimiento 13) y se secó al vacío para dar el isómero A, ácido (1S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-amino-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA y el isómero B) y ácido (1S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-amino-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA, ambos como sólido blanco.

Ejemplo 39: Isómero A: CLEM: m/e 675,8 $(M+H)^+$, 4,29 min (procedimiento 11). RMN de $^1H$ (400 MHz, 1:1 CLOROFORMO-d :METANOL-$d_4$) □ 5,31 (a, S., 1H), 5.16 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.72 (a, s, 1H), 4,67 (a, 4,54 - 4,49 (m, 2H), 4,45 - 4,38 (m, 2H), 4,25 (a, s, 2H), 3,73 (t, J=6,5 Hz, 2H), 3,59 (a,

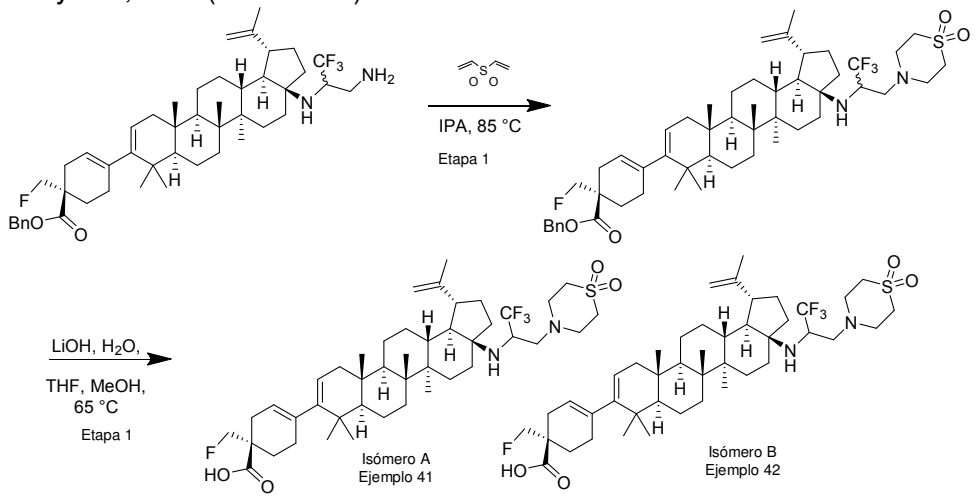
s, 1H), 3,15 - 3,05 (m, 1H), 3,03 - 2,96 (m, 1H), 2,69 (td, J=11,0, 5,6 Hz, 1H), 2,53 (d, J=18,3 Hz, 1H), 2,17 (d, J=18,6 Hz, 2H), 2,05 (d, J=18,1 Hz, 1H), 2,01 - 1,90 (m, 2H), 1,89 - 1,84 (m, 2H), 1,82 - 1,71 (m, 4H), 1,68 (s, 3H), 1,66 - 1,61 (m, 1H), 1,56 (d, J=16,4 Hz, 1H), 1,44 (d, J=6,4 Hz, 6H), 1,38 - 1,22 (m, 5H), 1,20 (s, 1H), 1,07 (a, s, 2H), 1,04 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,91 (s, 2H), 0,85 (s, 3H). RMN de 19F-1H Desacoplado (376MHz, 1:1 CLOROFORMO-d :METANOL-d4) □ -73,36 (s, 3F), -76,38 (s, 3F), -226,33 (s, 1F). RMN de 19F-1H (376MHz, 1:1 CLOROFORMO-d:METANOL-d4) □ 73,37 (d, J=6,9 Hz, 3F), -76,39 (s, 3F), -226,14 - -226,54 (m, 1F).

Ejemplo 40: Isómero B: CLEM: m/e 675,7 $(M+H)^+$, 4,63 min (procedimiento 11). RMN de $^1H$ (400 MHz, 1:1 CLOROFORMO-d :METANOL-$d_4$) □ 5,30 (a, s, 1H), 5,16 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,46 - 4,36 (m, 2H), 3,72 (t, J=6,6 Hz, 1H), 3,64 (dd, J=7,2, 3,5 Hz, 1H), 3,24 - 3,15 (m, 1H), 3,14 - 3,04 (m, 1H), 2,62 - 2,46 (m, 2H), 2,30 - 2,11 (m, 2H), 2,10 - 2,00 (m, 2H), 1,99 - 1,89 (m, 4H), 1,86 (dt, J=6,7, 3,2 Hz, 1H), 1,80 - 1,70 (m, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,66 (a, s, 1H), 1,64 - 1,57 (m, 1H), 1,55 - 1,48 (m, 3H), 1,47 - 1,38 (m, 5H), 1,38 - 1,29 (m, 2H), 1,28 - 1,18 (m, 2H), 1,12 (a, s, 2H), 1,07 (s, 3H), 1,04 (a, s, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,86 (s, 3H). RMN de 19F-1H Desacoplado (376MHz, 1:1 CLOROFORMO-d :METANOL-d4) □ -73,84 (s, 3F), -76,35 (s, 5F), -226,26 (s, 1F).

Ejemplo 41 y Ejemplo 42

Preparación de ácido (1S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(1,1-dioxidotiomorfolino)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-

1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA (Isómero A) y ácido (1S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(1,1-dioxidotiomorfolino)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxyílico, TFA (Isómero B).




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

A una solución 4-((1R, 3aS, 5aR, 5BR, 7aR, 11aS, 11BR, 13aR, 13bR)3a-((3-(1,1-dioxidotiomorfolino)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-5a, 5b, 8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,

11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (1S)-bencilo (107 mg, 0,139 mmol) en 2-propanol (3 ml) se añadió divinil sulfona (0,020 ml, 0,167 mmol) y se agitó a 85 ºC. Después de 22 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para dar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(1,1-dioxidotiomorfolino)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (1S)-bencilo como aceite viscoso de color marrón y se usó directamente en la etapa siguiente.

Etapa 2. Preparación de ácido (1S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(1,1-dioxidotiomorfolino)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA (Isómero A) y ácido (1S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(1,1-dioxidotiomorfolino)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxyílico, TFA (Isómero B).

4-((1R, 3aS, 5aR, 5BR, 7aR, 11aS, 11BR, 13aR, 13bR)3a-((3-(1,1-dioxidotiomorfolino)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-5a, 5b, 8,8,11a-pentametil-

1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a, 11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (1S)-bencilo se disolvió en THF (1 ml) y MeOH (1 ml) y se trató con una solución 1 N de hidróxido de litio (0,697 ml, 0,697 mmol), se calentó a 65 ºC durante 4 horas y deje enfriar a temperatura ambiente. El contenido de la reacción se sometió a purificación por HPLC de fase inversa usando el prep-procedimiento siguiente y se secó al vacío para dar el isómero A como ácido (1S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(1,1-dioxidotiomorfolino)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA (32 mg, 0,035 mmol, 24,98 % de rendimiento) y el isómero B como ácido (1S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(1,1-dioxidotiomorfolino)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA (24,3 mg, 0,026 mmol, 18,97 % de rendimiento), ambos como sólido blanco.

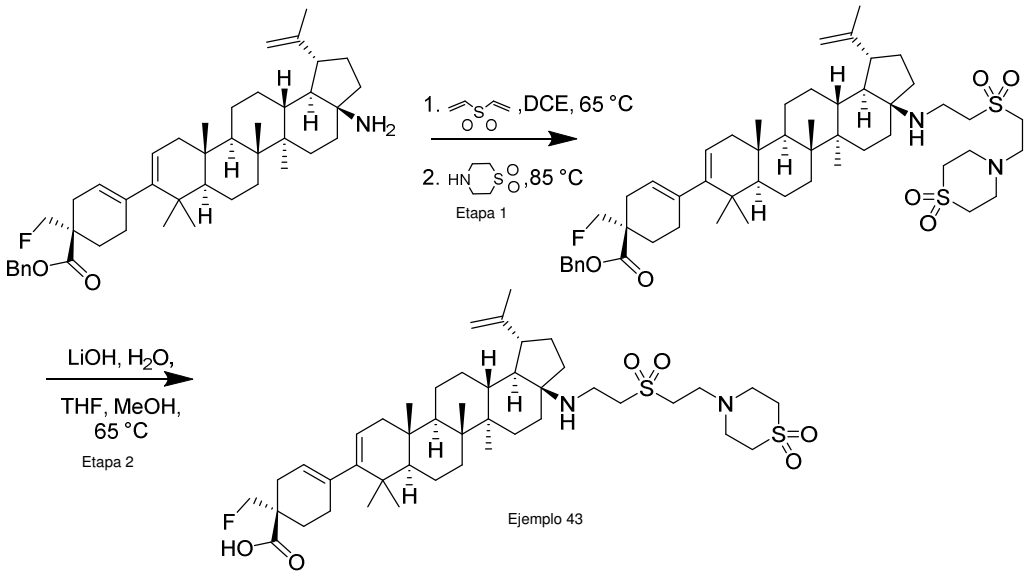
Ejemplo 41: Isómero A: CLEM: m/e 795,6 $(M+H)^+$, 4,11 min (procedimiento 11). RMN de $^1H$ (400 MHz, 1:1 CDCl3: :METANOL-$d_4$) □ 5,30 (a, s, 1H), 5,16 (t, J=4,0 Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,70 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,46 - 4,36 (m, 2H), 4,21 - 4,06 (m, 1H), 3,23 - 2,94 (m, 10H), 2,88 - 2,76 (m, 1H), 2,70 - 2,46 (m, 3H), 2,44 - 2,27 (m, 1H), 2,26 - 2,12 (m, 3H), 2,11 - 2,01 (m, 2H), 2,00 - 1,85 (m, 4H), 1,81 - 1,69 (m, 3H), 1,68 (s, 1H), 1,66 (s, 2H), 1,61 (d,

J=11,7 Hz, 1H), 1,58 - 1,51 (m, 1H), 1,51 - 1,34 (m, 7H), 1,34 - 1,18 (m, 4H), 1,11 - 1,05 (m, 1H), 1,04 (s, 2H), 0,98 (s, 1,5H), 0,96 (s, 1,5H), 0,94 (s, 6H), 0,91 (s, 3H), 0,86 (s, 1,5H), 0,85 (a, s, 1,5H).

Ejemplo 42: Isómero B: CLEM: m/e 795,6 $(M+H)^+$, 4,19 min (procedimiento 11). RMN de $^1H$ (400 MHz, 1:1 CDCl3: :METANOL-$d_4$) □ 5,30 (a, s, 1H), 5,20 - 5,14 (m, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,60 - 4,48 (m, 2H), 3,86 - 4,40 (m, 1H), 3,21 - 2,99 (m, 1H), 2,96 - 2,71 (m, 2H), 2,70 - 2,57 (m, 1H), 2,52 - 2,87 (m, 4H), 2,34 - 2,12 (m, 1H), 2,05 (d, J=19,1 Hz, 1H), 2,01 - 1,89 (m, 3H), 1,81 - 1,67 (m, 1H), 2,11 - 1,66 (m, 7H), 1,62 - 1,54 (m, 5H), 1,54 (s, 3H), 1,35 - 1,12 (m, 4H), 1,07 (a, s, 1H), 1,05 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,90 (s, 2H), 0,84 (s, 3H).

Ejemplo 43

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




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

A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (0,100 g, 0,152 mmol) y 3-metilbutanal (7,35 mg, 0,305 mmol) en DCE (1 ml) se añadió divinilsulfona (0,037 ml, 0,305 mmol) y se agitó a 65 ºC durante 15 horas y se enfrió hasta la temperatura ambiente. CLEM: m/e 774,5 $(M+H)^+$, 4,53 min (procedimiento 10).

A la mezcla de reacción anterior se añadió 1,1-dióxido de tiomorfolino (0,041 g, 0,305 mmol) se agitó a 85 ºC durante 8 horas y se dejó enfriar otra vez hasta la temperatura ambiente. La reacción se concentró y se secó al vacío para dar 4-((1R, 3aS, 5aR, 5BR, 7aR, 11aS, 11BR, 13aR, 13bR)3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)sulfonil)etil)amino)-5a, 5b, 8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a, 4,5,5a, 5b, 6, 7,7a, 8,11,11a, 11b, 12,13,13a, 13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo bruto como un aceite marrón oscuro viscoso, que se usó como material bruto en la siguiente etapa. CLEM: m/e 909,8 $(M+H)^+$, 4,79 min (procedimiento 10).

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

A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)sulfonil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo bruto (139 mg, 0,153 mmol) en THF (1 ml) y MeOH (0,5 ml) se añadió una solución de hidróxido de litio (0,535 ml, 0,535 mmol). La reacción se agitó a 65 ºC durante 3 horas y se enfrió hasta la temperatura ambiente. El contenido de la reacción se purificó mediante HPLC prep de fase inversa (prep-procedimiento 12) y se secó al vacío para dar ácido

(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)sulfonil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico, 2 TFA (66,7 mg, 0,061 mmol, 39,6 % de rendimiento para las tres etapas de la reacción) como un sólido blanco: CLEM: m/e 819,7 $(M+H)^+$, 3,90 min (procedimiento 12). RMN de $^1$H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 5,34 (a, s, 1H), 5,19 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,35 - 4,24 (m, 1H), 4,07 (a, s, 3H), 3,78 (t, J=6,6 Hz, 1H), 3,67 - 3,47 (m, 4H), 3,32 (dt, J=14,7, 5,6 Hz, 1H), 3,20 - 3,00 (m, 10H), 2,86 - 2,76 (m, 1H), 2,56 (d, J=17,4 Hz, 1H), 2,26 - 2,16 (m, 3H), 2,15 - 2,05 (m, 3H), 2,03 - 1,92 (m, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,69 (a, s, 2H), 1,63 - 1,49 (m, 2H), 1,44 (a, S., 1H), 1.37 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 1.30 (a, s, 2H), 1,10 (s, 3H), 1,06 (d, J=7,6 Hz, 2H), 1,03 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,88 (s, 3H). RMN de 19F (376MHz, CLOROFORMO-d) -75,76 (s, 6F), -224,87 (s, 1F).

Sección 2

Procedimientos de CL/EM

Procedimiento 2-1 de CL/EM

Condiciones: 0 % de B → 100 % de B en gradiente de 2 minutos; retención a 100 % de B durante 1 min

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

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

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

Caudal: 1 ml / min

Detector de longitud de onda: 220 nm

Procedimiento 2-2 de CL/EM

Condiciones: 0 % de B → 100 % de B en gradiente de 4 minutos; retención a 100 % de B durante 1 min

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

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

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

Caudal: 1 ml / min

Detector de longitud de onda: 220 nm

Procedimiento 2-3 de CL/EM

Condiciones: 0 % de B → 100 % de B en gradiente de 4 minutos; retención a 100 % de B durante 2 min

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

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

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

Caudal: 0,8 ml/min

Detector de longitud de onda: 220 nm

Procedimientos de HPLC preparativa

Procedimiento de HPLC preparativa 2-1

Condiciones: 30 % de B → 100 % de B en gradiente de 20 minutos; retención a 100 % de B durante 4 min

Disolvente A: Acetonitrilo al 5 %, agua al 95 %, TFA al 0,1 %

Disolvente B: acetonitrilo al 95 %. Agua al 5 %, TFA al 0,1 %

Columna: Waters Xbridge 30 x 100 mm, 5 µm

Caudal: 40 ml/min

Detector de longitud de onda: 220 nm

Procedimiento de HPLC preparativa 2-2

Condiciones: Véase la sección experimental

Disolvente A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato amónico10 mM

Disolvente B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM

Columna: Waters Xbridge C18, 19 x 200 mm, 5-µm

Caudal: 20 ml/min

Detector de longitud de onda: 220 nm

Procedimiento de HPLC preparativa 2-3

Condiciones: 50 B → 100 % de B en gradiente de 20 minutos; retención a 100 % de B durante 5 min

Disolvente A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %

Disolvente B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %

Columna: Xbridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm

Caudal: 20 ml/min

Detector de longitud de onda: 220 nm

Procedimiento de HPLC preparativa 2-4

Condiciones: 10 % de B → 100 % de B en gradiente de 20 minutos; retención a 100 % de B durante 5 min

Disolvente A: Acetonitrilo al 5 %, agua al 95 %, TFA al 0,1 %

Disolvente B: acetonitrilo al 95 %. Agua al 5 %, TFA al 0,1 %

Columna: Waters SunFire 30 x 150 mm 5 µm C18;

Caudal: 40 ml/min

Detector de longitud de onda: 220 nm

Procedimiento de HPLC preparativa 2-5

Condiciones: 30 % de B → 100 % de B en gradiente de 20 minutos; retención a 100 % de B durante 5 min

Disolvente A: Acetonitrilo al 5 %, agua al 95 %, TFA al 0,1 %

Disolvente B: acetonitrilo al 95 %. Agua al 5 %, TFA al 0,1 %

Columna: Waters SunFire 30 x 150 mm 5 um C18;

Caudal: 40 ml/min

Detector de longitud de onda: 220 nm

Procedimiento de HPLC preparativa 2-6

Condiciones: 10 % de B → 100 % de B en gradiente de 20 minutos; retención a 100 % de B durante 2 minutos Disolvente A: Metanol al 10 %: agua al 90 %:TFA al 0,1 %

Disolvente B: Metanol al 90 %: agua al 10 %:TFA al 0,1 %

Columna: Waters Sunfire 30 x 100 mm, 5 µm

Caudal: 40 ml/min

Detector de longitud de onda: 220 nm

Procedimientos de HPCL analítica:

Procedimiento de HPLC analítica 2--1

Condiciones: 10 % de B → 100 % de B en gradiente min de 15 minutos; retención a 100 % de B durante 10 min

Disolvente A: Metanol al 10 %: agua al 90 %:TFA al 0,1 %

Disolvente B: Metanol al 90 %: agua al 10 %:TFA al 0,1 %

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

Caudal: 1 ml / min

Detector de longitud de onda: 220 nm

Procedimiento de HPLC analítica 2-2

Condiciones: 10 % de B → 100 % de B en gradiente min de 15 minutos; retención a 100 % de B durante 10 min

Disolvente A: Metanol al 10 %: agua al 90 %:TFA al 0,1 %

Disolvente B: Metanol al 90 %: agua al 10 %:TFA al 0,1 %

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

Caudal: 1 ml / min

Detector de longitud de onda: 220 nm

Procedimiento de HPLC analítica 2-3

Gradiente: 0 → 100 % de B en 3 minutos, después se produjo una retención de 0,5 minutos a 100 % de B

Disolvente A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato amónico10 mM

Disolvente B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato amónico10 mM

Columna: Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1,7-µm, partículas

Caudal: 1 ml/min Longitud de onda del detector 220 nm

Temperatura: 50 °C

Procedimiento de HPLC analítica 2-4

Gradiente: 0 → 100 % de B en 3 minutos, después se produjo una retención de 0,5 minutos a 100 % de B

Disolvente A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato amónico10 mM

Disolvente B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato amónico10 mM

Columna: Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1,7-µm, partículas

Caudal: 1 ml / min

Detector de longitud de onda: 220 nm

Temperatura: 50 °C

Procedimiento de HPLC analítica 2-5

Condiciones: 10 % de B → 100 % de B en gradiente min de 15 minutos; retención a 100 % de B durante 10 min

Disolvente A: Acetonitrilo al 5 %, agua al 95 %, TFA al 0,1 %

Disolvente B: Acetonitrilo al 95 %, agua al 5 %, TFA al 0,1 %

Columna: Waters SunFire C18, 3,0 x 150 mm, 3.5 um

Caudal: 0,5 ml/min

Detector de longitud de onda: 220 nm

Procedimiento de HPLC analítica 2-6

Condiciones: 10 % de B → 100 % de B en gradiente min de 15 minutos; retención a 100 % de B durante 10 min

Disolvente A: Acetonitrilo al 5 %, agua al 95 %, TFA al 0,1 %

Disolvente B: Acetonitrilo al 95 %, agua al 5 %, TFA al 0,1 %

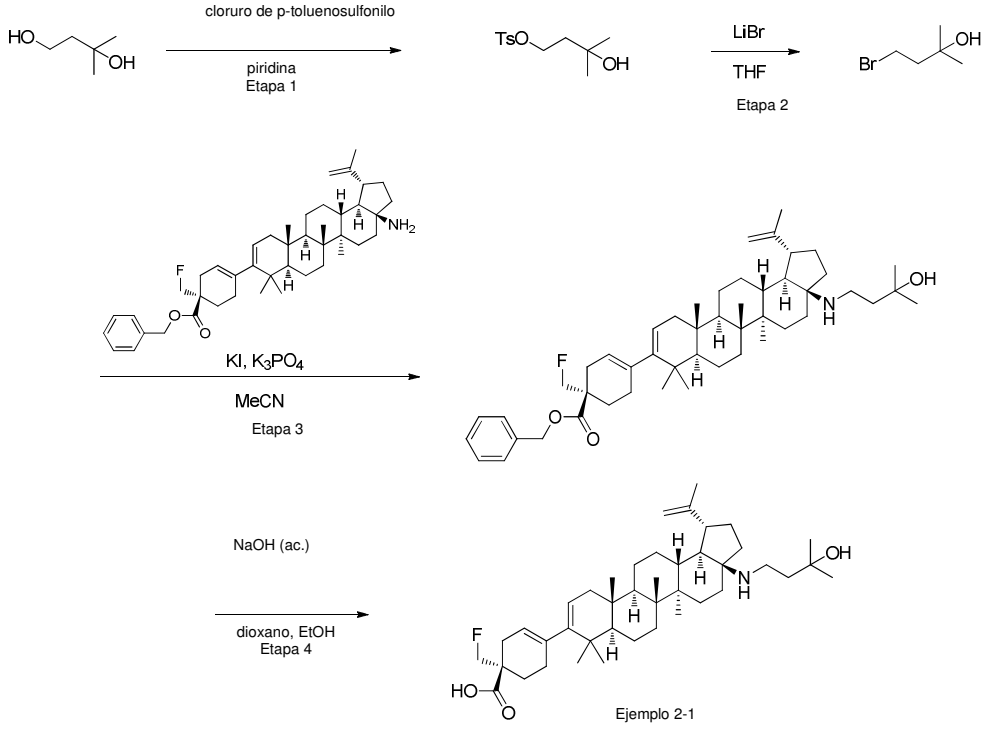
Columna: Waters Xbridge Phenyl 3,0 x 150 mm 3,5 um

Caudal: 0,5 ml/min

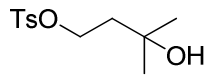
Detector de longitud de onda: 220 nm

Ejemplo 2-1

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

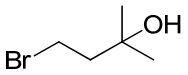


Etapa 1. Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 3-hidroxi-3-metilbutilo



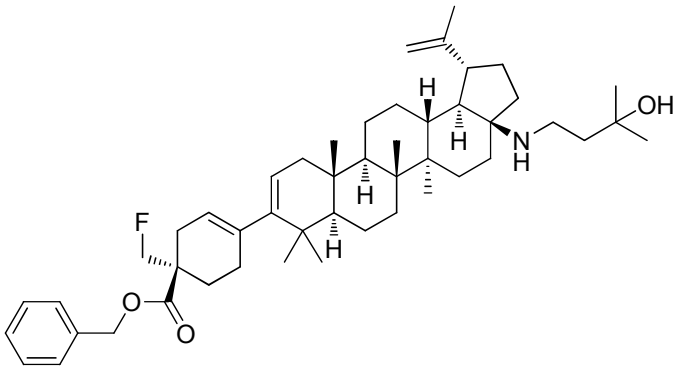

A una solución de 3-metilbutano-1,3-diol (1,00 g, 9,60 mmol) en piridina (10 ml) a 0 ºC se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (2,014 g, 10,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas dejando que la mezcla de reacción se calentara lentamente hasta la temperatura ambiente mediante disipación del baño de hielo-agua. La mezcla se transfirió a un embudo de separación que contiene acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con HCl 1N (3 x 50 ml). La capa orgánica se lavó después con una solución de NaHCO3 (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO4, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (30 % → 50 % de acetato de etilo en hexanos; columna de 220 g) para dar 4-metilbencenosulfonato de 3-hidroxi-3-metilbutilo (2,03 g, 7,86 mmol, 82 % de rendimiento) como un aceite incoloro: RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □□ 7,85 - 7,78 (m, 2H), 7,37 (dd, J=8,5, 0,8 Hz, 2H), 4,23 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,88 (t, J=6,9 Hz, 2H), 1,24 (s, 6H); CL/EM: El producto no se ionizó, tR = 1,78 minutos (procedimiento 2-1).

Etapa 2. Preparación de 4-bromo-2-metilbutan-2-ol




A una solución de 4-metilbencenosulfonato de 3-hidroxi-3-metilbutilo (400 mg, 1,548 mmol) en THF (15 ml) a temperatura ambiente se añadió bromuro de litio (403 mg, 4,65 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se transfirió a un embudo de separación que contiene solución acuosa saturada de NaHCO3 (10 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con éter (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (20 % → 40 % de acetato de etilo en hexanos; columna de 80 g) para dar 4-bromo-2-metilbutan-2-ol (231 mg, 1,383 mmol, 89 % de rendimiento) como un aceite incoloro: RMN de 1H (500MHz, CLOROFORMO-d) □ 3,55 - 3,49 (m, 2H), 2,15 - 2,09 (m, 2H), 1,28 (s, 6H).

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




A una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (70 mg, 0,107 mmol), 4-bromo-2-metilbutan-2-ol (24,96 mg, 0,149 mmol), fosfato potásico tribásico (68,0 mg, 0,320 mmol) en yoduro potásico (24,80 mg, 0,149 mmol) en un vial a presión secado en horno se añadió acetonitrilo (0,8 ml). La tapa se selló y la mezcla de reacción se calentó a 120 ºC durante 2 horas. Durante este tiempo el disolvente se evaporó. Se añadió acetonitrilo 0,8 ml) adicional y la mezcla de reacción se calentó a 120 ºC durante 1 hora. La mezcla se transfirió a un embudo de separación que contiene agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (10 % de 9:1 de acetona:metanol / 90 % de hexanos → 30 % 9:1 de acetona:metanol/70 % de hexanos, columna de 24 g, 220 nm) para proporcionar 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-hidroxi-3-

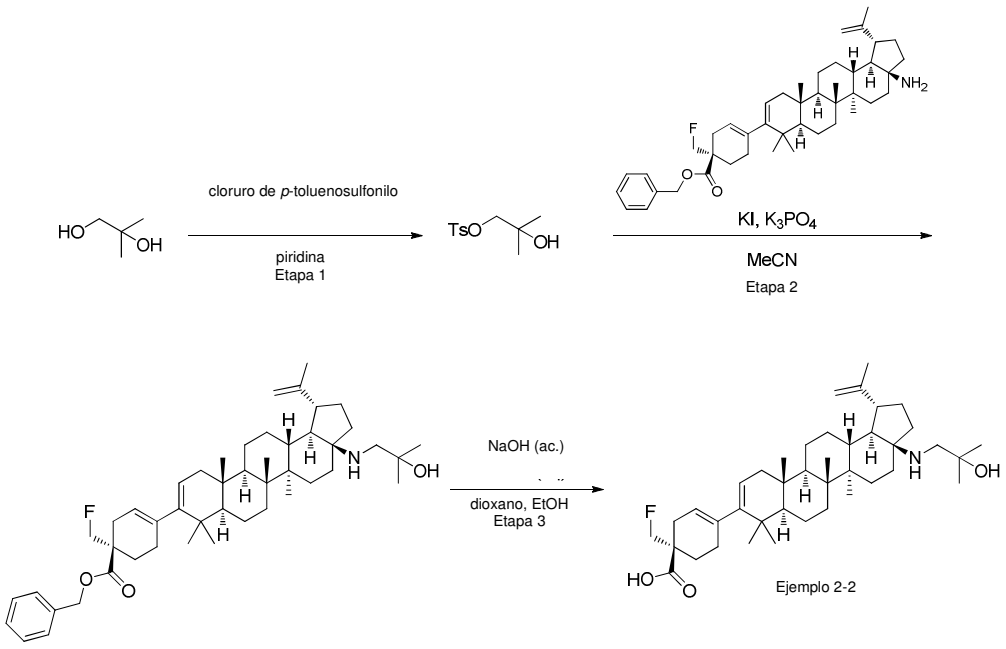
metilbutil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (56,6 mg, 0,076 mmol, 72 % de rendimiento) como una espuma incolora: RMN de $^1$H (500MHz, CLOROFORMO-d) □ 7,42 - 7,31 (m, 5H), 5,33 (a, s, 1H), 5,23 - 5,16 (m, 2H), 5,13 (dd, J=6,2, 1,8 Hz, 1H), 4,72 (d, J=1,5 Hz, 1H), 4,63 - 4,55 (m, 2H), 4,52 - 4,45 (m, 1H), 2,86 - 2,78 (m, 1H), 2,77 - 2,68 (m, 1H), 2,65 - 2,53 (m, 2H), 2,18 - 0,86 (m, 29H), 1,69 (s, 3H), 1,27 (s, 6H), 1,07 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,86 (s, 3H); CLE/EM m/e 742,6 [(M+H)+, calc. para C49H73FNO3 742,6], tR = 4,86 min (procedimiento 2-3)

Etapa 4. Una solución de 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-hidroxi-3-metilbutil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxyilato de (S)-bencilo (72 mg, 0,097 mmol) en 1,4-dioxano (1,4 ml) y EtOH (0,7 ml) se trató con hidróxido de sodio (2M ac.) (0,243 ml, 0,485 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (procedimiento 2-1). El disolvente orgánico se evaporó en el evaporador rotatorio y la mezcla acuosa se liofilizó para dar ácido (S)-1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-hidroxi-3-metilbutil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-

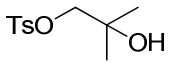
ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico TFA (55,4 mg, 74 % de rendimiento) como un sólido amorfo blanco: RMN de $^1$H (500MHz, ácido acético-$d_4$) □ = 5,39 (a, s, 1H), 5,27 (d, 5,21 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,61 (dt, J=10,8, 9,0 Hz, 1H), 4,51 (dt, J=10,8, 9,2 Hz, 1H), 3,46 - 3,38 (m, 1H), 3,38 - 3,30 (m, 1H), 2,91 - 2,83 (m, 1H), 2,61 (d, J=17,1 Hz, 1H), 2,32 - 1,09 (m, 29H), 1,75 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,94 (s, 3H); CL/EM (ESI) m/e 652,5 [(M+H)+, calcd. para C42H67FNO3652,5], tR = 4,40 min (procedimiento 2-2); HPLC (procedimiento 2-1): tR = 18,97 min; HPLC (procedimiento 2-2): t= 20,16 min:

Ejemplo 2-2

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



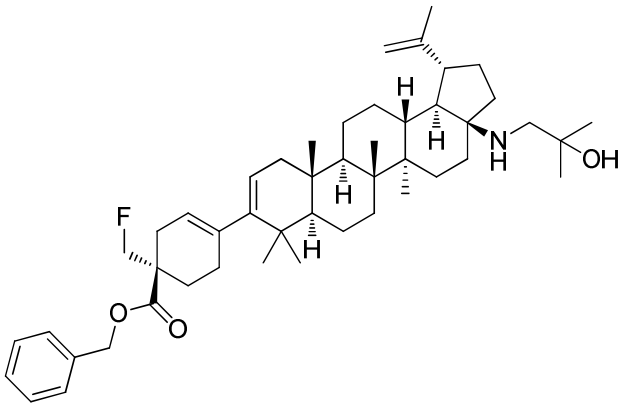

Etapa 1. Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 2-hidroxi-2-metilpropilo



A una solución de -2-metilpropano-1,2-diol (415 mg, 3,84 mmol) en piridina (5 ml) a 0 ºC se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (966 mg, 5,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas dejando que la mezcla de reacción se calentara lentamente hasta la temperatura ambiente mediante disipación del baño de hielo-agua. La mezcla se transfirió a un embudo de separación que contiene acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con HCl 1N (3 x 25 ml). La capa orgánica se lavó después con una solución de

NaHCO3 (25 ml), salmuera (25 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (30 % → 50 % de acetato de etilo en hexanos; columna de 120 g) para dar 4-metilbencenosulfonato de 2-hidroxi-2-metilpropilo (1,01 g, 4,13 mmol, 90 % de rendimiento) como un aceite incoloro: RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □□ 7,86 - 7,78 (m, 2H), 7,38 (d, J=8,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,24 (s, 6H); CL/EM: El producto no se ionizó, tR = 1,70 minutos (procedimiento 2-1).

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




A una solución de 4-metilbencenosulfonato de 2-hidroxi-2-metilpropilo (22,35 mg, 0,091 mmol) en acetonitrilo (0,7 ml) se añadió 4-

((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (50 mg, 0,076 mmol), fosfato potásico tribásico (32,4 mg, 0,152 mmol, 2 equiv.) y yoduro potásico (63,27 mg, 0,381 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 6 horas. A continuación se añadió 4-metilbencenosulfonato de 2-hidroxi-2-metilpropilo (56 mg, 0,229 mmol, 3 equiv.) y fosfato potásico tribásico (16 mg, 0,076 mmol, 1 equiv.) adicionales y la mezcla de reacción se calentó a 120 ºC durante 22 horas. Después se 4-metilbencenosulfonato de 2-hidroxi-2-metilpropilo adicional (37 mg, 0,153 mmol, 2 equiv.), potasio tribásico fosfato (32 mg, 0,152 mmol, 2 equiv.) y yoduro de potasio (28 mg, 0,168 mmol, 2,2 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 18 horas adicionales. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se transfirió a un embudo de separación que contiene agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El producto se usó directamente en la siguiente etapa sin posterior purificación: CL/EM m/e 728,6 [(M + H) +, calculado para $C_{48}H_{71}FNO_3$ 728,5], tR= 4,72 min (procedimiento 2-2).

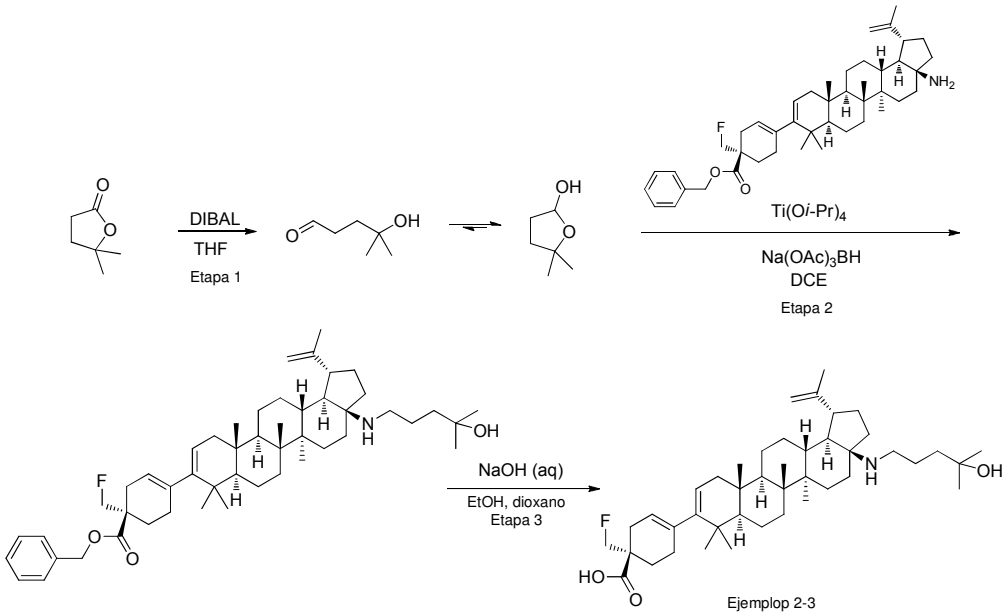
Etapa 3. Etapa 3. Una solución de 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-

ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (55 mg, 0,076 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) y EtOH (0,25 ml) se trató con hidróxido de sodio (0,189 ml, 0,378 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (procedimiento 2-1). El disolvente orgánico se evaporó en el evaporador rotatorio y la mezcla acuosa se liofilizó para dar ácido (S)-1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico TFA (2,7 mg, 5 % de rendimiento) como un sólido amorfo blanco: RMN de $^1$H (500MHz, ácido acético-$d_4$) □ = 5,39 (a, s, 1H), 5,25 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,65 - 4,57 (m, 1H), 4,55 - 4,46 (m, 1H), 3,51 (d, J=12,7 Hz, 1H), 3,06 (d, J=12,4 Hz, 1H), 3,03 - 2,95 (m, 1H), 2,61 (d, J=16,9 Hz, 1H), 2,32 - 1,07 (m, 27H), 1,75 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); CL/EM (ESI) m/e 738,6 [(M+H)+, calcd. para C41H65FNO3 738,5], tR = 4,29 min (procedimiento 2-2); HPLC (procedimiento 2-2). HPLC (procedimiento 2-1): tR = 18,88 min; HPLC (procedimiento 2-2): t= 20,24 min:

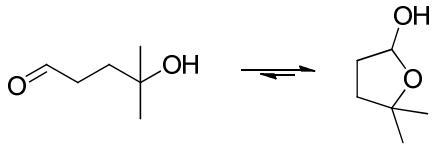
Ejemplo 2-3

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

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



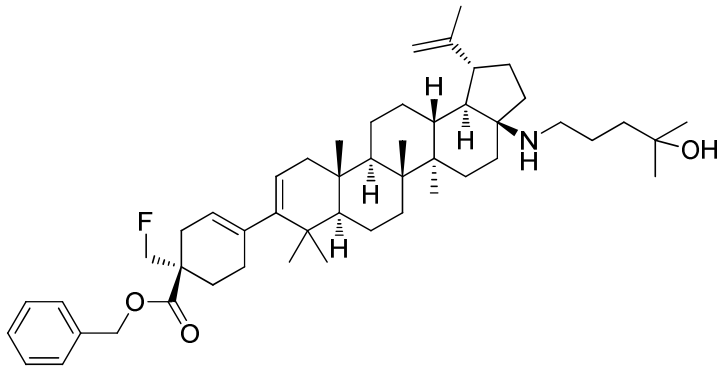

Etapa 1. Preparación de 5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-ol



Se añadió DIBAL (1,314 ml, 1,314 mmol) a una solución de 5,5-dimetildihidrofuran-2 (3H)-ona (100 mg, 0,876 mmol) en THF (10 ml) en nitrógeno a -78 ºC Se agitó la mezcla de reacción a -78 °C durante 3 h. Se añadió una solución de sal de Rochelle a la mezcla de reacción, que se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se repartió

entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar el producto bruto (35 mg, 0,301 mmol, 34 % de rendimiento). La RMN de 1H del producto bruto mostró que estaba en equilibrio entre 4-hidroxi-4-metilpentanal y 5,5-dimetiltetrahidrofurano-2-ol, siendo 5,5-dimetiltetrahidrofurano-2-ol (35 mg, 0,301 mmol, 34 % de rendimiento) la forma predominante. RMN de $^{1}$H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 5,51 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 2,90 - s, 1H), 2,03 - 1,94 (m, 2H), 1,82 - 1,64 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,22 (s, 3H)

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




A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-

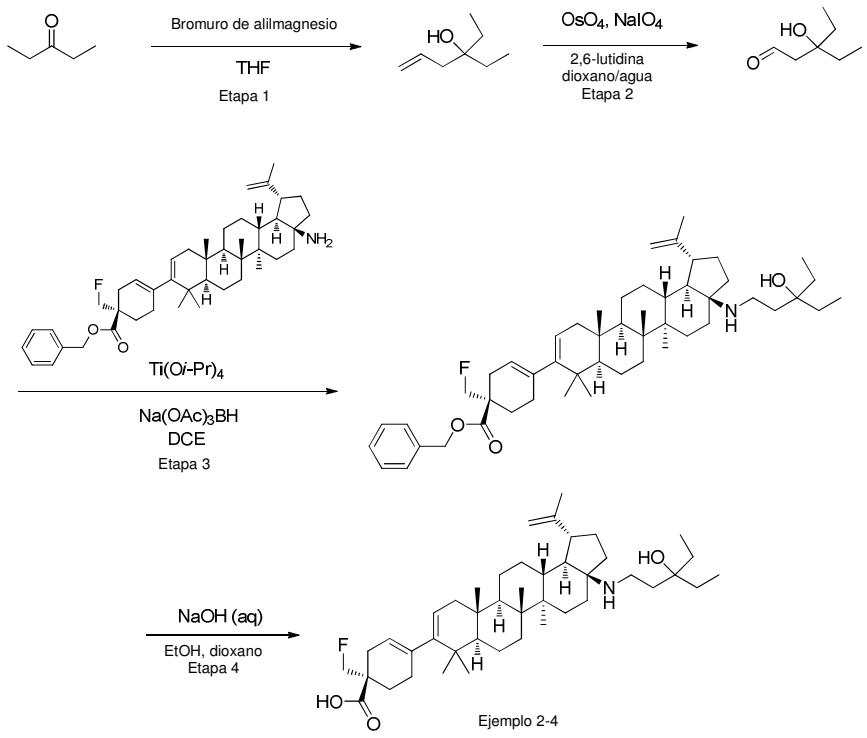
ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (25 mg, 0,038 mmol) y 5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-ol (13,28 mg, 0,114 mmol) en DCE (0,6 ml) se añadió isopropóxido de titanio (IV) (0,018 ml, 0,061 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (16,15 mg, 0,076 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y una solución de bicarbonato sódico saturado acuoso. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((4-hidroxi-4-metilpentil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (28,8 mg, 0,038 mmol, 100 % de rendimiento). El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin posterior purificación. CL/EM m/e 756,7 [(M + H) +, calculado para $C_{50}H_{74}FNO_3$ 756,6], tR= 2,66 min (procedimiento 2-1).

Etapa 3. Se añadió hidróxido de sodio (0,048 ml, 0,190 mmol, 4N ac.) a una solución de 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((4-hidroxi-4-metilpentil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo bruto (28,7 mg, 0,038 mmol) en dioxano (1 ml) y etanol (0,500 ml). Se agitó la mezcla de

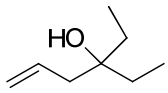
reacción a 70 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el material bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (procedimiento 2-2, 60-100 % de B durante 10 minutos, a continuación, una retención de 15 minutos a 100 %) para dar ácido (S)-1-(fluorometil)-4-((1R, 3aS, 5aR, 5BR, 7aR, 11aS, 11BR, 13aR, 13bR)-3a-((4-hidroxi-4-metilpentil)amino)-5a, 5b, 8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-encarboxílico (2,8 mg, 4,08 µmol, 11 % de rendimiento); CL / EM m/e 666,6 [(M+H)+, calculado para C43H68FNO3 666,5] m / tR = 2,40 min (procedimiento 2-1); HPLC (procedimiento 2-3): tR = 2,76 min; HPLC (procedimiento 2-4): t= 2,11 min:

Ejemplo 2-4

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



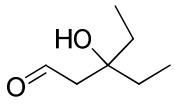

Etapa 1. Preparación de 3-etilhex-5-en-3-ol



A una solución de bromuro de alilmagnesio (13,93 ml, 13,93 mmol) en THF (10 ml) a 0 ºC se añadió pentan-3-ona (400 mg, 4,64 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua-hielo y se inactivó mediante la adición de solución saturada acuosa de NH4Cl (20 ml). La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se

lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron para dar 3-etilhex-5-en-3-ol (595 mg, 4,64 mmol, 100 % de rendimiento) como un aceite incoloro. El producto se usó directamente en la siguiente etapa sin posterior purificación. RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 5,86 (ddt, J=16,7, 10,6, 7,5 Hz, 1H), 5,21 - 5,07 (m, 2H), 2,23 (dt, J=7,4, 1,2 Hz, 2H), 1,57 - 1,43 (m, 4H), 0,90 (t, J=7,5 Hz, 6H).

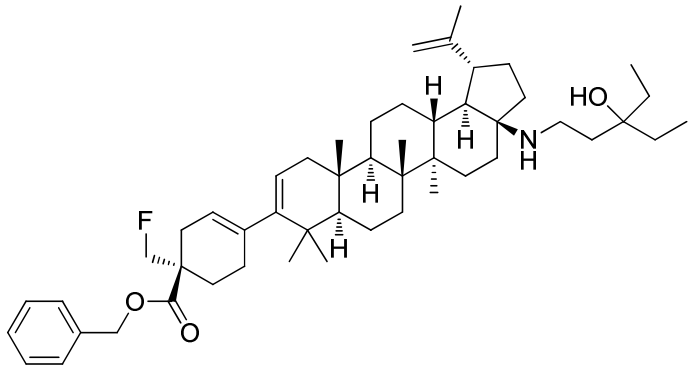
Etapa 2. Preparación de 3-etil-3-hidroxipentanal




A una solución de 3-etilhex-5-en-3-ol (595 mg, 4,64 mmol) en dioxano (30 ml) y agua (7,50 ml) a 0 ºC se añadió 2,6-lutidina (1,081 ml, 9,28 mmol), tetróxido de osmio (2,5 % t-BuOH) (1,165 ml, 0,093 mmol) y peryodato de sodio (3.970 mg, 18,56 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta la temperatura ambiente a medida que el baño agua con hielo se fundía en agitación durante 16 horas. La mezcla se transfirió a un embudo de separación que contenía agua (20 ml) y solución de NaHCO3 acuoso saturado (30 ml). La capa acuosa se extrajo después con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 % → 8 % de metanol en CH2Cl2; columna de 40 g) para dar 3-etil-3-hidroxipentanal (217 mg, 1,667 mmol, 36 % de rendimiento) como un aceite incoloro: RMN de 1H (400 MHz,

CLOROFORMO-d) 9,85 (t, J=2,4 Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 1,65 - 1,41 (m, 4H), 0,86 (t, J=7,5 Hz, 6H).

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




A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (50 mg, 0,076 mmol) y 3-etil-3-hidroxipentanal (15,88 mg. 0,122 mmol) en DCE (0,6 ml) se añadió isopropóxido de titanio (IV) (0,036 ml, 0,122 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 hora. Se añadió triacetoxiborohidruro (32,3 mg, 0,152 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se repartió entre CH2Cl2 y una solución de bicarbonato de

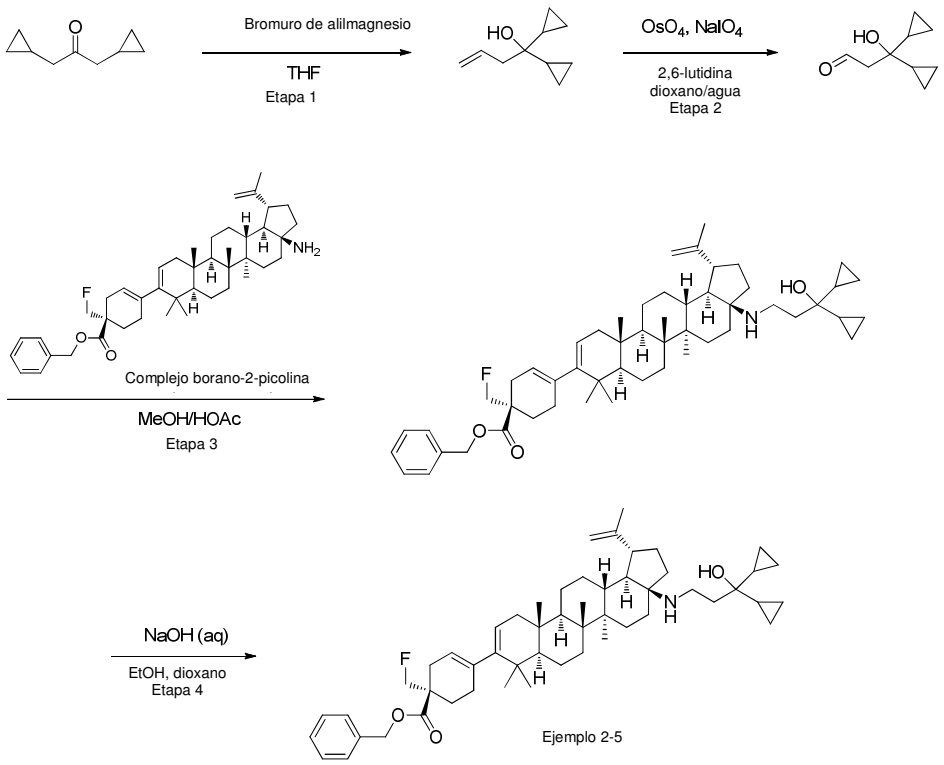
sodio saturado acuoso. y $CH_2Cl_2$. La capa acuosa se extrajo con CH2Cl2 (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (0 % de 9:1 de acetona:metanol / 100 % de hexanos → 40 % 9:1 de acetona:metanol/60 % de hexanos, columna de 24 g, 220 nm) para proporcionar 4 -((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-etil-3-hidroxipentil)amino)-5a, 5b, 8,8,11a-pentametil-1 - (prop-1-en-2-il),3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro 1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) -1- (fluorometil) ciclohex-3-enocarboxilato de (S-bencilo) (14 mg, 0,018 mmol, 24 % de rendimiento) como un aceite incoloro: CL/EM m/e 770,6 [(M + H) +, calculado para $C_{51}H_{76}FNO_3$ 770,6], tR= 2,61 min (procedimiento 2-1).

Etapa 4. Se añadió hidróxido de sodio (0,023 ml, 0,091 mmol) a una solución de 4-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-etil-3-hidroxipentil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (14 mg, 0,018 mmol) en dioxano (1 ml) y etanol (0,500 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (procedimiento 2-2, gradiente 60-100 % de B durante 15 minutos, a continuación, una retención de 6 minutos a 100 % de B) para dar ácido (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-etil-3-

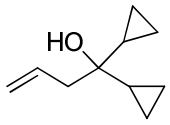
hidroxipentil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico (5,9 mg, 8,5 µmol, 47 % de rendimiento); RMN de 1H (500MHz, DMSO-d6) 5,25 (a, s, 1H), 5,12 (d, J=5,1 Hz, 1H), 4,67 (a, S., 1H), 5.12 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.67 (a, s, 1H), 4,55 (a, s, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 2,61 - 2,53 (m, 1H), 2,48 - 2,38 (m, 3H), 2,23 - 2,08 (m, 1H), 2,07 - 0,93 (m, 32H), 1,65 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,82 (s, 3H), 0,80-0,77 (m, 6H); CL/EM (ESI) m/e 680,5 [(M+H)+, calcd para $C_{44}H_{70}FNO_3$] tR = 2,38 min (procedimiento 2-1); HPLC (procedimiento 2-3): tR = 2,29 min; HPLC (procedimiento 2-4): t= 2,40 min:

Ejemplo 2-5

Preparación de ácido (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3,3-diciclopropil-3-hidroxipropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico



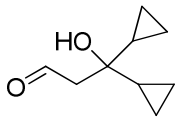

Etapa 1. Preparación de 1,1-ciciclopropilbut-en-1-ol



A una solución de bromuro de alilmagnesio (10,89 ml, 10,89 mmol) en THF (10 ml) a 0 ºC se añadió diciclopropilmetanona (400 mg, 3,63 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua-hielo y se inactivó mediante la adición de solución saturada acuosa de NH4Cl (20 ml). La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la

capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron para dar 1,1-etilhex-5-en-3-ol (553 mg, 3,63 mmol, 100 % de rendimiento) como un aceite incoloro. El producto se usó directamente en la siguiente etapa sin posterior purificación. RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 6,16 - 5,98 (m, 1H), 5,21 - 5,08 (m, 2H), 2,37 (dt, J=7,5, 1,1 Hz, 2H), 0,94 - 0,79 (m, 2H), 0,49 - 0,25 (m, 8H).

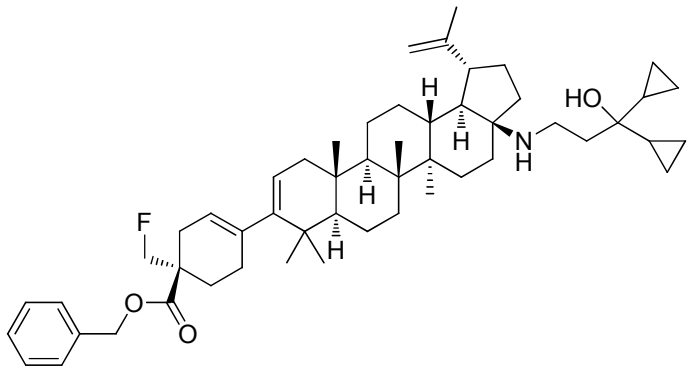
Etapa 2. Preparación de 3,3-diciclopropil-3-hidroxipropanal




A una solución de 1,1-diciclopropil-3-en-1-ol (553 mg, 3,63 mmol) en dioxano (12 ml) y agua (3 ml) a 0 ºC se añadió 2,6-lutidina (0,846 ml, 7,26 mmol), tetróxido de osmio (4 % en agua) (0,444 ml, 0,073 mmol) y peryodato de sodio (3.106 mg, 14,52 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta la temperatura ambiente a medida que el baño agua con hielo se fundía en agitación durante 16 horas. La mezcla se transfirió a un embudo de separación que contenía agua (20 ml) y solución de NaHCO3 acuoso saturado (30 ml). La capa acuosa se extrajo después con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 % → 8 % de metanol en CH2Cl2; columna de 40 g) para dar 3,3-etil-3-hidroxipentanal (152 mg, 0,986

mmol, 27 % de rendimiento) como un aceite incoloro: RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  9,96 (t, J=2,8 Hz, 1H), 2,63 (d, J=2,8 Hz, 2H), 0,94 (tt, J=8,2, 5,8 Hz, 2H), 0,51 - 0,38 (m, 8H).

Etapa 3. 4-((1R, 3aS, 5aR, 5BR, 7aR, 11aS, 11BR, 13aR, 13bR)3a-((3,3-diciclopropil-3-hidroxipropil)amino)-5a, 5b, 8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a, 4,5,5a, 5b, 6, 7,7a, 8,11,11a, 11b, 12,13,13a, 13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo




A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (40 mg, 0,061 mmol) y 3,3-diciclopropil-3-hidroxipropanal (14,10 mg, 0,091 mmol) en MeOH (0,5 ml) y ácido acético (0,1 ml= se añadió complejo de borano-2-picolina (9,78 mg, 0,091 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se transfirió a un embudo

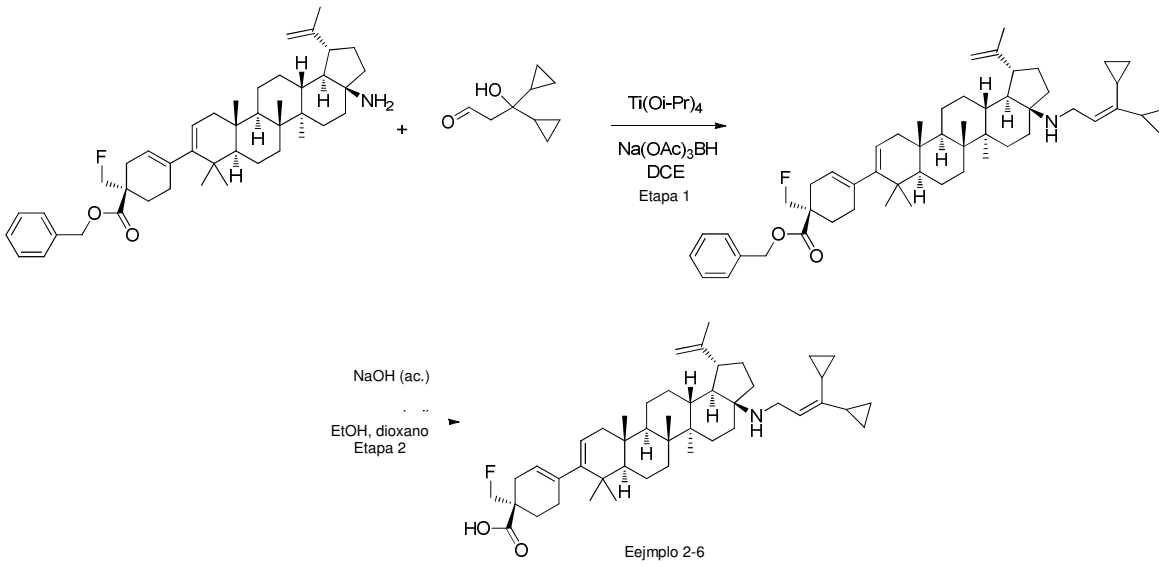
de separación que contiene solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (0 % de 9:1 de acetona:metanol / 90 % de hexanos → 40 % 9:1 de acetona:metanol/60 % de hexanos, columna de 24 g, 220 nm) para proporcionar 4 -((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3,3-diciloprópil-3-hidroxipropil)amino)-5a, 5b, 8,8,11a-pentametil-1 - (prop-1-en-2-il),3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro 1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) -1- (fluorometil) ciclohex-3-enocarboxilato de (S-bencilo) (11 mg, 0,014 mmol, 23 % de rendimiento) como un aceite incoloro: CL/EM m/e 794,6 [(M + H) +, calculado para $C_{53}H_{76}FNO_3$ 794,6], tR= 2,66 min (procedimiento 2-1).

Etapa 4. Se añadió hidróxido de sodio (0,023 ml, 0,069 mmol) a una solución de 4-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3,3-etil-3-hidroxipentil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (11 mg, 0,014 mmol) en dioxano (1 ml) y etanol (0,500 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (procedimiento 2-2, gradiente 70-100 % de B durante 10 minutos, a continuación, una retención de 15 minutos a 100 % de B) para dar ácido (S)-

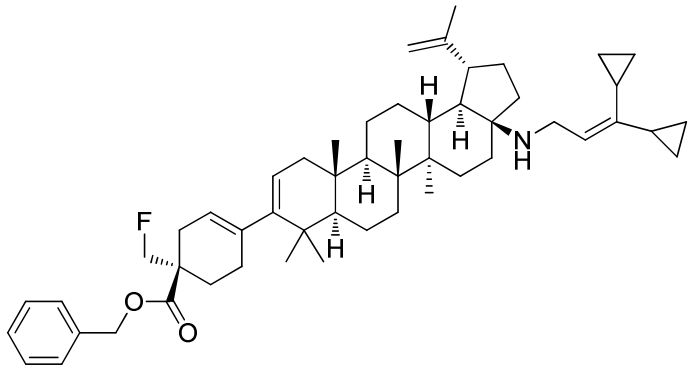
4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3,3-etil-3-hidroxipentil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico (1,0 mg, 1,37 µmol, 10 % de rendimiento); RMN de 1H (500MHz, DMSO-d6) 5,39 (a, s, 1H), 5,12 (d, J=5,1 Hz, 1H), 4,67 (a, s, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,65 - 4,57 (m, 1H), 4,56 - 4,47 (m, 3H), 3,53 - 3,41 (m, 1H), 2,62 - 2,32 (m, 32H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,870,76 (m, 6H); CL/EM (ESI) m/e 704,6 [(M+H)+, calcd para $C_{46}H_{70}FNO_3$] tR = 2,44 min (procedimiento 2-1); HPLC (procedimiento 2-3): tR = 2,43 min; HPLC (procedimiento 2-4): t= 2,46 min:

Ejemplo 2-6

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




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



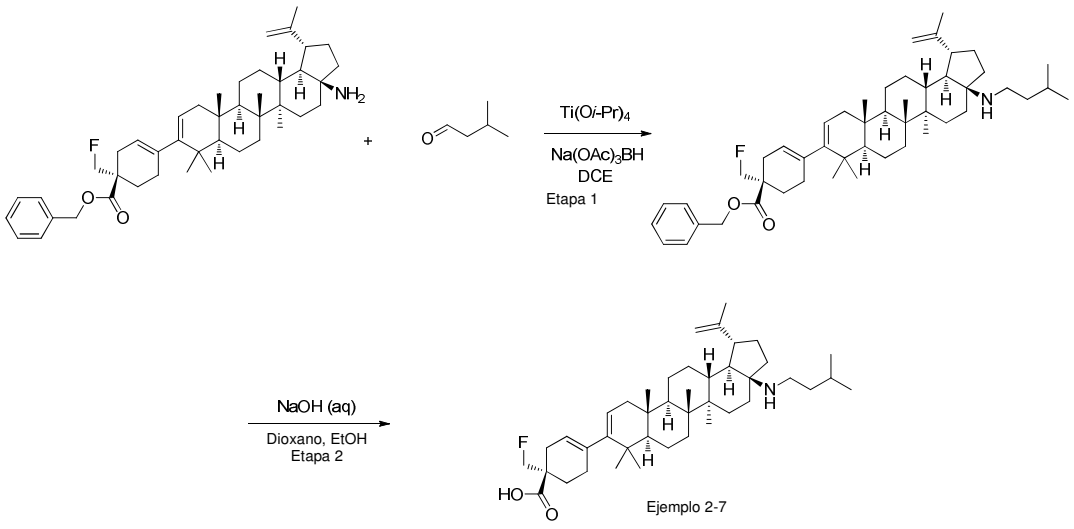
A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (50 mg, 0,076 mmol) y 3,3-dicilcopropil-3-hidroxipropanal (18,81 mg. 0,122 mmol) en DCE (0,6 ml) se añadió isopropóxido de titanio (IV) (0,036 ml, 0,122 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro (32,3 mg, 0,152 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se repartió entre CH2Cl2 y una solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso. (10 ml) y $CH_2Cl_2$ (10 ml). La capa acuosa se extrajo con $CH_2Cl_2$ (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El producto bruto de 4-((1R, 3aS, 5aR, 5BR, 7aR, 11aS, 11BR, 13aR, 13bR)3a-((3,3-diciclopropilalil)amino)-5a, 5b, 8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a, 4,5,5a, 5b, 6, 7,7a, 8,11,11a, 11b, 12,13,13a, 13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (32 mg, 0,041 mmol, 54 % de rendimiento) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM m/e 776,6 [(M + H) +, calculado para $C_{53}H_{74}FNO_2$ 776,6], tR= 2,67 min (procedimiento 2-1).

Etapa 2. Se añadió hidróxido de sodio (0,052 ml, 0,206 mmol) a una solución de 4-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3,3-diciclopropilalil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo

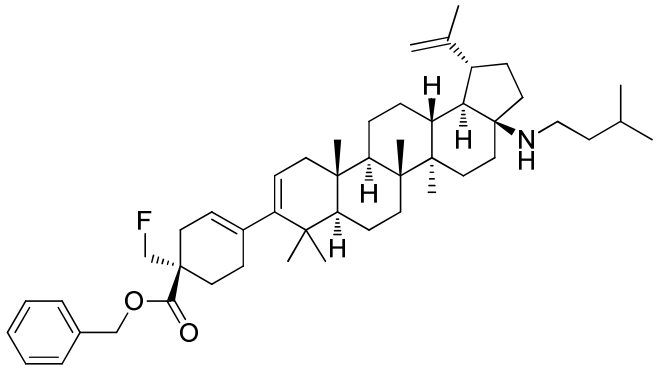
(32 mg, 0,041 mmol) en dioxano (1 ml) y etanol (0,500 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (procedimiento 2-2, gradiente 90-100 % de B durante 20 minutos, a continuación, una retención de 25 minutos a 100 % de B) para dar ácido (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3,3-etil-3-hidroxipentil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico (1,0 mg, 1,34 µmol, 3,3 % de rendimiento); RMN de 1H (500MHz, DMSO-d6) 5,39 (a, s, 1H), 5,12 (d, J=5,1 Hz, 1H), 4,67 (a, s, 2H), 5,27 - 5,22 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,65 - 4,57 (m, 1H), 4,56 - 4,48 (m, 1H), 4,01 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,89 (a, s, 1H), 2,62 (d, J=16,7 Hz, 1H), 2,30 - 0,85 (m, 31H), 1,75 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,80 (d, J=8,4 Hz, 2H), 0,66 - 0,60 (m, 2H), 0,47 - 0,36 (m, 2H); CL/EM (ESI) m/e 686,6 [(M+H)+, calcd para C46H68FNO2686,5] tR = 2,44 min (procedimiento 2-1); HPLC (procedimiento 2-3): tR = 2,62 min; HPLC (procedimiento 2-4): t= 1,96 min:

Ejemplo 2-7

Preparación de ácido (S)-1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(isopentilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico




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



A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (35 mg, 0,053 mmol) y 3-metilbutanal (7,35 mg, 0,085 mmol) en DCE (0,6 ml) se añadió isopropóxido de titanio (IV) (0,025 ml, 0,085 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (22,62 mg, 0,107 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se transfirió a un embudo de separación que contiene solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (10 % de 9:1 de acetona:metanol / 90 % de hexanos → 30 % 9:1 de acetona:metanol/70 % de hexanos, columna de 24 g, * 220 nm) para proporcionar 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(isopentilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (20 mg, 0,028 mmol, 52 % de rendimiento) como una espuma incolora: CL/EM m/e 726,6 [(M + H) +, calculado para $C_{49}H_{73}FNO_2$ 726,6], tR= 5,10 min (procedimiento 2-3).

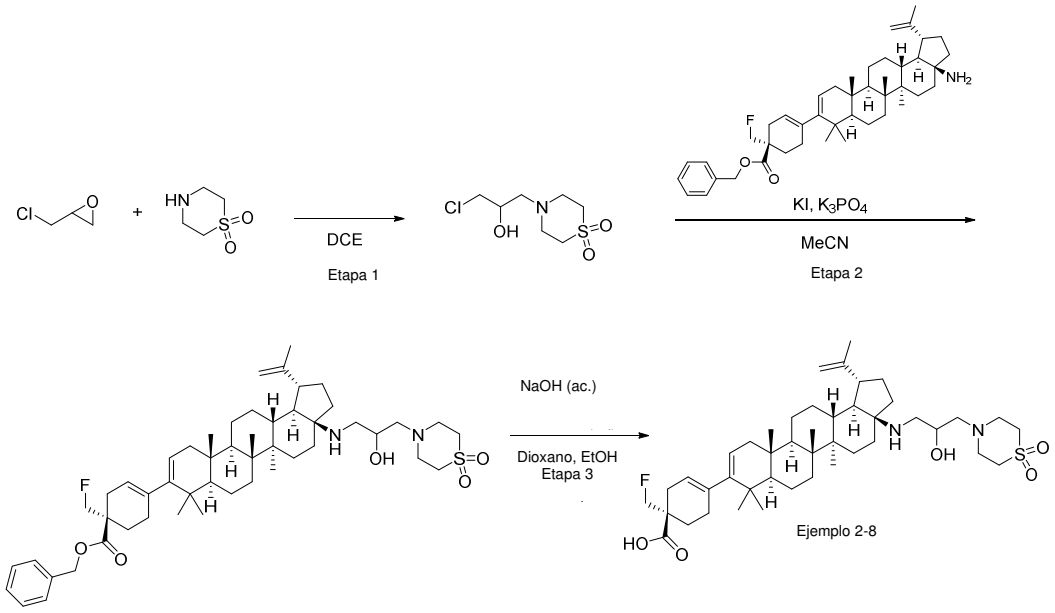
Etapa 2. Una solución de ácido 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(isopentilamino)-

5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (20 mg, 0,028 mmol) en 0,5-4-dioxano (1 ml) y EtOH (0,25 ml) se trató con hidróxido de sodio (2 M acuoso) (0,069 ml, 0,138 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (procedimiento 2-1) para dar ácido (S)-1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(isopentilamino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico·TFA (9,9 mg, 48 % de rendimiento): RMN de $^1$H (500MHz, ácido acético-$d_4$) □ = 5,39 (a, s, 1H), 5,28 (d, 5,22 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,61 dt, J=10,9, 8,8 Hz, 1H), 4,52 (dt, J=11,0, 8,8 Hz, 1H), 3,29 - 3,15 (m, 2H), 2,92 - 2,84 (m, 1H), 2,62 (d, J=16,6 Hz, 1H), 2,30-1,10 (m, 30H), 1,75 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,95 (s, 6H); CL/EM (ESI) m/e 636,3 [(M+H)+, calcd. para C42H67FNO2 636,5], tR = 4,49 min (procedimiento 2-2); HPLC (procedimiento 2-3): tR = 2,54 min; HPLC (procedimiento 2-4): t= 2,59 min:

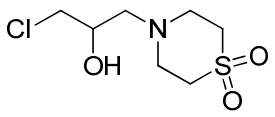
Ejemplo 2-8

Preparación de ácido (1S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(1,1-dioxidotiomorfolina)-2-hidroxipropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-

en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico




Etapa 1. Preparación de 1,1-dióxido de 4-(3-cloro-2-hidroxipropil) tiomorfolina



A una solución de 1,1-dióxido de tiomorfolina (2,40 g, 17,75 mmol) en DCE (4,4 ml) se añadió lentamente mediante una jeringa 2-(clorometil)oxirano (1,392 ml, 17,75 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 50 °C durante 48 h. El sólido blanco (4,4'-(2-hidroxipropano-1,3-diil)bis(tiomorfolina-1,1-dióxido) que se

formó se separó por filtración. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (3 % → 5 % de metanol en CH2Cl2; columna de 120 g) para dar 1,1-dióxido de 4-(3-cloro-2-hidroxipropil)tiomorfolina (2,57 g, 11,29 mmol, 64 % de rendimiento) como un aceite incoloro que solidificó tras el reposo: RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 3,95 (dq, J=8,9, 4,6 Hz, 1H), 3,69 - 3,55 (m, 2H), 3,26 - 3,15 (m, 2H), 3,14 - 3,03 (m, 6H), 2,75 (dd, J=13,1, 4,3 Hz, 1H), 2,65 (dd, J=13,1, 8,5 Hz, 1H); CL/EM m/e 228,1 [(M+H)+, calcd para C7H15ClNO3S 228,0], tR = 0,26 min, (pico de ionización, sin UV) (procedimiento 2-1).

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

Etapa 3 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (120 mg, 0,183 mmol), 1,1-dióxido de 4-(3-cloro-2-hidroxipropil)tiomorfolina (146 mg, 1,1 mmol), fosfato potásico tribásico (175 mg, 0,823 mmol) en yoduro potásico (137 mg, 0,823 mmol) se combinaron en un vial secado en horno. Se añadió acetonitrilo (2 ml), el vial se selló y la mezcla de reacción se calentó a 120 ºC durante 20 horas. Se añadió 1,1-dióxido de 4- (3-cloro-2-hidroxipropil) tiomorfolina (83 mg, 0,366 mmol, 2 eq.), fosfato de potasio tribásico (78 mg,

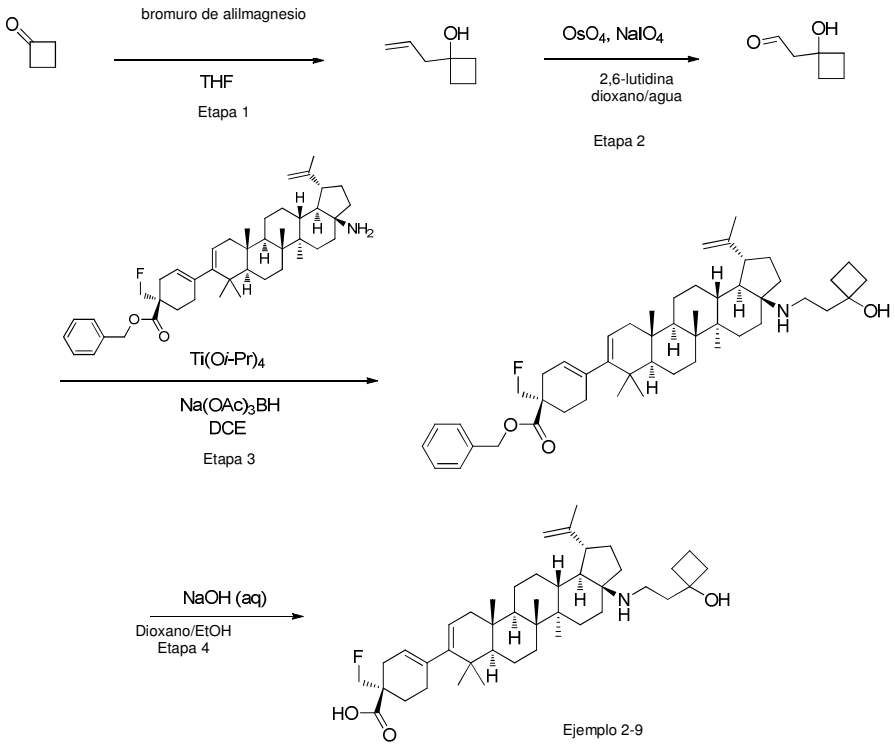
0,366 mmol, 2 eq) y yoduro de potasio (60,7 mg, 0,366 mmol, 2 eq) y la mezcla de reacción se calentó durante 16 horas adicionales. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se transfirió a un embudo de separación que contiene agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (10 % de 9:1 de acetona:metanol / 90 % de hexanos → 30 % 9:1 de acetona:metanol/70 % de hexanos, columna de 40 g, 220 nm) para proporcionar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(1,1-dióxidotiomorfolino)-2-hidroxipropil)amino)-5a, 5b, 8,8,11a-pentametil-1 - (prop-1-en-2-il),3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro 1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) -1- (fluorometil) ciclohex-3-enocarboxilato de (1S-bencilo) (71,4 mg, 0,084 mmol, 46 % de rendimiento) como una espuma azul claro: RMN de $^{1}$H (500MHz, CLOROFORMO-d) □ 7,39 - 7,31 (m, 5H), 5,33 (a, s, 1H), 5,23 - 5,15 (m, 2H), 5,15 - 5,10 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,61 (d, J=1,4 Hz, 1H), 4,60 - 4,54 (m, 1H), 4,52 - 4,45 (m, 1H), 3,80 - 3,67 (m, 1H), 3,23 - 3,03 (m, 8H), 2,73 - 2,53 (m, 5H), 2,37 (dd, J=11,7, 7,2 Hz, 1H, diastereómero A), 2,29 (dd, J=11,7, 8,1 Hz, 1H, diastereómero B), 2,19 - 0,83 (m, 47H) (Mezcla de diastereómeros); CL/EM m/e 847.6 [(M+H)+, calcd para C51H76FN2O5S 847.5], tR = 4,58 min (procedimiento 2-2).

Etapa 3. Una solución de 4-(fluorometil)1,1-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(1,1-dioxidotiomorfolino)-2-hidroxipropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-

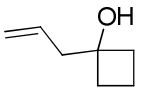
en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (1S)-bencilo (30 mg, 0,035 mmol) en 0,5-4-dioxano (1 ml) y EtOH (0,2 ml) se trató con hidróxido de sodio (0,089 ml, 0,177 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (procedimiento 2-1). El disolvente orgánico se evaporó en el evaporador rotatorio y la mezcla acuosa se liofilizó para dar ácido (1S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(1,1-dioxidotiomorfolino)-2-hidroxipropil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico TFA (13,6 mg, 43 % de rendimiento) como un sólido amorfo blanco: RMN de $^1$H (500MHz, ácido acético-$d_4$) □ = 5,39 (a, s, 1H), 5,24 (d, J=4,9 Hz, 1H), 4,85 (d, J=5,3 Hz, 1H), 4,75 (a, s, 1H), 4,73 - 4,67 (m, 1H), 4,64 - 4,56 (m, 1H), 4,54 - 4,47 (m, 1H), 3,98 - 3,89 (m, 3H), 3,65 - 3,51 (m, 6H), 3,49 - 3,43 (m, 2H), 3,23 (dd, J=12,4, 8,5 Hz, 1H, diastereómero A), 3,07 (t, J=11,4 Hz, 1H, diastereómero B), 2,94 - 2,79 (m, 1H), 2,61 (d, J=17,1 Hz, 1H), 2,32 - 1,09 (m, 27H), 1,76 (s, 3H, diastereómero A), 1,76 (s, 3H, diastereómero B), 1,15 (s, 3H), 1,11 (s, 3H, diastereómero A), 1,10 (s, 3H, diastereómero B), 1,00 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H) (Mezcla de diastereómeros; CL/EM (ESI) m/e 757,6 [(M+H)+, calcd. para C44H70FN2O5S 757,5], tR = 4,27 min (procedimiento 2-2); HPLC (procedimiento 2-1): tR = 18,72 min; HPLC (procedimiento 2-2): t= 20,02 min:

Ejemplo 2-9

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

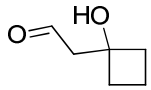



Etapa 1. Preparación de 1-alilciclobutanol



A una solución de bromuro de alilmagnesio (12,8 ml, 12,8 mmol) en THF (10 ml) a 0 ºC se añadió una solución de ciclobutanona (300 mg, 4,28 mmol) en THF (5 ml). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua-hielo y se inactivó mediante la adición de solución saturada de NH4Cl (20 ml). La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron para proporcionar alilciclobutanol (377 mg, 3,36 mmol, 79 % de rendimiento) como un aceite incoloro. El producto se usó directamente en la siguiente etapa sin posterior purificación: RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  5,90 (ddt, J=16,4, 10,7, 7,3 Hz, 1H), 5,27 - 5,16 (m, 2H), 2,41 (d, J=7,3 Hz, 2H), 2,13 - 2,05 (m, 4H), 1,93 (s, 1H), 1,83 - 1,71 (m, 1H), 1,65 - 1,51 (m, 1H).

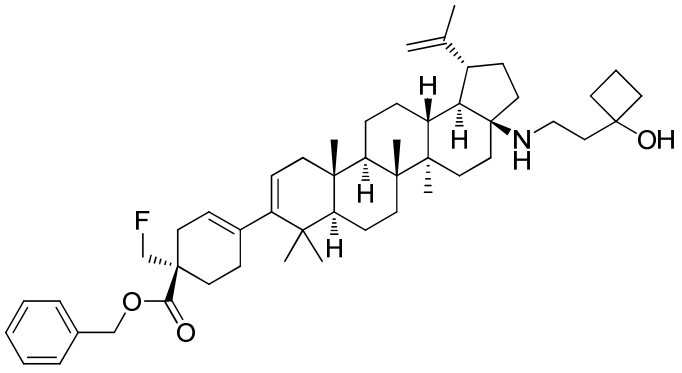
Etapa 2. Preparación de 2-(1-hidroxiciclobutil)acetaldehído




A una solución de 1-alilciclobutanol (350 mg, 3,12 mmol) en dioxano (30 ml) y se añadió agua (7,50 ml) de 2,6-lutidina (0,727 ml, 6,24 mmol), tetróxido de osmio (4 % en agua) (0,490 ml, 0,062 mmol) y peryodato de sodio (2,670 mg, 12,48 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se

repartió entre EtOAc (25 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (25 ml). La capa acuosa se extrajo después con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 % → 8 % de metanol en CH2Cl2; columna de 40g) para dar 2-(1-hidroxiciclobutil)acetaldehído (187 mg, 1,638 mmol, 53 % de rendimiento) como un aceite: RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 9,86 (t, J=1,8 Hz, 1H), 2,32 - 1,95 (m, 4H), 1,92 - 1,73 (m, 2H), 1,6-1,43 (m, 2H).

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




A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-

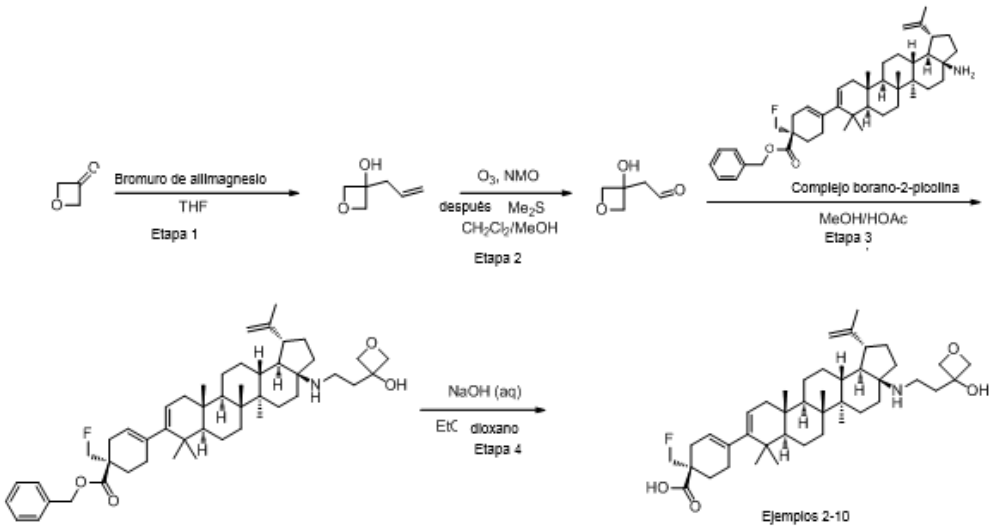
il)2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (50 mg, 0,076 mmol) y 2-(1-hidroxicilobutil)acetaldehído (13,92 mg. 0,122 mmol) en diclorometano (0,6 ml) en un vial se añadió isopropóxido de titanio (IV) (0,036 ml, 0,122 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro (32,3 mg, 0,152 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 días. La mezcla de reacción se repartió entre CH2Cl2 y una solución de bicarbonato de sodio saturado ac. (10 ml) y $CH_2Cl_2$ (10 ml). La capa acuosa se extrajo con CH2Cl2 (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (100 % de hexanos → 40 % de acetona que contiene 10 % de metanol/60 % de hexanos; 24 g columna 220 nm) para proporcionar 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1-hidroxiciclobutil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S-bencilo) (51 mg, 0,068 mmol, 89 % de rendimiento) como un aceite: CL/EM m/e 754,6 [(M + H) +, calculado para $C_{50}H_{72}FNO_3$ 754,6], tR= 2,74 min (procedimiento 2-1).

Etapa 4. Una solución de 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1-hidroxiciclobutil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (51 mg, 0,068

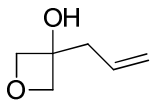
mmol) en dioxano (1 ml) y etanol (0,500 ml) se trató con hidróxido de sodio (0,085 ml, 0,338 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (procedimiento 2-1). El disolvente orgánico se evaporó en el evaporador rotatorio y la mezcla acuosa se liofilizó para dar ácido ((S)-1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-1-hidroxiciclobutil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametilprop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico TFA (12,9 mg, 0,016 mmol, 24 % de rendimiento) como un sólido amorfo blanco: RMN de $^1$H (500MHz, ácido acético-$d_4$) □ = 5,39 (a, s, 1H), 5,29 (d, 5,21 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,65 - 4,57 (m, 1H), 4,55 - 4,47 (m, 1H), 3,44 - 3,36 (m, 1H), 3,28 (t, J=9,9 Hz, 1H), 2,94 - 2,84 (m, 1H), 2,61 (d, J=16,8 Hz, 1H), 2,31 - 0,83 (m, 35H), 1,75 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,94 (s, 3H);CL/EM (ESI) m/e 664,6 [(M+H)+, calcd. para C43H66FNO3 664,5], tR = 2,43 min (procedimiento 2-1); HPLC (procedimiento 2-1): HPLC (procedimiento 2-1): tR = 19,00 min; HPLC (procedimiento 2-2): t= 20,57 min:

Ejemplo 2-10

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



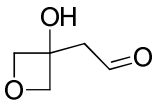

Etapa 1. Preparación de 3-aliloxetán-3-ol



A una solución de bromuro de alilmagnesio (7,29 ml, 7,29 mmol) en THF (40 ml) a -78 ºC se añadió una solución de oxetan-3-ona (500 mg, 6,94 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. La reacción se inactivó mediante la adición de solución de NH4Cl saturado (40 ml). La mezcla se transfirió a un embudo de separación y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con éter (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron para proporcionar 3-alioxietán-3-ol (735 mg, 6,44

mmol, 93 % de rendimiento) como un aceite incoloro. El producto se usó en la siguiente etapa sin posterior purificación: RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 5,97 - 5,78 (m, 1H), 5,28 (t, J=1,0 Hz, 1H), 5,27 - 5,22 (m, 1H), 4,64 (d, J=7,3 Hz, 2H), 4,55 - 4,50 (m, 2H), 2,65 (d, J=7,0 Hz, 2H); RMN de 13C (101MHz, CLOROFORMO-d) □ 131,8, 120,1, 83,2, 73,3, 42,4.

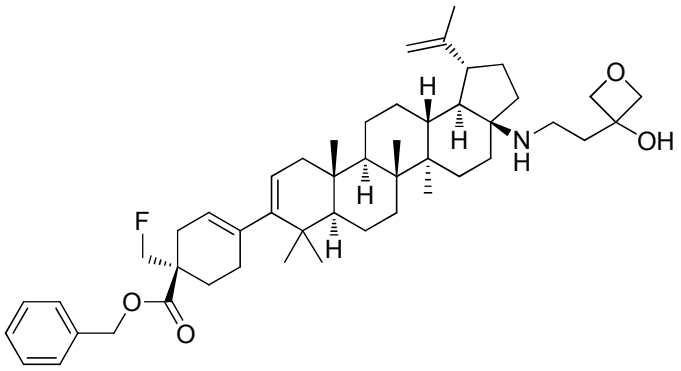
Etapa 2. Preparación de 2-(3-hidroxioxetán-3-il)acetaldehído




Aliloxetán-3-ol (508 mg, 4,45 mmol) se disolvió en CH2Cl2 (35 ml) y MeOH (3,5 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml. Se añadió N-metilmorfolina-N-óxido (NMO) (626 mg, 5,34 mmol) y la mezcla se enfrió a -78 ºC [Schwartz, C., Raible, J., Mott, K., Dussault, P. H. Org. Lett. 2006, 8, 3199 – 3201]. H. *Org.* Lett. 2006, 8, 3199 & 3201. Se burbujeó ozono a través de la mezcla de reacción hasta que la solución se saturó con ozono (se convirtió en un color azul) y varios minutos después (tiempo total de 10 minutos). A continuación se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción hasta la desaparición del color azul. Después, se añadió sulfuro de dimetilo (3,29 ml, 44,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 14 horas. La mezcla se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (50 % de acetato de etilo con 1 % de metanol / 50 % de hexanos → 100 % de acetato de etilo con 1 % de metanol / 5 % de hexanos; 80 g de columna) para dar 2-(3-hidroxioxetan-3-il)acetaldehído (287 mg, 2,472

mmol, 56 % de rendimiento) como un aceite incoloro: RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) 9,85 (q, J=7,3 Hz, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,52 - 4,47 (m, 2H), 3,14 - 201,1 (m, 4H), 83,0 - 71,4 (m, 2H), 50,7 - 1,30 (m, 3H); RMN de 13C (100MHz, CLOROFORMO-d) □ 201,1, 83,0, 71,4, 50,7.

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




En un vial, una mezcla de 4-((1R, 3aS, 5aR, 5BR, 7aR, 11aS, 11BR, 13aR, 13bR) 3a-amino-5a, 5b, 8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)2,3,3a, 4,5,5a, 5b, 6,7,7a, 8,11,11a, 11b, 12,13,13a, 13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (500 mg, 0,762 mmol), 2-cloroacetaldehído (0,028 ml, 1,524 mmol) y complejo de borano-2-picolina (163 mg, 1,524 mmol) y 2-(3-hidroxioxetan-3-il)acetaldehído (177 mg, 1,524 mmol) en MeOH (8 ml) y ácido acético (1,6 ml)

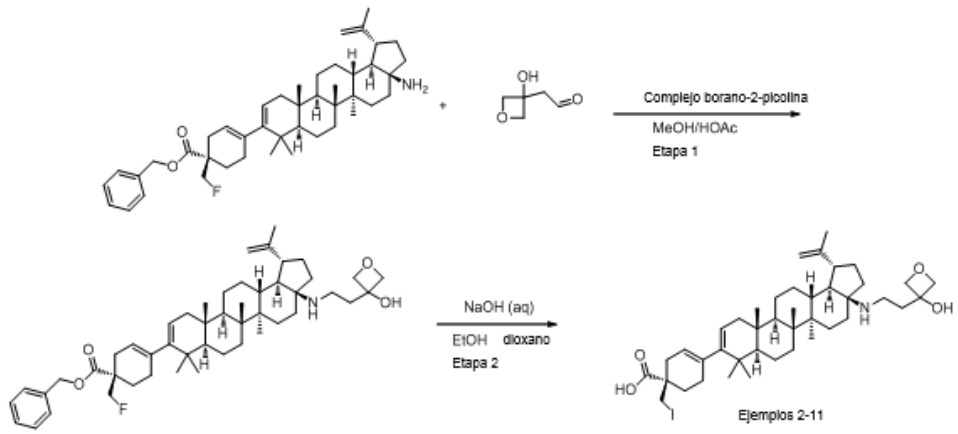
se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se transfirió a un embudo de separación que contiene solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (10 % de 9:1 de acetona:metanol / 90 % de hexanos → 40 % 9:1 de acetona:metanol/60 % de hexanos, columna de 80 g, 220 nm) para proporcionar 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(3-hidroxioxetan-3-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (320 mg, 0,423 mmol, 56 % de rendimiento) como un aceite incoloro: CL/EM m/e 756,6 [(M + H) +, calculado para $C_{49}H_{70}FNO_4$ 756,5], tR= 2,59 min (procedimiento 2-1).

Etapa 4. Una solución de 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(3-hidroxioxetan-3-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (320 mg, 0,423 mmol) en dioxano (4 ml) y etanol (2 ml) se trató con hidróxido de sodio (0,529 ml, 2,116 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2,5 horas. La CL/EM indicó la formación del producto deseado. La mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (procedimiento 2-5). El disolvente orgánico se retiró en el evaporador rotatorio y

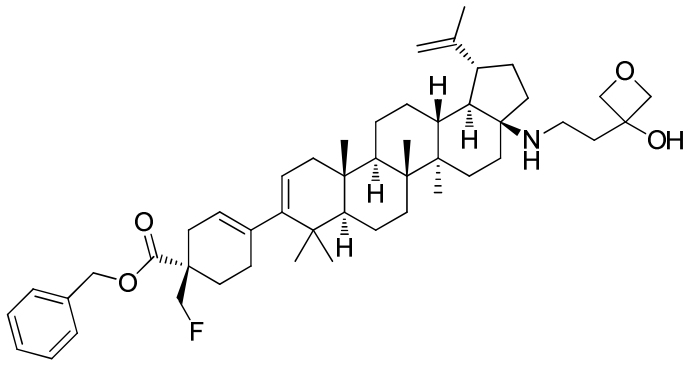
la mezcla acuosa se congeló y se coloca en el liofilizador para dar ácido ((S)-1-(fluorometil)-4-((-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(3-hidroxioxetan-3-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico TFA (220 mg, 0,282 mmol, 67 % de rendimiento) como un sólido amorfo blanco: RMN de $^1$H (500MHz, ácido acético-$d_4$) □ = 5,39 (a, s, 1H), 5,25 (d, J= 4,6 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,81 - 4,77 (m, 2H), 4,75 - 4,68 (m, 2H), 4,67 - 4,57 (m, 2H), 4,55 - 4,46 (m, 1H), 3,52 - 3,42 (m, 1H), 3,33 - 3,23 (m, 1H), 2,92 - 2,81 (m, 1H), 2,61 (d, J=16,8 Hz, 1H), 2,57 - 2,42 (m, 2H), 2,31 - 1,32 (m, 25H), 1,14 - 1,12 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); CL/EM (ESI) m/e 666,5 [(M+H)+, calcd. para C42H67FNO4 666,5], tR = 2,44 min (procedimiento 2-2); HPLC (procedimiento 2-1): tR = 18,63 min; HPLC (procedimiento 2-2): t= 19,94 min:

Ejemplo 2-11

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




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



A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-

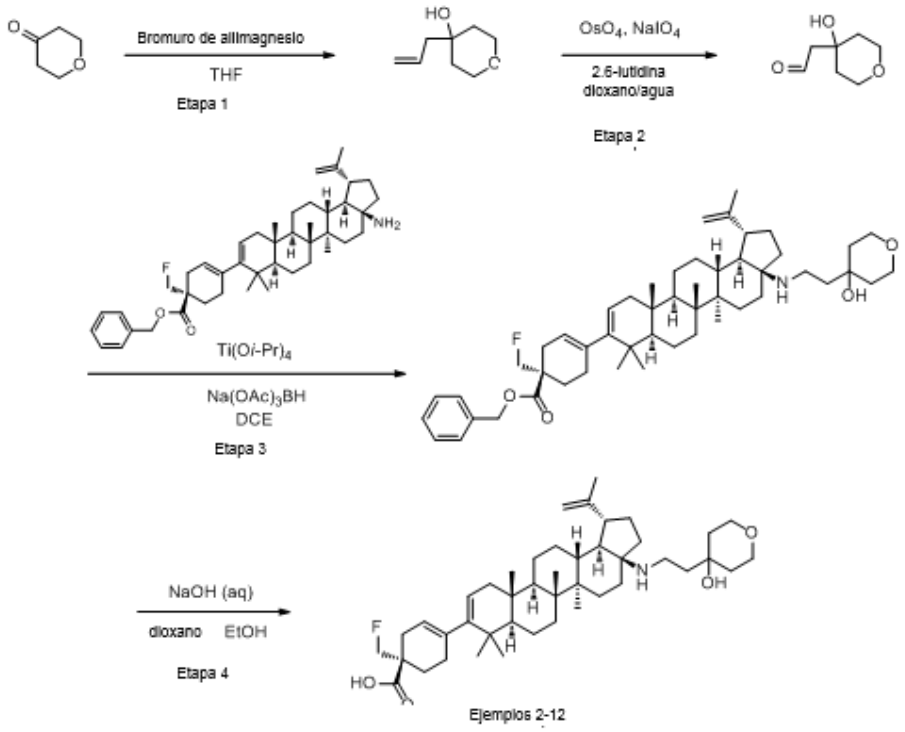
ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-bencilo (100 mg, 0,152 mmol) y 2-(3-hidroxioxetan-3-il)acetaldehído (31,9 mg. 0,274 mmol) se suspendieron en MeOH (1,2 ml). Se añadió complejo de borano-2-picolina (29,4 mg, 0,274 mmol), seguido de ácido acético (0,24 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se transfirió a un embudo de separación que contenía solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 ml) y solución de carbonato de sodio acuoso saturado (1 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (4 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (20 % de acetato de etilo con 5 % de metanol / 80 % de hexanos → 90 % de acetato de etilo con 5 % de metanol / 10 % de hexanos; columna de 24 g) para proporcionar 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(3-hidroxioxetan-3-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-bencilo (110 mg, 0,145 mmol, 95 % de rendimiento) como un aceite incolora: RMN de $^{1}$H (500MHz, CLOROFORMO-d) □ 7,42 - 7,31 (m, 5H), 5,34 (a, s, 1 H), 5.24 - 5.16 (m, 2H), 5.12 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 4.73 (a, s, 1H), 4,69 - 5,16 (m, 2H), 5,13 (dd, J=6,2, 1,8 Hz, 1H), 4,55 (d, J=1,5 Hz, 1H), 4,53 - 4,46 (m, 2H), 4,43 - 4,45 (m, 1H), 2,90 - 2,83 (m, 1H), 2,72 - 2,48 (m, 1H), 2,26 - 1,87 (m, 2H), 1,82 - 0,91 (m, 29H), 1,69 (s, 3H), 1,06 (s, 6H), 1,07 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,86 (s, 3H); CLE/EM m/e 756,6 [(M+H)+, calc. para C49H73FNO3 756,6], tR = 4,59 min (procedimiento 2-3)

Etapa 2. Una solución de 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(3-hidroxioxetan-3-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-bencilo (105 mg, 0,139 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) y MeOH (0,5 ml) se trató con hidróxido de sodio (2 M acuoso) (0,347 ml, 0,694 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó parcialmente mediante la adición de 6 N HCl (70 □l). Después, la mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (procedimiento 2-5). El disolvente orgánico se evaporó en el evaporador rotatorio y la mezcla acuosa se liofilizó para dar ácido ((S)-1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(3-hidroxioxetan-3-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico TFA (38,0 mg, 0,048 mmol, 35 % de rendimiento) como un sólido amorfo blanco: RMN de $^1$H (500MHz, ácido acético-$d_4$) □ = 5,39 (a, 5,24 J=4,7 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,80 (d, J=7,3 Hz, 2H), 4,74 - 4,69 (m, 2H), 4,66 - 4,57 (m, 2H), 4,55 - 4,46 (m, 1H), 3,47 (ddd, J=12,7, 6,1, 3,2 Hz, 1H), 3,28 (ddd, J=12,5, 9,2, 2,9 Hz, 1H), 2,90 - 2,83 (m, 1H), 2,61 (d, J=17,2 Hz, 1H), 2,56 - 2,44 (m, 2H), 2,37 - 2,28 (m, 1H), 2,22 - 1,32 (m, 24H), 1,75 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,14 - 1,12 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); CL/EM (ESI) m/e 666,5 [(M+H)+, calcd. para C42H65FNO4707,6], tR = 4,31 min (procedimiento 2-2);

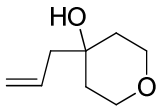
HPLC (procedimiento 2-5): tR = 10,94 min; HPLC (procedimiento 2-6): t= 10,82 min:

Ejemplo 2-12

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

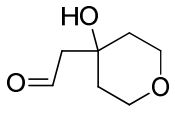



Etapa 1. Preparación de 4-aliltetrahidro-2H-piran-4-ol



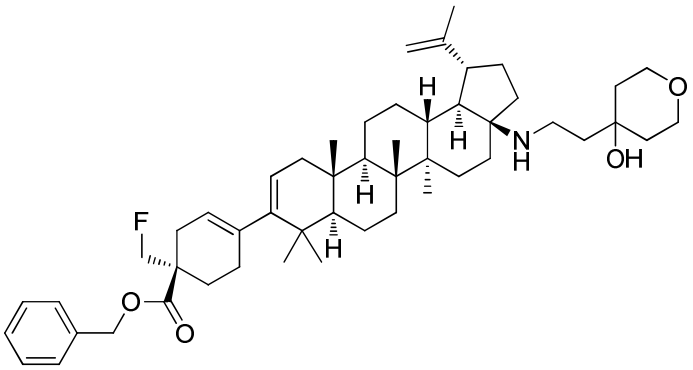
A una solución de bromuro de alilmagnesio (20,98 ml, 20,98 mmol) en THF (40 ml) a 0 ºC se añadió mediante una cánula una solución de dihidro-2H-piran-4 (3H)-ona (700 mg, 6,99 mmol) en THF (10 ml). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua-hielo y se inactivó mediante la adición de solución saturada de NH4Cl (20 ml). La mezcla se transfirió a un embudo de separación y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo después con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (20 % → 60 % de acetato de etilo en hexanos; columna de 80 g) para dar 4-aliltetrahidro-2H-piran-4-ol (818 mg, 5,75 mmol, 82 % de rendimiento) como un aceite incoloro: RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  5,90 (ddt, J=17,2, 9,9, 7,5 Hz, 1H), 5,28 - 5,14 (m, 2H), 3,85 - 3,74 (m, 4H), 2,28 (d, J=7,5 Hz, 2H), 1,80 - 1,68 (m, 2H), 1,51 (dq, J=14,0, 2,5 Hz, 3H).

Etapa 2. Preparación de 2-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)acetaldehído



A una solución de 4-aliltetrahidro-2H-piran-4-ol (150 mg, 1,055 mmol) en dioxano (12 ml) y agua (3 ml) a 0 ºC se añadió 2,6-lutidina (0,246 ml, 2,110 mmol), tetróxido de osmio (0,265 ml, 0,021 mmol) y peryodato de sodio (903 mg, 4,22 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta la temperatura ambiente a medida que el baño agua con hielo se fundía en agitación durante 14 horas. La mezcla se transfirió a un embudo de separación que contenía agua (10 ml) y solución de NaHCO3 acuoso saturado (10 ml). La capa acuosa se extrajo después con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (3 % → 6 % de metanol en CH2Cl2; columna de 40 g) para dar 2-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)acetaldehído (67 mg, 0,465 mmol, 44 % de rendimiento) como un aceite incoloro: RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 9,89 (t, J=1,3 Hz, 1H), 3,90 - 3,80 (m, 2H), 3,78 - 3,69 (m, 2H), 3,50 (s, 1H), 2,70 (d, J=1,3 Hz, 2H), 1,75 - 1,66 (m, 4H).

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




A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (40 mg, 0,061 mmol) y 2-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)acetaldehído (13,19 mg. 0,091 mmol) en DCE (0,5 ml) se añadió isopropóxido de titanio (IV) (0,027 ml, 0,091 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (25,8 mg, 0,122 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se transfirió a un embudo de separación que contiene solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (10 % de 9:1 de acetona:metanol / 90 % de hexanos → 40 % 9:1 de acetona:metanol/60 % de hexanos, columna de 24 g, * 220 nm) para proporcionar 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S-bencilo) (33,2 mg, 0,042 mmol, 69 % de rendimiento) como una espuma incolora: RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) 7,43 - 7,32 (m, 5H), 5,36 - 5,31 (m, 1H), 5,23 - 5,16 (m, 2H), 5,14 (dd, J=6,0, 1,8 Hz, 1H), 4,75 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,64 - 4,57 (m, 2H), 4,53 - 4,45 (m, 1H), 3,94 - 3,82 (m, 2H), 3,80 - 3,70 (m, 2H), 2,86 - 2,69 (m, 2H), 2,67 - 2,51 (m, 2H), 2,19 - 0,86 (m, 33H), 1,70 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,86 (s, 3H); CL/EM m/e 784,6 [(M+H)+, calc. para C51H75FNO4 784,6], tR = 4,69 min (procedimiento 2-2).

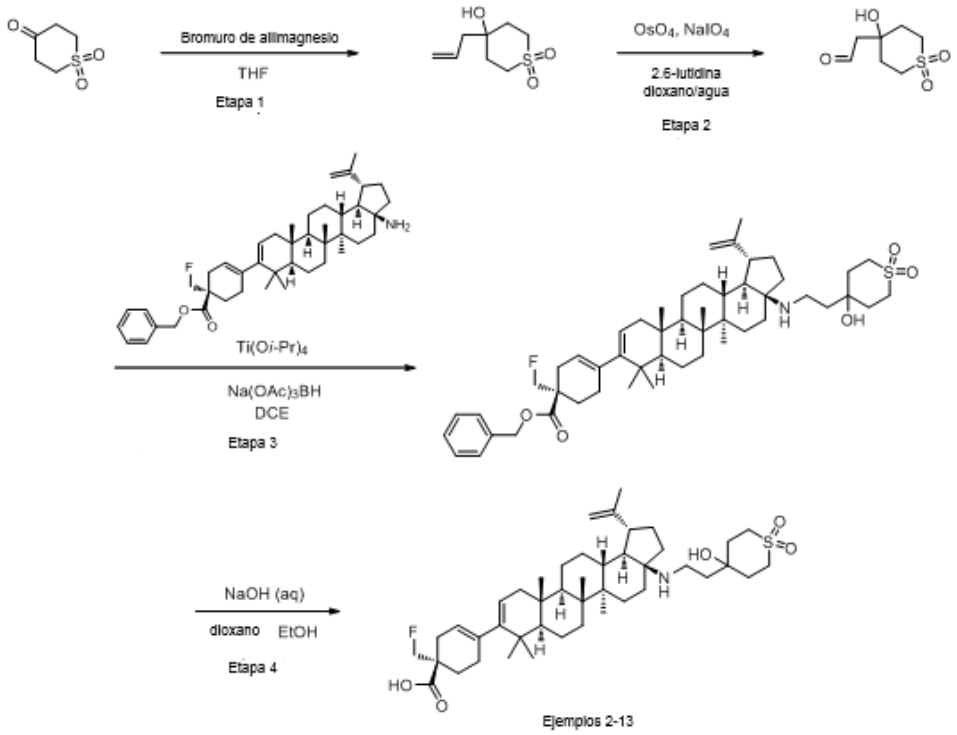
Etapa 4. Una solución de ácido ((S)-1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (56 mg, 0,071 mmol) se trató con hidróxido de sodio (2 M acuoso) (0,179 ml, 0,357 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (procedimiento 2-1). El disolvente orgánico se evaporó en el evaporador rotatorio y la mezcla acuosa se liofilizó para dar ácido ((S)-1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-

octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico TFA (37,1 mg, 64 % de rendimiento) como un sólido amorfo blanco:

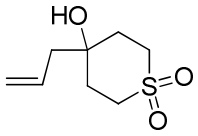
RMN de $^1$H (500MHz, ácido acético-$d_4$) □ = 5,39 (a, 1H), 5,28 (d, 5,21 (m, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,65 - 4,57 (m, 1H), 4,55 - 4,46 (m, 1H), 3,97 - 3,79 (m, 4H), 3,46 - 3,31 (m, 2H), 2,92 - 2,83 (m, 1H), 2,61 (d, J=16,8 Hz, 1H), 2,34 - 1,09 (m, 33H), 1,75 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,96 (s, 3H); CL/EM (ESI) m/e 694,6 [(M+H)+, calcd. para C44H69FNO4 694,5], tR = 4,27 min (procedimiento 2-2); HPLC (procedimiento 2-1): tR = 18,95 min; HPLC (procedimiento 2-2): t= 20,14 min:

Ejemplo 2-13

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



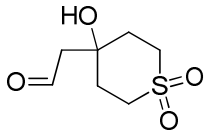

Etapa 1. Preparación de 1,1-dióxido de 4-alil-4-hidroxitetrahidro-2H-tiopirano



A una solución de bromuro de alilmagnesio (20,98 ml, 10,83 mmol) en THF (15 ml) a 0 ºC se añadió mediante una cánula una solución de 1,1-dióxido de dihidro-2H-tiopiran-4(3H)-ona (1,07 g, 7,2 mmol) en THF (10 ml) (disuelta mediante calentamiento en un baño de aceite a 70 ºC). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30

minutos. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua-hielo y se inactivó mediante la adición de solución saturada de NH4Cl (50 ml). La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml). La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron para proporcionar 1,1-dióxido de 4-alil-4-hidroxitetrahidro-2H-tiopiran (1,42 g, 7,46 mmol, 103 % de rendimiento) como un sólido incoloro. El producto se usó directamente en la siguiente etapa sin posterior purificación: RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 5,85 (ddt, J=17,2, 9,9, 7,6 Hz, 1H), 5,34 - 5,28 (m, 1H), 5,23 (dq, J=17,1, 1,4 Hz, 1H), 3,43 (td, J=13,6, 3,8 Hz, 2H), 2,92 - 2,84 (m, 2H), 2,32 (d, J=7,5 Hz, 2H), 2,23 (td, J=13,8, 3,3 Hz, 2H), 2,05 - 1,97 (m, 2H).

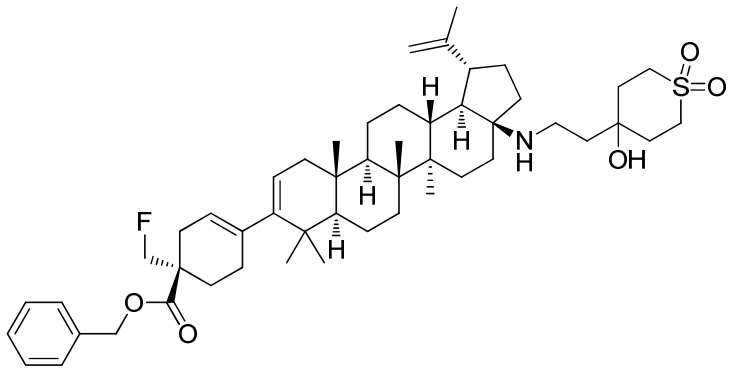
Etapa 2. Preparación de 2-(4-hidroxi-1,1-dióxidoetrahidro-2H-tiopiran-4-il)acetaldehído




A una solución de 1,1-dióxido de 4-alil-4-hidroxitetrahidro-2H-tiopiran (1,52 g, 7,99 mmol) en dioxano (80 ml) y agua (20 ml) a 0 ºC se añadió 2,6-lutidina (1,861 ml, 15,98 mmol), tetróxido de osmio (4 % en agua) (1,254 ml, 0,160 mmol) y peryodato de sodio (6,84 g, 32,0 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta la temperatura ambiente a medida que el baño

agua con hielo se fundía en agitación durante 14 horas. La mezcla se transfirió a un embudo de separación que contenía una solución de HCl 1 N (50 ml). La capa acuosa se extrajo después con acetato de etilo (12 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de HCl 1 N (10 ml), una solución saturada de NaHCO3 acuosa (10 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (3 % → 10 % de metanol en CH2Cl2; columna de 80 g) para dar 2-(4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)acetaldehído (821 mg, 4,27 mmol, 54 % de rendimiento) como un aceite incoloro: RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 9,86 (s, 1H), 3,54 - 3,43 (m, 3H), 2,91 - 2,83 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,28 - 2,14 (m, 4H).

Etapa 3. Preparación de (S)-1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hIdroxI-1,1-dioxidotetrahIdro-2H-thiopIran-4-Il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo



A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (632 mg, 0,963 mmol) y 2-(4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)acetaldehído (296 mg, 1,542 mmol) en DCE (7,5 ml) se añadió isopropóxido de titanio (IV) (0,452 ml, 1,542 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (408 mg, 1,927 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se transfirió a un embudo de separación que contiene solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (25 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (4 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (10 % de 9:1 de acetona:metanol / 90 % de hexanos → 40 % 9:1 de acetona:metanol/60 % de hexanos, columna de 80 g, * 220 nm) para proporcionar 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S-bencilo) (591 mg, 0,710 mmol, 74 % de rendimiento) como una espuma incolora: RMN de $^{1}$H (500MHz, CLOROFORMO-d) □ 7,40 - 7,32 (m, 5H), 5,34 (a, s, 1H), 5,23 - 5,16 (m, 2H), 5,14 (dd, J=6,2, 1,8 Hz, 1H), 4,75 (d, J=1,5 Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,61 - 4,55 (m, 1H), 4,53 - 4,46 (m, 1H), 3,58 - 3,46 (m, 2H), 2,91 - 2,81 (m, 3H), 2,78 - 2,70 (m, 1H), 2,62 (d, J=16,6 Hz, 1H), 2,53 (td,

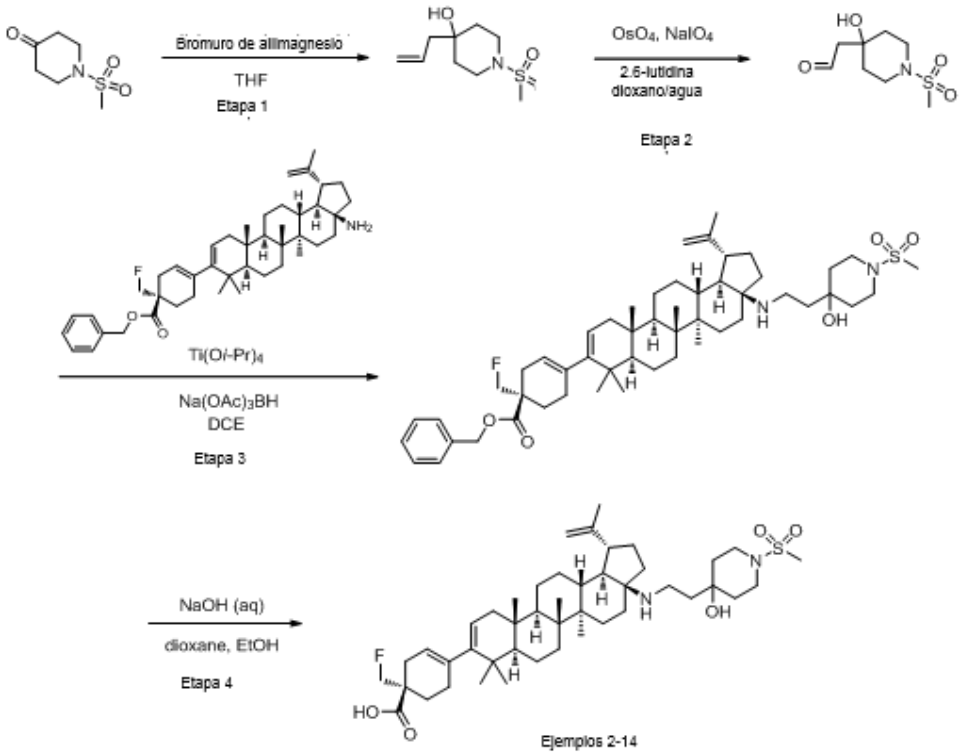
J=10,8, 5,6 Hz, 1H), 2,17 - 1,06 (m, 33H), 1,70 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,87 (s, 3H); CLE/EM m/e 832,6 [(M+H)+, calc. para C51H75FNO5S 832,5], tR = 4,64 min (procedimiento 2-2)

Etapa 4. Una solución de ácido ((S)-1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (500 mg, 0,601 mmol) se trató con hidróxido de sodio (2 M acuoso) (1,502 ml, 3,00 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y HCl 6N (0,20 ml, 2 aq.) se añadió para neutralizar parcialmente la mezcla de reacción. La mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (procedimiento 2-1). El disolvente orgánico se evaporó en el evaporador rotatorio y la mezcla acuosa se liofilizó para dar ácido ((S)-1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico TFA (435 mg, 84 % de rendimiento) como un sólido amorfo blanco: RMN de $^1$H (500MHz, ácido acético-$d_4$) □ = 5,39 (a, s, 1H), 5,24 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,65 - 4,56 (m, 1H), 4,55 - 4,47 (m, 1H), 3,59 (dd, J=8,2, 3,33 (m, 4H), 3,10

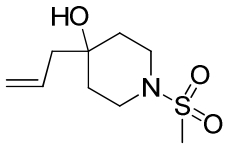
- 2,97 (m, 2H), 2,88 - 2,78 (m, 1H), 2,61 (d, J=16,6 Hz, 1H), 2,42 - 1,12 (m, 33H), 1,75 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); CL/EM (ESI) m/e 742,6 [(M+H)+, calcd. para C44H69FNO5S 742,5], tR = 4,19 min (procedimiento 2-2); tR = 18,71 min; HPLC (procedimiento 2-2): t= 19,66 min:

Ejemplo 2-14

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



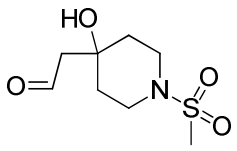

Etapa 1. Preparación de 4-alil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-ol



A una solución de bromuro de alilmagnesio (,08 ml, 5,08 mmol) en THF (15 ml) a 0 ºC se añadió mediante una cánula una solución de 1-(metilsulfonil)piperidin-4-ona (300 mg, 1,693 mmol) en THF (5 ml). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua-hielo

y se inactivó mediante la adición de solución saturada de NH4Cl (20 ml). La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron para proporcionar 4-alil-1- (metilsulfonil)piperidin-4-ol (423 mg, 1,929 mmol, 114 % de rendimiento (impuro)) como un sólido incoloro, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de 1H (500MHz, CLOROFORMO-d) □ 5,87 (ddt, J=17,2, 10,0, 7,6 Hz, 1H), 5,28 - 5,24 (m, 1H), 5,23 - 5,17 (m, 1H), 3,61 (dt, J=11,4, 2,4 Hz, 2H), 3,05 (td, J=11,9, 3,0 Hz, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,27 (d, J=7,5 Hz, 2H), 1,80 - 1,71 (m, 2H), 1,70 - 1,61 (m, 2H).

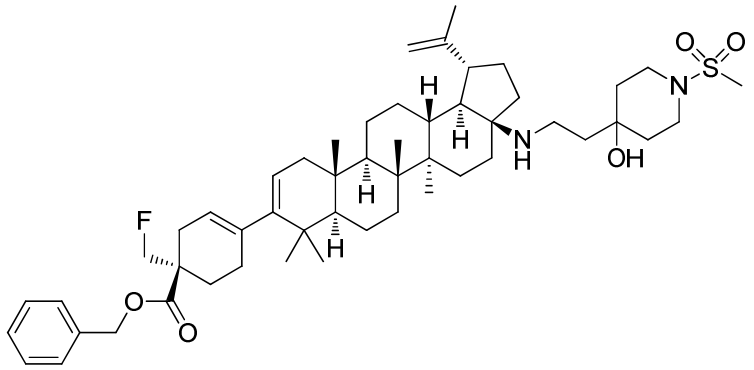
Etapa 2. Preparación de 2-(4-hidroxi-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)acetaldehído




A una solución de 4-alil-1-(metilsulfonil)piperidin-4-ol (210 mg, 0,958 mmol) en dioxano (12 ml) y agua (3 ml) a 0 ºC se añadió 2,6-lutidina (0,223 ml, 1,915 mmol), tetróxido de osmio (4 % en agua) (0,150 ml, 0,019 mmol) y peryodato de sodio (819 mg, 3,83 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta la temperatura ambiente a medida que el baño agua con hielo se fundía en agitación durante 14 horas. La mezcla se transfirió a un embudo

de separación que contenía agua (10 ml) y solución de NaHCO3 acuoso saturado (10 ml). La capa acuosa se extrajo después con acetato de etilo (5 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (3 % → 8 % de metanol en CH2Cl2; columna de 40 g) para dar 2-(4-hidroxi-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)acetaldehído (101 mg, 0,456 mmol, 48 % de rendimiento) como un aceite incoloro: RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 9,87 (s, 1H), 3,64 - 3,55 (m, 2H), 3,15 - 3,05 (m, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,73 (d, J=0,8 Hz, 2H), 1,93 - 1,85 (m, 2H), 1,73 (dd, J=12,8, 4,5 Hz, 2H).

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



A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (50 mg, 0,076 mmol) y 2-(4-hidroxi-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)acetaldehído (25,3 mg. 0,114 mmol) en DCE (0,6 ml) se añadió isopropóxido de titanio (IV) (0,034 ml, 0,114 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (32,3 mg, 0,152 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se transfirió a un embudo de separación que contiene solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (10 % de 9:1 de acetona:metanol / 90 % de hexanos → 30 % 9:1 de acetona:metanol/70 % de hexanos, columna de 24 g, 220 nm) para proporcionar 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hidroxi-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (49 mg, 0,057 mmol, 75 % de rendimiento) como una espuma incolora: RMN de $^{1}$H (500MHz, CLOROFORMO-d) □ 7,41 - 7,31 (m, 5H), 5,33 (a, s, 1H), 5,22 - 5,16 (m, 2H), 5,13 (dd, J=6,2, 1,8 Hz, 1H), 4,75 (d, J=1,5 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,61 - 4,55 (m, 1H), 4,49 (td, J=8,9, 5,5 Hz, 1H), 3,67 - 3,58 (m, 2H), 3,16 - 3,05 (m, 2H), 2,86 - 2,79 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,77 - 2,69 (m, 1H), 2,62 (d, J=16,8 Hz, 1H),

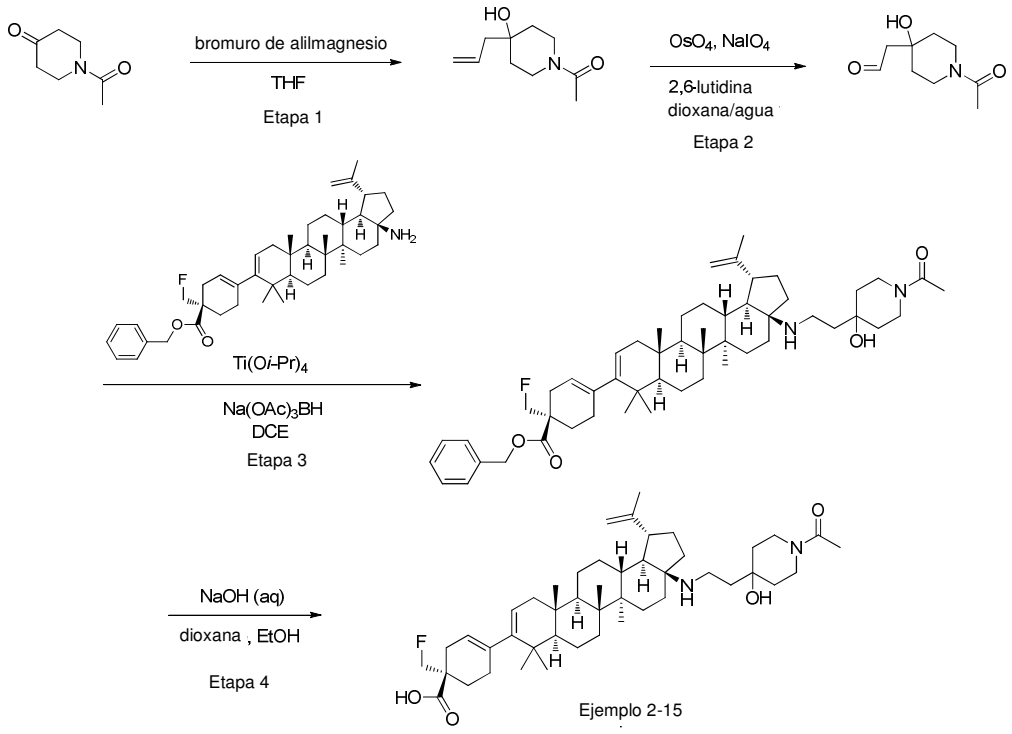
2,55 (td, J=10,9, 5,6 Hz, 1H), 2,18 - 0,86 (m, 33H), 1,70 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,86 (s, 3H); CL/EM m/e 861,6 [(M+H)+, calc. para C52H78FN2O5S 861,6], tR = 4,63 min (procedimiento 2-2).

Etapa 4. Una solución de ácido 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hidroxi-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-iclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S-bencilo) (48 mg, 0,056 mmol) en 0,7-4-dioxano (1 ml) y EtOH (0,35 ml) se trató con hidróxido de sodio (2 M acuoso) (0,139 ml, 0,279 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (procedimiento 2-1). El disolvente orgánico se evaporó en el evaporador rotatorio y la mezcla acuosa se liofilizó para dar ácido (S)-1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hidroxi-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il-etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico TFA (38,6 mg, 77 % de rendimiento) como un sólido amorfo blanco: RMN de $^1$H (500MHz, ácido acético-$d_4$) □ = 5,39 (a, s, 1H), 5,25 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,66 - 4,57 (m, 1H), 4,55 - 4,47 (m, 1H), 3,65 (dd, J=8,2, 3,50 (m, 2H), 3,47 - 3,34 (m, 2H), 3,25 - 3,12 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,87 - 2,79 (m, 1H), 2,61 (d, J=17,5 Hz, 1H), 2,33 - 1,09 (m, 33H), 1,75 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); CL/EM (ESI) m/e 771,6 [(M+H)+, calcd.

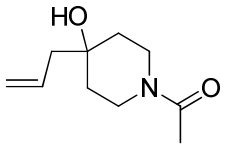
para C45H72FN2O5S 771,5], tR = 4,43 min (procedimiento 2-2); HPLC (procedimiento 2-1): tR = 18,97 min; HPLC (procedimiento 2-2): t= 20,11 min:

Ejemplo 2-15

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

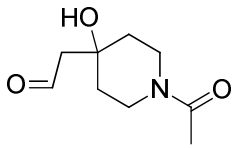



Etapa 1. Preparación de 1-(4-alil-4-hidroxipiridin-1-il)etanona



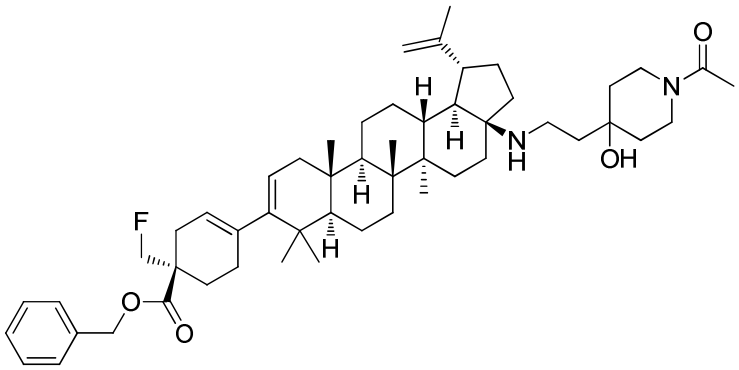
A una solución de 1-acetilpiperidin-4-ona (1,00 g, 7,08 mmol) en THF (50 ml) a -10 ºC (baño de acetona / hielo) se añadió bromuro de alilmagnesio (1 M en éter dietílico) (7,44 ml, 7,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 30 minutos. La reacción se inactivó mediante la adición de solución de NH4Cl saturado (50 ml). La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron para proporcionar 1-(4-alil-4-hidroxipiperidin-1-il)etanona (836 mg, 4,56 mmol, 64 % de rendimiento) como un aceite marrón. El producto se usó directamente en la siguiente etapa sin posterior purificación. RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 5,88 (ddt, J=17,2, 10,1, 7,6 Hz, 1H), 5,28 - 5,22 (m, 1H), 5,19 (ddt, J=17,1, 2,1, 1,2 Hz, 1H), 4,41 - 4,33 (m, 1H), 3,65 - 3,56 (m, 1H), 3,52 - 3,43 (m, 1H), 3,04 (ddd, J=13,4, 9,3, 6,1 Hz, 1H), 2,26 (d, J=7,8 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,63 - 1,55 (m, 4H).

Etapa 2. Preparación de 2-(1-acetil-4-hidroxipiperidin-4-il)acetaldehído



A una solución de 1-(4-alil-4-hidroxipiperidin-1-il)etanona (280 mg, 1,528 mmol) en dioxano (12 ml) y agua (3 ml) a 0 ºC se añadió 2,6-lutidina (0,356 ml, 3,06 mmol), tetróxido de osmio (2,5 % en t-BuOH) (0,384 ml, 0,031 mmol) y peryodato de sodio (1.307 mg, 6,11 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla se transfirió a un embudo de separación que contenía agua (10 ml) y solución de NaHCO3 acuoso saturado (10 ml). La capa acuosa se extrajo con metanol al 5 % en cloroformo (8 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (4 % → 10 % de metanol en CH2Cl2; columna de 24 g) para dar 2-(1-acetil-4-hidroxipiperidin-4-il)acetaldehído (48,6 mg, 0,262 mmol, 17 % de rendimiento) como un aceite incoloro: La RMN de $^{1}$H mostró que el producto no era totalmente puro. El producto se usó directamente en la etapa siguiente. RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 9,88 (t, J=1,0 Hz, 1H), 4,41 - 4,33 (m, 1H), 3,61 - 3,56 (m, 1H), 3,56 - 3,45 (m, 3H), 3,12 - 3,00 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,87 - 1,76 (m, 2H), 1,54 (tdd, J=12,8, 8,0, 4,9 Hz, 2H).

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



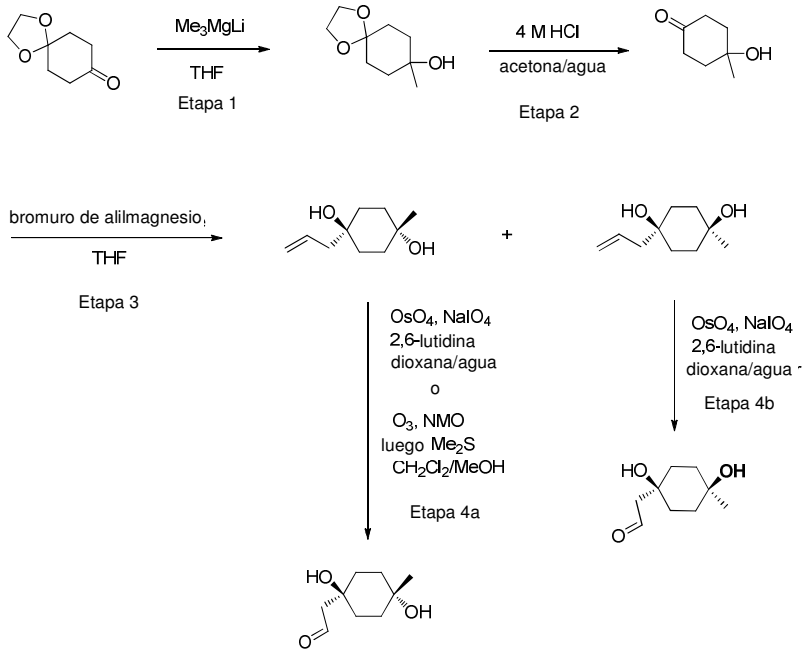
A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (50 mg, 0,076 mmol) y 2-(1-acetil-4-hidroxipiperidin-4-il)acetaldehído (42,4 mg. 0,229 mmol) en DCE (0,6 ml) se añadió isopropóxido de titanio (IV) (0,067 ml, 0,229 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (48,5 mg, 0,229 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se transfirió a un embudo de separación que contiene solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (10 % de 9:1 de acetona:metanol / 90 % de hexanos → 40 % 9:1 de acetona:metanol/60 % de hexanos, columna de 24 g, 220 nm) para proporcionar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1-acetil-4-hidroxipiperidin-4-il)etil)amino)-5a, 5b, 8,8,11a-pentametil-1 - (prop-1-en-2-

il),3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro 1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) -1- (fluorometil) ciclohex-3-enocarboxilato de (S-bencilo) (46 mg, 0,056 mmol, 73 % de rendimiento) como una espuma incolora: RMN de $^1$H (500MHz, CLOROFORMO-d) □ 7,40 - 7,31 (m, 5H), 5,33 (a, s, 1H), 5,22 - 5,16 (m, 2H), 5,15 - 5,10 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,62 (d, J=1,2 Hz, 1H), 4,60 - 4,55 (m, 1H), 4,52 - 4,46 (m, 1H), 4,38 (d, J=13,1 Hz, 1H), 3,64 - 3,49 (m, 2H), 3,15 - 3,05 (m, 1H), 2,87 - 2,70 (m, 2H), 2,64 - 2,52 (m, 2H), 2,19 - 0,87 (m, 33H), 2,11 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,86 (s, 3H);CL/EM m/e 825,6 [(M+H)+, calc. para C53H78FN2O4 825,6], tR = 4,74 min (procedimiento 2-3).

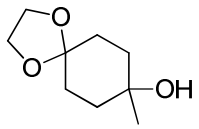
Etapa 4. Una solución de 4-(fluorometil)1-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1-acetil-4-hidroxipiperidin-4-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (45 mg, 0,055 mmol) en 0,7-4-dioxano (1 ml) y EtOH (0,35 ml) se trató con hidróxido de sodio (2 M acuoso) (0,136 ml, 0,273 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 ºC durante 2 horas, después a 65 ºC durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (procedimiento 2-1). El disolvente orgánico se evaporó en el evaporador rotatorio y la mezcla acuosa se liofilizó para dar ácido (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1-acetil-4-hidroxipiperidin-4-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-

ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico TFA (34 mg, 73 % de rendimiento) como un sólido amorfo blanco: RMN de $^1$H (500MHz, ácido acético-$d_4$) □ = 5,39 (a, S., 1H), 5.25 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.83 (a, s,1H), 4,73 (s, 1H), 4,64 - 4,57 (m, 1H), 4,55 - 4,47 (m, 1H), 4,43 - 4,28 (m, 1H), 3,78 - 3,67 (m, 1H), 3,66 - 3,52 (m, 1H), 3,47 - 3,35 (m, 2H), 3,26 - 3,10 (m, 1H), 2,92 - 2,77 (m, 1H), 2,61 (d, J=17,2 Hz, 1H), 2,39 - 1,10 (m, 33H), 2,18 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); CL/EM (ESI) m/e 735,6 [(M+H)+, calcd. para C46H76FN2O4 739,6], tR = 4,27 min (procedimiento 2-2); HPLC (procedimiento 2-1): tR = 18,86 min; HPLC (procedimiento 2-2): t= 19,90 min:

Preparación de 2-((trans)-1,4-dihidroxi-4-metilciclohexil)acetaldehído y 2 -((cis) -1,4-dihidroxi-4-metilciclohexil) acetaldehído

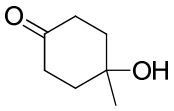


Etapa 1. Preparación de 8-metil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol




A THF (100 ml) en un matraz de fondo redondo a -78 ºC en atmósfera de N2 se añadió metil-litio (48,0 ml, 77 mmol) y bromuro de metilmagnesio (12,81 ml, 38,4 mmol) mediante una jeringa. Después de agitar a -78 ºC durante 1 hora, se añadió 1,4-dioxaespiro [4.5] decan-8-ona (5,00 g, 32,0 mmol) en THF (50 ml) mediante una cánula. Se agitó la mezcla de reacción a -78 °C durante 1,5 h. La reacción se inactivó mediante la adición de solución de NH4Cl acuoso saturado (100 ml). La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación que contenía agua (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron para proporcionar 8-metil-1,4-dioxaespiro [4.5] decan-8-ol (5,47 g, 99 % de rendimiento). El producto se usó en la siguiente etapa sin posterior purificación. RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 4,03 - 3,91 (m, 4H), 1,97 - 1,84 (m, 2H), 1,79 - 1,56 (m, 6H), 1,28 (s, 3H), 1,17 (s, 1H); RMN de 13C (100MHz, CLOROFORMO-d) □ 108,27, 68,52, 63,87, 63,81, 36,33, 30,47, 29,39.

Etapa 2. Preparación de 4-hidroxi-4-metilciclohexanona



A una solución de 8-metil-1,4-dioxaespiro [4.5] decan-8-ol (5,26 g, 30,5 mmol) en acetona (40 ml) y agua (60 ml) a temperatura ambiente se añadió HCl 4 M (22,91 ml, 92 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 14 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó mediante la adición de carbonato de sodio sólido. La acetona se eliminó en el evaporador rotatorio y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (7 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (70 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 4-hidroxi-4-metil ciclohexanona (3,27 g, 25,5 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido blanco: RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 2,80 - 2,68 (m, 2H), 2,30 - 2,20 (m, 2H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,92 - 1,80 (m, 2H), 1,56 (s, 1H), 1,39 (s, 3H); RMN de 13C (100MHz, CLOROFORMO-d) □ 211,55, 68,14, 38,40, 36,80, 29,51.

Etapa 3. Preparación de (trans)-1-alil-4-metilciclohexano-1,4-diol y (cis)-1-alil-4-(metilciclohexano-1,4-diol



A una solución de 4-hidroxi-4-metilciclohexanona (3,20 g, 24,97 mmol) en THF (200 ml) a 0 ºC (baño de acetona / hielo) se añadió bromuro de

alilmagnesio (1 M en éter dietílico) (62,4 ml, 62,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La reacción se inactivó mediante la adición de solución de NH4Cl saturado (70 ml). La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (30 % → 90 % de acetato de etilo en hexanos; 330 g columna, gradiente de 35 min) para dar (trans) -1-alil-4-metilciclohexano-1,4-diol (1,90 g, 11,16 mmol, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco y (cis) -1-alil-4-metilciclohexano-1,4-diol (2,35 g, 13,80 mmol, 55 % de rendimiento) como un aceite incoloro, que solidificó después del reposo.

(trans)-1-alil-4-(metilciclohexano-1,4-diol:

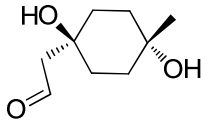
RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 5,92 (ddt, J=17,3, 10,1, 7,5 Hz, 1H), 5,23 - 5,12 (m, 2H), 2,26 (d, J=7,5 Hz, 2H), 1,85 - 1,71 (m, 4H), 1,55 - 1,43 (m, 4H), 1,28 (s, 3H); RMN de $^{13}$C (100MHz, CLOROFORMO-d) □ 133,08, 118,72, 69,66, 68,77, 47,59, 33,87, 32,29, 30,80.

La estructura de (trans) -1-alil-4-metilciclohexano-1,4-diol se confirmó mediante cristalografía de rayos X.

(cis)-1-alil-4-(metilciclohexano-1,4-diol:

RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 5,90 (ddt, J= 17,2, 10,0, 7,5 Hz, 1H), 5,21 - 5,10 (m, 2H), 2,25 (dt, J=7,5, 1,0 Hz, 2H), 1,81 - 1,66 (m, 4H), 1,57 - 1,47 (m, 4H), 1,24 (s, 3H); RMN de 13C (100MHz, CLOROFORMO-d) □ 133,12, 118,59, 70,01, 69,34, 44,54, 35,55, 33,99, 26,76.

Etapa 4a. Preparación de 2-((trans)-1,4-dihidroxi-4-metil ciclohexil)acetaldehído (Procedimiento A)



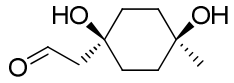

A una solución de (trans)-1-alil-4-metilciclohexano-1,4-diol (0,98 g, 5,76 mmol) en dioxano (40 ml) y agua (10 ml) a 0 ºC se añadió 2,6-lutidina (1,341 ml, 11,51 mmol), tetróxido de osmio (4 % en agua) (0,704 ml, 0,115 mmol) y peryodato de sodio (4,92 g, 23,03 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta la temperatura ambiente a medida que el baño agua con hielo se fundía en agitación durante 14 horas. La mezcla se transfirió a un embudo de separación que contenía HCl 1 N (ac.) (25 ml). La capa acuosa se extrajo después con acetato de etilo (20 x 50 ml). (Fue difícil extraer el producto de la capa acuosa.) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de NaHCO3 saturada (8 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. TLC del lavado de bicarbonato mostró que algunos productos habían entrado en la capa acuosa. Esta capa se concentró. El residuo se suspendió en diclorometano y junto con el residuo del extracto orgánico, se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (70 % de acetato de etilo con 3 % de metanol / 30 % de hexanos → 100 % de acetato de etilo con 3 % de metanol; 120 g de columna) para dar 2 - ((trans) -1,4-dihidroxi-4-metilciclohexil)acetaldehido (0,78 g, 4,53 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido blanco: RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) 9,91 (t, J=1,6 Hz, 1H),

2,65 (d, J=1,8 Hz, 2H), 1,91 - 1,73 (m, 4H), 1,69 - 1,62 (m, 2H), 1,53 - 1,46 (m, 2H), 1,28 (s, 3H).

Etapa 4a. Procedimiento alternativo para la preparación de 2-((trans)-1,4-dihidroxi-4-metil ciclohexil)acetaldehído (Procedimiento B)

Una solución de (trans)-1-alil-4-metilciclohexanol-1,4-diol (1,00 g, 5,87 mmol) se disolvió en CH2Cl2 (50 ml) y MeOH (10 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml. Se añadió N-metilmorfolina-N-óxido (NMO) (0,826 g, 7,05 mmol) y la mezcla se enfrió a -78 ºC [Schwartz, C., Raible, J., Mott, K., Dussault, P. H. Org. Lett. 2006, 8, 3199 – 3201]. H. *Org.* Lett. 2006, 8, 3199 & 3201. Se burbujeó ozono a través de la mezcla de reacción hasta que la solución se saturó con ozono (se convirtió en un color azul) y varios minutos después (tiempo total de 10 minutos). A continuación se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción hasta la desaparición del color azul. Después, se añadió sulfuro de dimetilo (3,29 ml, 44,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 14 horas. La mezcla se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (50 % de acetato de etilo con 1 % de metanol / 50 % de hexanos → 95 % de acetato de etilo con 1 % de metanol / 5 % de hexanos; 80 g de columna) para dar 2-((trans)-1,4-dihidroxi-4-metilciclohexil)acetaldehído (937 mg, 5,44 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido blanco: RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 9,90 (s, 1H), 2,65 (s, 2H), 1,89 - 1,74 (m, 4H), 1,69 - 1,62 (m, 2H), 1,52 - 1,46 (m, 2H), 1,28 (s, 3H); RMN de 13C (100MHz, CLOROFORMO-d) □ 203,02, 69,65, 68,45, 55,15, 33,34, 32,46, 30,90.

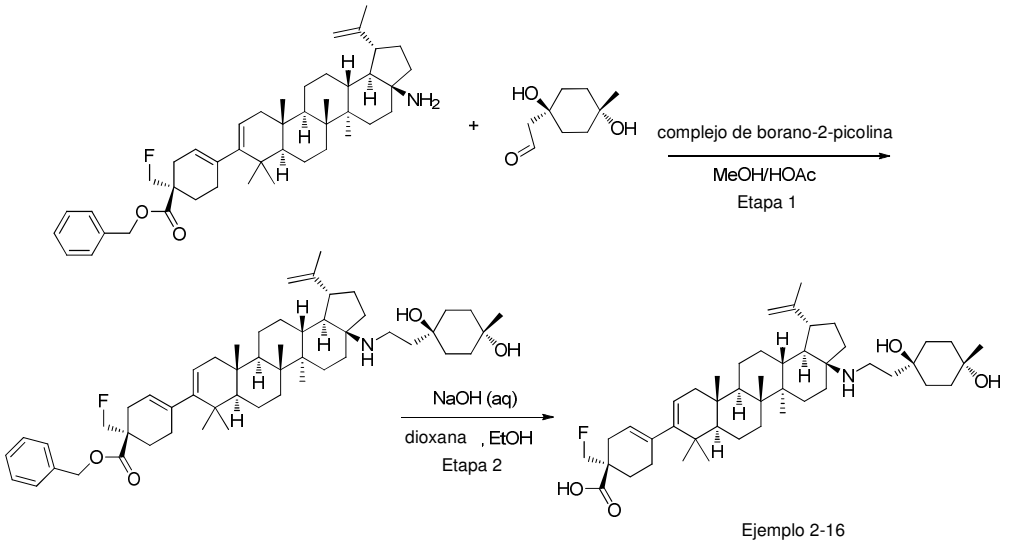
Etapa 4b. Preparación de 2-((cis)-1,4-dihidroxi-4-metil ciclohexil)acetaldehído




A una solución de (cis)-1-alil-4-metilciclohexano-1,4-diol (185 mg, 1,087 mmol) en dioxano (8 ml) y agua (2 ml) a 0 ºC se añadió 2,6-lutidina (0,253 ml, 2,173 mmol), tetróxido de osmio (4 % en agua) (0,133 ml, 0,022 mmol) y peryodato de sodio (930 mg, 4,35 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta la temperatura ambiente a medida que el baño agua con hielo se fundía en agitación durante 14 horas. La mezcla se transfirió a un embudo de separación que contenía HCl 1N (ac.) (15 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml). Después de la primera extracción, la capa acuosa se saturó con cloruro de sodio y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (17 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de NaHCO3 saturada acuosa (2 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (8 % → 12 % de metanol en CH2Cl2; columna de 40 g) para dar 2-((cis)-1,4-dihidroxi-4-metilciclohexil)acetaldehído (146 mg, 0,848 mmol, 78 % de rendimiento) como un aceite incoloro: RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) 9,91 (t, J=1,8 Hz, 1H), 2,65 (d, J=2,0 Hz, 2H), 1,91 - 1,76 (m, 4H), 1,63 - 1,46 (m, 4H), 1,28 (s, 3H).

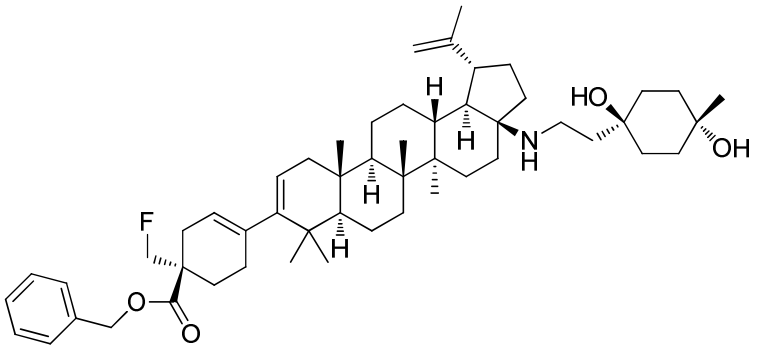
Ejemplo 2-16

Preparación de ácido (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((trans)-1,4-dihidroxi-4-metilciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico




Ejemplo 2-16

Etapa 1. Preparación de 4-((1R, 3aS, 5aR, 5BR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-3a-((2-((trans)-1,4-dihidroxi-4-metilciclohexil)etil)amino-5a, 5b, 8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a, 4,5,5a, 5b, 6, 7,7a, 8,11,11a, 11b, 12,13,13a, 13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo




A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (1,00 g, 1,524 mmol) y 2-((trans)-1,4-dihidroxi-4-metilciclohexil)acetaldehído (0,420 g. 2,439 mmol) en DCE (0,5 ml) se disolvieron en MeOH (12,5 ml) y ácido acético (2,5 ml). Se añadió complejo de borano-2-picolina (0,261 g, 2,439 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadieron ((trans) -1,4-dihidroxi-4-metilciclohexilo) acetaldehído adicional (0,131 g, 0,762 mmol, 0,5 eq) y complejo de borano-2-picolina (0,082 g, 0,762 mmol, 0,5 eq) a la mezcla de reacción y se continuó agitando durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de agua (5 ml) y carbonato de sodio sólido. La mezcla se transfirió a un embudo de separación que contiene solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). La capa acuosa se extrajo después con acetato de etilo (7 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (20 % de acetato de etilo con 5 % de

metanol / 80 % de hexanos → 90 % de acetato de etilo con 5 % de metanol / 10 % de hexanos; columna de 120 g, gradiente de 25 min) para proporcionar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((trans)-1,4-dihidroxi-4-metilciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (856 mg, 1,054 mmol, 69 % de rendimiento) como una espuma incolora: RMN de $^{1}$H (500MHz, CLOROFORMO-d) □ 7,40 - 7,31 (m, 5H), 5,33 (a, s, 1H), 5,23 - 5,16 (m, 2H), 5,13 (dd, J=6,2, 1,8 Hz, 1H), 4,74 (d, J=1,5 Hz, 1H), 4,62 - 4,56 (m, 2H), 4,53 - 4,46 (m, 1H), 2,85 - 2,78 (m, 1H), 2,77 - 2,70 (m, 1H), 2,66 - 2,55 (m, 2H), 2,18 - 1,02 (m, 37H), 1,69 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,86 (s, 3H); CLE/EM m/e 812,7 [(M+H)+, calc. para C53H79FNO4 812,6], tR = 4,89 min (procedimiento 2-3).

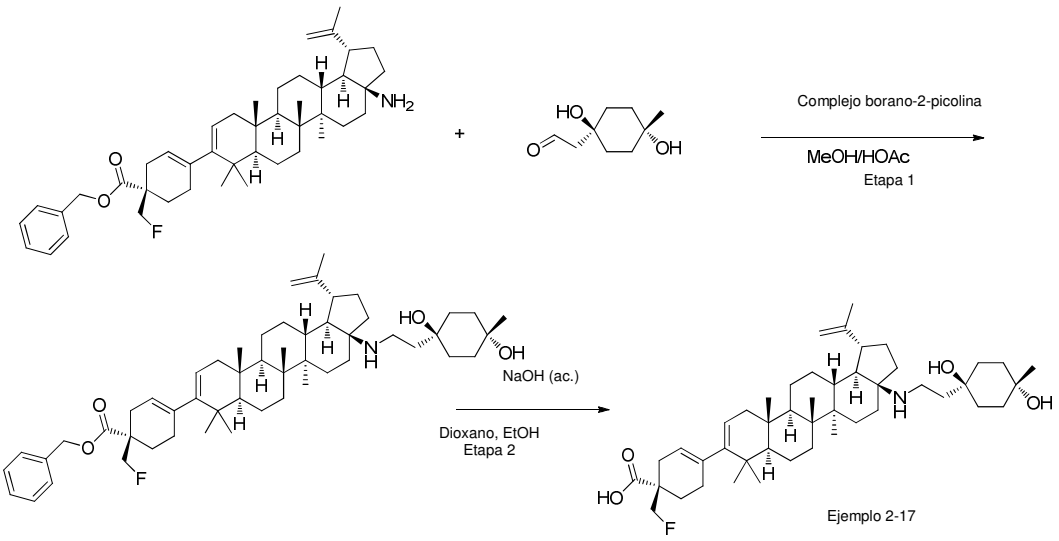
Etapa 2. Una solución de 4-(fluorometil)-1,4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((trans)-1,4-dihidroxi-4-metilciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (401 mg, 0,494 mmol) en 7,5-4-dioxano (1 ml) y EtOH (2,5 ml) se trató con hidróxido de sodio (2 M acuoso) (1,234 ml, 2,469 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con metanol (4 ml) (para disolver el precipitado), se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (procedimiento 2-4) El disolvente orgánico se evaporó en el evaporador rotatorio y la mezcla

acuosa se liofilizó para dar ácido (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((trans)-1,4-dihidroxi-4-metilciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico TFA (267 mg, 0,316 mmol, 64 % de rendimiento) como un sólido amorfo blanco: RMN de $^1$H (500MHz, ácido acético-$d_4$) □ = 5,39 (a, s, 1H), 5,27 (d, 5,22 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,66 - 4,57 (m, 1H), 4,55 - 4,44 (m, 1H), 3,42 - 3,35 (m, 2H), 2,81 - 2,99 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,89 - 2,81 (m, 1H), 2,61 (d, J=16,9 Hz, 1H), 2,31 - 1,34 (m, 35H), 1,75 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,15 - 1,11 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); CL/EM (ESI) m/e 722,6 [(M+H)+, calcd. para C46H73FNO4 722,6], tR = 4,36 min (procedimiento 2-2); HPLC (procedimiento 2-1):

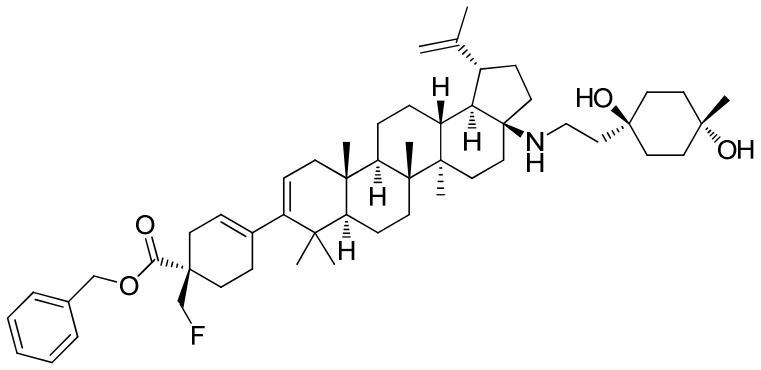
tR = 19,03 min; HPLC (procedimiento 2-2): t= 20,26 min:

Ejemplo 2-17

Preparación de ácido (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((trans)-1,4-dihidroxi-4-metilciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico




Etapa 1. Preparación de 4-((1R, 3aS, 5aR, 5BR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-3a-((2-((trans)-1,4-dihidroxi-4-metilciclohexil)etil)amino-5a, 5b, 8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a, 4,5,5a, 5b, 6, 7,7a, 8,11,11a, 11b, 12,13,13a, 13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo



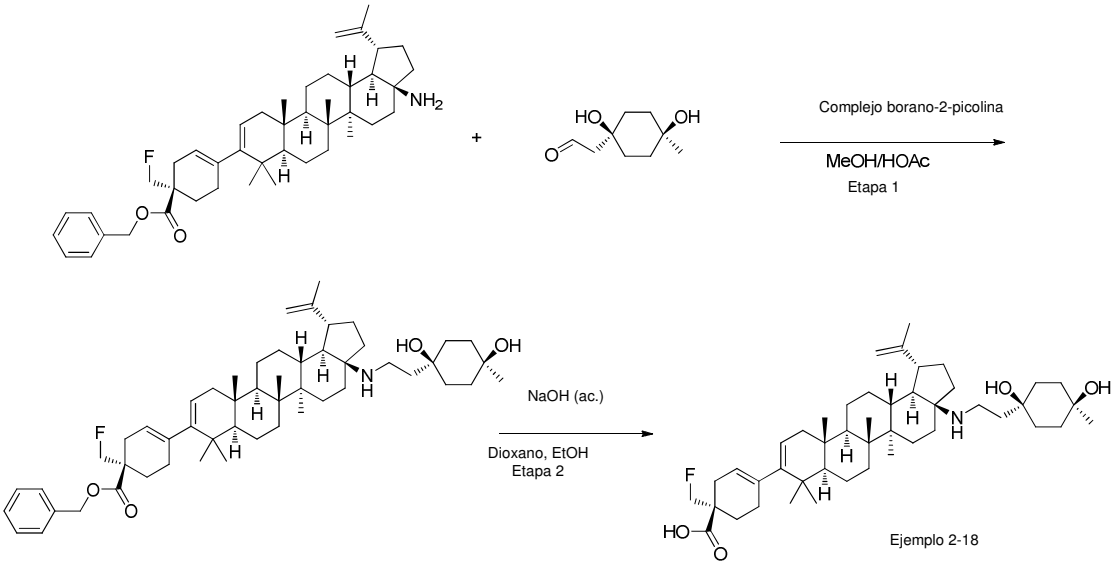
A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-bencilo (120 mg, 0,183 mmol) y 2-((trans)-1,4-dihidroxi-4-metilciclohexil)acetaldehído (56,7 mg. 0,329 mmol) en DCE (0,5 ml) se disolvieron en MeOH (1,5 ml) y ácido acético (0,3 ml). Se añadió complejo de borano-2-picolina (35,2 mg, 0,329 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se transfirió a un embudo de separación que contenía solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y solución de carbonato de sodio acuoso saturado (2 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (4 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (20 % de acetato de etilo con 5 % de metanol / 80 % de hexanos → 90 % de acetato de etilo con 5 % de metanol / 10 % de hexanos; columna de 80 g, gradiente de 20 min) para proporcionar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((trans)-1,4-dihidroxi-4-metilciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-bencilo (96,7 mg, 0,119 mmol, 65 % de rendimiento) como una espuma incolora: RMN de $^{1}$H (500MHz, CLOROFORMO-d) □ 7,39 - 7,31 (m, 5H), 5,33 (a, s, 1H), 5,22 - 5,15 (m, 2H), 5,11 (dd, J=6,1, 1,5 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,62 - 4,55 (m, 2H), 4,52 - 4,45 (m, 1H), 2,83 - 2,69 (m, 2H), 2,65 - 2,53 (m, 2H), 2,21 - 0,87 (m, 37H), 1,69 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,86 (s, 3H); CL/EM m/e 860,6 [(M+H)+, calc. para C53H79FNO4 812,6], tR = 4,58 min (procedimiento 2-3).

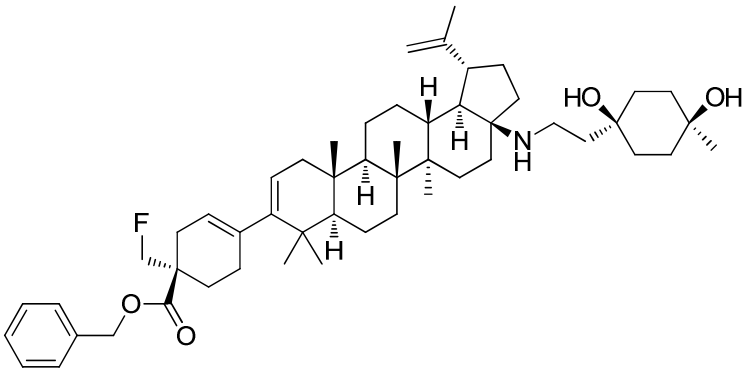
Etapa 2. Una solución de 4-(fluorometil)-1,4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((trans)-1,4-dihidroxi-4-metilciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-bencilo (95 mg, 0,117 mmol) en 1,5-4-dioxano (1 ml) y MeOH (0,5 ml) se trató con hidróxido de sodio (2 M acuoso) (0,292 ml, 0,585 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 4 horas. La reacción se completó. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (procedimiento 2-4). El disolvente orgánico se evaporó en el evaporador rotatorio y la mezcla acuosa se liofilizó para dar ácido (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((trans)-1,4-dihidroxi-4-metilciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico TFA (40,8 mg, 0,049 mmol, 42 % de rendimiento) como un sólido amorfo blanco: RMN de $^1$H (500MHz, ácido acético-$d_4$) □ = 5,39 (a, s, 1H), 5,25 (d, 5,22 (m, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,66 - 4,57 (m, 1H), 4,55 - 4,47 (m, 1H), 3,43 - 3,36 (m, 2H), 2,82 - 2,99 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,90 - 2,81 (m, 1H), 2,62 (d, J=16,9 Hz, 1H), 2,38 - 2,28 (m, 35H), 2,26 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,17 - 1,14 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); CL/EM (ESI) m/e 722,6 [(M+H)+, calcd. para C46H73FNO4 722,6], tR = 4,34 min (procedimiento 2-2); HPLC (procedimiento 2-5): tR = 11,74 min; HPLC (procedimiento 2-6): t= 11,29 min:

Ejemplo 2-18

Preparación de ácido (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((cis)-1,4-dihidroxi-4-metilciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico




Etapa 1. Preparación de 4-((1R, 3aS, 5aR, 5BR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-3a-((2-((cis)-1,4-dihidroxi-4-metilciclohexil)etil)amino-5a, 5b, 8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a, 4,5,5a, 5b, 6, 7,7a, 8,11,11a, 11b, 12,13,13a, 13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo



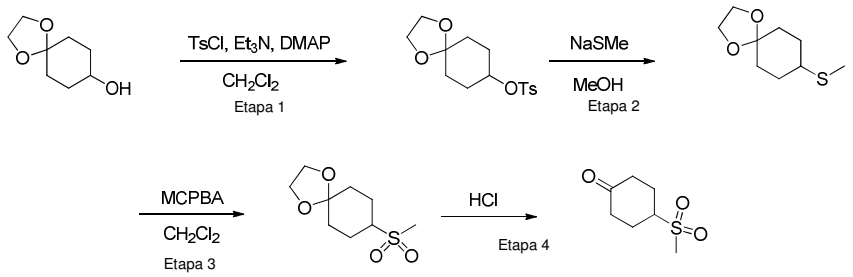

Una mezcla de 4-((1R, 3aS, 5aR, 5BR, 7aR, 11aS, 11BR, 13aR, 13bR) 3a-amino-5a, 5b, 8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)2,3,3a, 4,5,5a, 5b, 6,7,7a, 8,11,11a, 11b, 12,13,13a, 13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (100 mg, 0,152 mmol), 2-((cis) 1,4-dihidroxi-4-metilciclohexil)acetaldehído (52,5 mg, 0,305 mmol) y complejo de borano-2-picolina (32,6 mg, 0,305 mmol) en MeOH (1,4 ml) y ácido acético (0,35 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se transfirió a un embudo de separación que contenía solución de bicarbonato sódico acuoso saturado (5 ml). La mezcla se transfirió a un embudo de separación que contiene solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (10 % de 9:1 de acetona:metanol / 90 % de hexanos → 30 % 9:1 de acetona:metanol/70 % de hexanos, columna de 40 g, 220 nm) para proporcionar 4 -((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((cis)-1,4-dihidroxi-4-metilciclohexil)etil)amino)-5a, 5b, 8,8,11a-pentametil-1 - (prop-1-en-2-

il),3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro 1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) -1- (fluorometil) ciclohex-3-enocarboxilato de (S-bencilo) (72,5 mg, 0,089 mmol, 59 % de rendimiento) como una espuma blanca: RMN de $^{1}$H (500MHz, CLOROFORMO-d) □ 7,38 - 7,34 (m, 5H), 5,33 (a, s, 1H), 5,23 - 5,16 (m, 2H), 5,13 (dd, J=6,1, 1,5 Hz, 1H), 4,73 (d, J=1,7 Hz, 1H), 4,62 - 4,56 (m, 2H), 4,53 - 4,46 (m, 1H), 2,83 - 2,75 (m, 1H), 2,73 - 2,66 (m, 1H), 2,64 - 2,52 (m, 2H), 2,18 - 1,00 (m, 37H), 1,69 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,86 (s, 3H); CLE/EM m/e 812,7 [(M+H)+, calc. para C53H79FNO4 812,7], tR = 4,78 min (procedimiento 2-3).

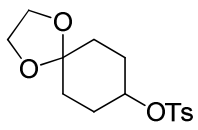
Etapa 2. Una solución de 4-(fluorometil)-1,4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((trans)-1,4-dihidroxi-4-metilciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (65 mg, 0,080 mmol) en 1,0-4-dioxano (1 ml) y EtOH (2,5 ml) se trató con hidróxido de sodio (2 M acuoso) (1,234 ml, 0,400 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (procedimiento 2-1). El producto (37 mg) contiene una cantidad significativa de una impureza (aproximadamente 10 %). El producto se volvió a purificar después mediante HPLC preparativa de fase inversa (procedimiento 2-5) para dar ácido (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((cis)-1,4-dihidroxi-4-metilciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-

en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico TFA (22,1 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido amorfo blanco: RMN de $^1$H (500MHz, ácido acético-$d_4$) □ = 5,39 (a, s, 1H), 5,25 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,64 - 4,56 (m, 1H), 4,55 - 4,46 (m, 1H), 3,44 (dd, J=8,2, 3,37 (m, 1H), 3,36 - 3,28 (m, 1H), 2,91 - 2,82 (m, 1H), 2,61 (d, J=16,6 Hz, 1H), 2,31 - 1,11 (m, 37H), 1,75 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H);CL/EM (ESI) m/e 722,6 [(M+H)+, calcd. para C46H73FNO4 722,6], tR = 4,34 min (procedimiento 2-2); HPLC (procedimiento 2-1): tR = 18,87 min; HPLC (procedimiento 2-2): t= 20,20 min:

Preparación de 4-(metilsulfonil)ciclohexanona (Ruta 1)

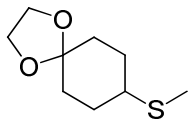



Etapa 1. Preparación de metilbencenosulfonato de 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ilo



A una solución a 0 ºC de 1,4-dioxaespiro [4.5] decan-8-ol (10 g, 63,2 mmol), trietilamina (13,22 ml, 95,0 mmol) y N, N-dimetilpiridin-4-amina (0,772 g, 6,32 mmol) en CH2Cl2 (400 ml) se añadió en porciones cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (13,26 g, 69,5 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente en agitación durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CH2Cl2 (400 ml) y se lavó con agua (2 x 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0 % → 30 % de acetato de etilo en hexanos; el producto bruto se dividió por la mitad y se purificó en dos columnas de 330 g) para dar 1,4-dioxaespiro [4.5] decan-8- il 4-metilbencenosulfonato (19,6 g, 62,7 mmol, 99 % de rendimiento): RMN de $^1$H (400 MHz, CDCl3) □ 7,82 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,35 (d, J=8,0 Hz, 2H), 4,66 (tt, J=6,0, 3,0 Hz, 1H), 3,98 - 3,88 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 1,95 - 1,74 (m, 5H), 1,63 - 1,51 (m, 3H); CL/EM (ESI) m/e 335,2 [(M+Na)+, calcd para C15H20O5SNa 335.1], tR = 2,06 min (procedimiento 2-1).

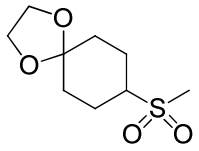
Etapa 2. Preparación de 8-(metiltio)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano




Se añadió 4-metilbencenosulfonato de 1,4-dioxaespiro [4.5]decan-8-il (19,6 g, 62,7 mmol) en etanol (26,7 ml) a una solución de tiometóxido de sodio (13,19 g, 188 mmol) en MeOH (80 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 16 horas en un recipiente a presión sellado. La CL/EM indicó la

formación del producto deseado. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se repartió entre CH2Cl2 y una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado acuoso. La capa acuosa se extrajo con $CH_2Cl_2$ adicional. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna en gel de sílice (100 % de hexanos → 25 % de acetato de etilo con 5 % de metanol / 75 % de hexanos; 330 g de columna) para proporcionar 8- (metiltio) -1,4-dioxaespiro [4.5] decano (9,6 g, 51,0 mmol, 81 % de rendimiento) como un aceite incoloro: RMN de 1H (400 MHz, CDCl3) □ 3,93 (s, 4H), 2,62 (tt, J=9,9, 3,8 Hz, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,02 - 1,93 (m, 2H), 1,87 - 1,78 (m, 2H), 1,72 - 1,52 (m, 4H); CL/EM (ESI) m/e 189,2 [(M+H)+, calcd para C9H16O2S 189.1], tR = 1,91 min (procedimiento 2-1)..

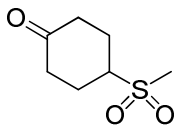
Etapa 3. Preparación de 8-(metilsulfonil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano



A una solución de 8-(metiltio)-1,4-dioxaespiro [4.5]decano (9,6 g, 51,0 mmol) en CH2Cl2 (400 ml) se añadió mCPBA (22,85 g, 102 mmol) a 0 ºC. La solución se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación que contiene hidróxido de sodio acuoso 1N (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200

ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron para proporcionar 8-(metilsulfonil) -1,4-dioxaespiro [4.5] decano (9,42 g, 42,8 mmol, 84 % de rendimiento). El producto se usó en la siguiente etapa sin posterior purificación. RMN de 1H (400 MHz, CDCl3) □ 3,99 - 3,95 (m, 4H), 2,90 - 2,80 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,29 - 2,19 (m, 2H), 1,98 - 1,83 (m, 4H), 1,67 - 1,56 (m, 2H).

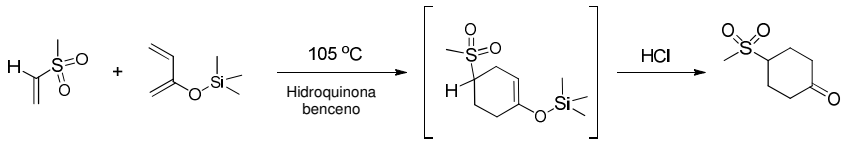
Etapa 4. Preparación de 4-(metilsulfonil)ciclohexanona




En un matraz de fondo redondo, se añadió HCl (71,1 ml, 427 mmol) a una solución de 8-(metilsulfonil) -1,4-dioxaespiro [4.5] decano (9,4 g, 42,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró parcialmente al vacío y se repartió entre EtOAc (200 ml) y agua (200 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso, salmuera, se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (70 % de acetato de etilo con 1 % de metanol / 30 % de hexanos → 100 % de acetato de etilo con 1 % de metanol; 330 g columna) para dar 4-(metilsulfonil)ciclohexanona (4,7 g, 26,7 mmol, 63 % de rendimiento): RMN de

1H (400 MHz, CDCl3) □ 3,35 - 3,21 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,65 - 2,56 (m, 2H), 2,54 - 2,35 (m, 4H), 2,16 - 2,01 (m, 2H).

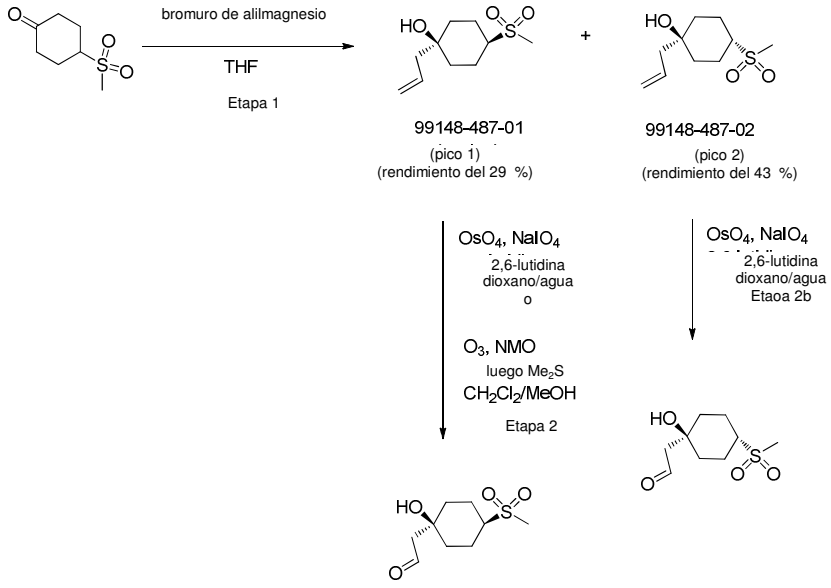
Procedimiento alternativo para la preparación de 4-(metilsulfonil)ciclohexanona (Ruta 2)




A una solución de (metilsulfonil)eteno (10,0 g, 94 mmol) en benceno (50 ml) se añadió (buta-1,3-2-iloxi-dien) trimetilsilano (14,07 g, 99 mmol) e hidroquinona (20 mg, 0,182 mmol). La mezcla se desgasificó varias veces a 78 ºC antes del calentamiento. Los contenidos se sellaron y se calentaron a 180 ºC durante 48 minutos. La reacción se analizó mediante RMN en CDCl3 que mostró aproximadamente 10 % del residuo de sulfona de vinilo. Se añadió (buta-1,3-dien-2-iloxi) trimetilsilano adicional (4 ml) y se reanudó el calentamiento durante otras 48 horas. La mezcla de reacción se evaporó para dar una goma espesa al vacío a temperatura ambiente (~ 19 ºC). La mezcla se volvió a diluir con acetona (250 ml), dando como resultado la formación de una solución transparente. La mezcla se enfrió en un baño de hielo hasta que se enfrió. Se añadieron 4 ml de HCl 0,25 N (previamente enfriado en el mismo baño de hielo), dando como resultado la formación de una mezcla turbia, que se convirtió en transparente después de 15 minutos de agitación a 0 ºC y luego regresó a un estado turbio en otros 10 minutos, permaneció turbia durante el resto del periodo de agitación. La solución de acetona se filtró a través de un

lecho corto de gel de sílice tipo H después de un tiempo de reacción total de aproximadamente una hora y luego se lavó con más acetona. El filtrado se concentró en el evaporador rotatorio a una temperatura del baño de 19 ºC. El producto bruto se subdividió en dos partes, 7,75 g cada una, para la purificación. El producto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (30 % de acetato de etilo → 100 % de acetato de etilo en hexanos; dos columnas de 330 g) para dar 4-(metilsulfonil)ciclohexanona (16,7 g, rendimiento de 100 %) como un sólido blanco: RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 3,29 (tt, J=11,0, 3,9 Hz, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,73 - 2,62 (m, 2H), 2,58 - 2,37 (m, 4H), 2,15 (qd, J=11,9, 4,5 Hz, 2H).

Preparación de 2- (cis-1-hidroxi-4- (metil sulfonil) ciclohexil) acetaldehido y 2- (trans-1-hidroxi-4- (metil sulfonil) ciclohexil) acetaldehido



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



A una solución de 4-(metilsulfonil)ciclohexanona (1,03 g, 5,84 mmol) en THF (40 ml) a 0 ºC se añadió bromuro de alilmagnesio (7,60 ml, 7,60 mmol) a través de una cánula. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La reacción se inactivó mediante la adición de solución de NH4Cl saturado (25 ml). La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (70 % de acetato de etilo con 1 % de metanol / 30 % de hexanos → 100 % de acetato de etilo con 1 % de metanol; 40 g de columna) para dar (cis) -1-alil-4- ( metilsulfonil) ciclohexanol (374 mg, 1,713 mmol, 29 % de rendimiento) como un sólido blanco y (trans)-1-alil-4-(metilsulfonil)ciclohexanol (551 mg, 2,52 mmol, 43 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

(cis)-1-alil-4-(metilsulfonil)ciclohexanol:

RMN de 1H (400 MHz, CDCl3) □ 5,96 - 5,79 (m, 1H), 5,26 - 5,21 (m, 1H), 5,18 (ddt, J=17,1, 2,1, 1,2 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,80 (tt, J=12,5, 3,6 Hz, 1H), 2,25 (d, J=7,5 Hz, 2H), 2,15 - 2,07 (m, 2H), 1,97 (qd, J=13,0, 3,8 Hz, 2H),

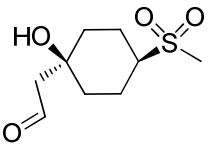
1,88 - 1,81 (m, 2H), 1,52 - 1,42 (m, 2H); RMN de 13C (100MHz, CDCl3) □ 132,50, 120,02, 69,06, 62,26, 47,86, 36,85, 35,67, 21,13.

La estructura de (cis) -1-alil-4- (metilsulfonil)ciclohexanol se confirmó mediante cristalografía de rayos X.

(trans)-1-alil-4-(metilsulfonil)ciclohexanol:

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

Etapa 2a. Preparación de 2-((cis)-1-hidroxi-4-(metil sulfonil)ciclohexil)acetaldehido (Procedimiento A)




A una solución de (cis)-1-alil-4-metilsulfonil)ciclohexanol (125 mg, 0,573 mmol) en dioxano (4,4 ml) y agua (1,1 ml) a 0 ºC se añadió 2,6-lutidina (0,133 ml, 1,145 mmol), tetróxido de osmio (4 % en agua) (0,070 ml, 0,011 mmol) y peryodato de sodio (490 mg, 2,290 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta la temperatura ambiente a medida que el baño agua con hielo se fundía en agitación durante 14 horas. La mezcla se transfirió a un

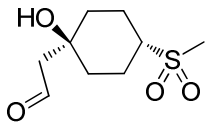
embudo de separación que contenía HCl 1 N (ac.) (10 ml). La capa acuosa se extrajo después con acetato de etilo (20 x 15 ml). (Fue difícil extraer el producto de la capa acuosa.) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de NaHCO3 saturada (8 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. TLC del lavado de bicarbonato mostró que algunos productos habían entrado en la capa acuosa. Esta capa se concentró. El residuo se suspendió en diclorometano y junto con el residuo del extracto orgánico, se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (80 % de acetato de etilo con 3 % de metanol / 20 % de hexanos → 100 % de acetato de etilo con 3 % de metanol; 40 g de columna) para dar 2 - ((cis) -1-hidroxi-4- (metilsulfonil) ciclohexil) acetaldehido (94,4 mg, 0,429 mmol, 75 % de rendimiento) como un aceite incoloro que solidificó tras el reposo: RMN de 1H (400 MHz, CDCl3) □ 9,87 (t, J=1,3 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,82 - 2,75 (m, 1H), 2,68 (d, J=1,0 Hz, 2H), 2,13 - 1,98 (m, 6H), 1,50 - 1,39 (m, 2H).

Etapa 2a. Preparación de 2-((cis)-1-hidroxi-4-(metil sulfonil)ciclohexil)acetaldehido (Procedimiento B)

(trans)-1-alil-4-(metilsulfonil)ciclohexanol (3,4 g, 15,57 mmol) se disolvió en $CH_2Cl_2$ (160 ml) y MeOH (32,0 ml) en un matraz de fondo redondo de 500 ml. Se añadió N-metilmorfolina-N-óxido (NMO) (2,189 g, 18,69 mmol) y la mezcla se enfrió a -78 ºC [Schwartz, C., Raible, J., Mott, K., Dussault, P. H. Org. Lett. 2006, 8, 3199 – 3201]. H. *Org.* Lett. 2006, 8, 3199 & 3201. Se burbujeó ozono a través de la mezcla de reacción hasta que la solución se saturó con ozono (se convirtió en un color azul) y varios minutos después

(tiempo total de 10 minutos). A continuación se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción hasta la desaparición del color azul. Después, se añadió sulfuro de dimetilo (11,52 ml, 156 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (50 % de acetato de etilo con 1 % de metanol / 50 % de hexanos → 95 % de acetato de etilo con 1 % de metanol / 5 % de hexanos; 330 g de columna) para dar 2 - ((1s, 4s) -1-hidroxi-4-(metilsulfonil) ciclohexil) acetaldehido (3,31 g, 15,03 mmol, 96 % de rendimiento) como un sólido blanco: RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 9,87 (t, J=1,1 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,82 - 2,76 (m, 1H), 2,67 (d, J=1,3 Hz, 2H), 2,13 - 1,98 (m, 6H), 1,50 - 1,38 (m, 2H); RMN de 13C (101MHz, CLOROFORMO-d) □ 202,5, 68,9, 61,9, 54,9, 36,8, 35,9, 20,8.

Etapa 2b. Preparación de 2-((trans)-1-hidroxi-4-(metil sulfonil)ciclohexil)acetaldehido

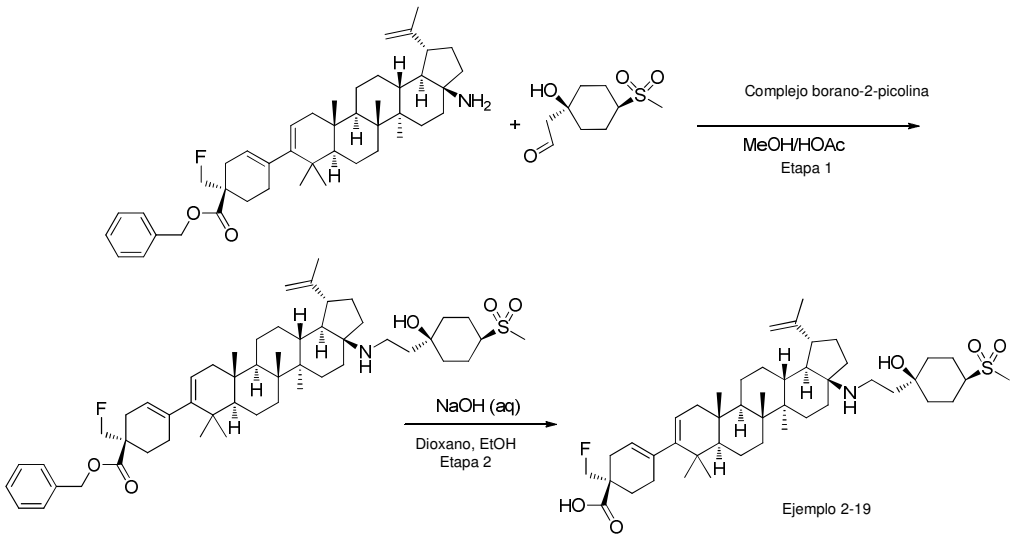



A una solución de (trans)-1-alil-4-metilsulfonil)ciclohexanol (242 mg, 1,108 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (2,5 ml) a 0 ºC se añadió 2,6-lutidina (0,258 ml, 2,217 mmol), tetróxido de osmio (4 % en agua) (0,135 ml, 0,022 mmol) y peryodato de sodio (948 mg, 4,43 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta la temperatura ambiente a medida que el baño agua con hielo se fundía en agitación durante 14 horas. La mezcla se transfirió

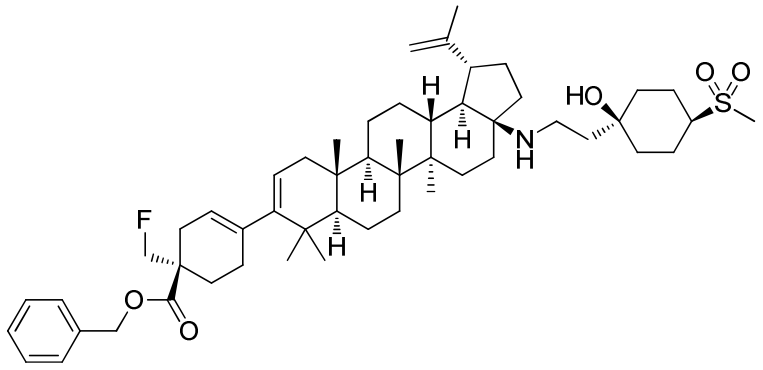
a un embudo de separación que contenía HCl 1 N (ac.) (10 ml). La capa acuosa se extrajo después con acetato de etilo (20 x 20 ml). (Fue difícil extraer el producto de la capa acuosa.) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de NaHCO3 saturada (8 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. TLC del lavado de bicarbonato mostró que algunos productos habían entrado en la capa acuosa. Esta capa se concentró. El residuo se suspendió en diclorometano y junto con el residuo del extracto orgánico, se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (80 % de acetato de etilo con 3 % de metanol / 20 % de hexanos → 100 % de acetato de etilo con 3 % de metanol; 40 g de columna) para dar 2 - ((trans) -1-hidroxi-4-(metilsulfonil) ciclohexil) acetaldehido (191 mg, 0,867 mmol, 78 % de rendimiento) como un aceite incoloro: RMN de $^1$H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ □□ 9,89 (t, J=1,3 Hz, 1H), 3,13 (a, s, 1H), 3,02 - 2,93 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,79 (d, J=1,3 Hz, 2H), 2,29 - 2,17 (m, 2H), 2,13 - 2,04 (m, 2H), 1,92 - 1,78 (m, 2H), 1,68 - 1,57 (m, 2H).

Ejemplo 2-19

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




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



Una mezcla de 4-((1R, 3aS, 5aR, 5BR, 7aR, 11aS, 11BR, 13aR, 13bR) 3a-amino-5a, 5b, 8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)2,3,3a, 4,5,5a, 5b, 6,7,7a, 8,11,11a, 11b, 12,13,13a, 13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (550 mg, 0,838 mmol), 2-((cis)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)acetaldehído (406 mg, 1,845 mmol) y complejo de borano-2-picolina (197 mg, 1,845 mmol) en MeOH (8 ml) y ácido acético (1,6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. CL / EM mostró un pico con la masa deseada junto con algo de material de partida restante. Se añadió 2-((cis) -1-hidroxi-4- (metilsulfonil) ciclohexil) acetaldehido (56 mg, 0,254 mmol, 0,3 eq) y complejo de borano-2-picolina (27 mg, 0,252 mmol, 0,3 eq) y se continuó agitando durante 3 horas. La mezcla se transfirió a un embudo de separación que contenía solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y solución de carbonato de sodio acuoso saturado (2 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (4 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (10 % de 9:1 de acetona:metanol / 90 % de hexanos → 70 % 9:1 de acetona:metanol/30 % de hexanos, gradiente de 20 min, columna de 80 g, 220 nm) para proporcionar 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((cis)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (566 mg, 0,658 mmol, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco: RMN de $^{1}$H (500MHz, CLOROFORMO-d) □ 7,41 - 7,31 (m, 5H), 5,33 (a, s, 1H), 5,23 - 5,16 (m, 2H),

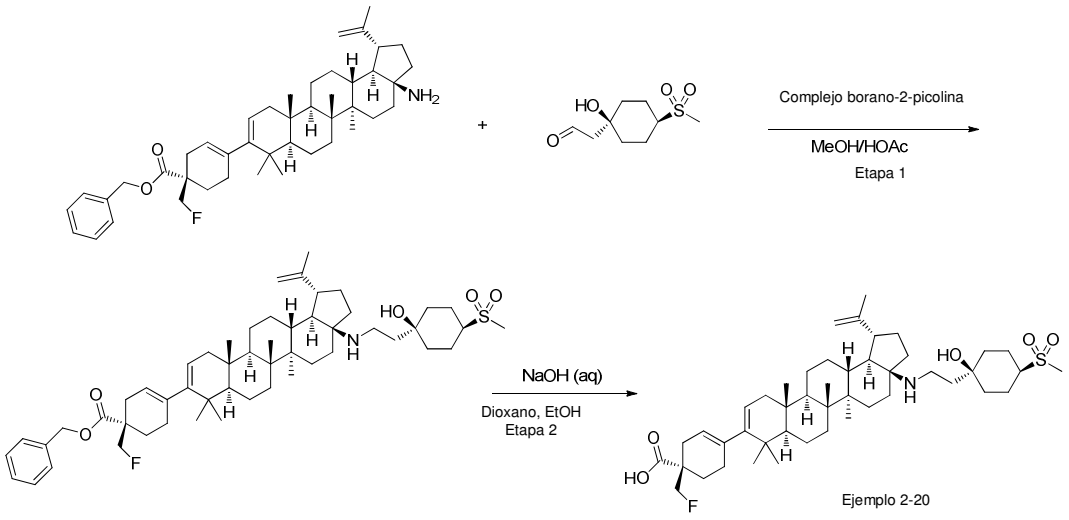
5,13 (dd, J=6,2, 1,8 Hz, 1H), 4,75 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,64 - 4,55 (m, 2H), 4,53 - 4,46 (m, 1H), 2,85 - 2,78 (m, 1H), 2,83 - 2,69 (m, 1H), 2,64 - 2,51 (m, 2H), 2,19 - 1,02 (m, 37H), 1,70 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,86 (s, 3H); CLE/EM m/e 812,7 [(M+H)+, calc. para C53H79FNO4 860,6], tR = 4,63 min (procedimiento 2-3).

Etapa 2. Una solución de ácido 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((cis)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (537 mg, 0,624 mmol) en 9-4-dioxano (1 ml) y EtOH (3 ml) se trató con hidróxido de sodio (2 M acuoso) (1,561 ml, 3,12 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con metanol (4 ml) (para disolver el precipitado), se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (procedimiento 2-1) El disolvente orgánico se evaporó en el evaporador rotatorio y la mezcla acuosa se liofilizó para dar ácido ((S)-1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-((cis)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametilprop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico TFA (438 mg, 0,495 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido amorfo blanco: RMN de $^1$H (500MHz, ácido acético-$d_4$) □ = 5,39 (a, 5,27 (d, 5,21 (m, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,65 - 4,56 (m, 1H), 4,55 - 4,47 (m, 1H), 3,47 - 3,33 (m, 2H), 3,08 -

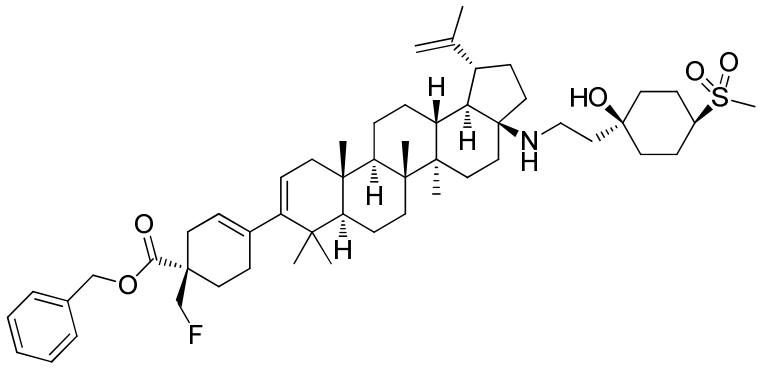
2,99 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,89 - 2,80 (m, 1H), 2,61 (d, J=16,8 Hz, 1H), 2,31 - 1,11 (m, 37H), 1,75 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); CL/EM (ESI) m/e 770,5 [(M+H)+, calcd. para C46H73FNO5S 770,5], tR = 4,22 min (procedimiento 2-2); HPLC (procedimiento 2-1): tR = 18,75 min; HPLC (procedimiento 2-2): t= 19,89 min:

Ejemplo 2-20

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



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




A una suspensión de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-bencilo (100 mg, 0,152 mmol) y 2-((cis)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)acetaldehído (60,4 mg, 0,274 ml) en MeOH (1,2 ml) se añadió complejo de borano-2-picolina (29,4 mg, 0,274 mmol) seguido de ácido acético (0,24 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se transfirió a un embudo de separación que contenía solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 ml) y solución de carbonato de sodio acuoso saturado (1 ml). La capa

acuosa se extrajo con diclorometano (4 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (20 % de acetato de etilo con 5 % de metanol / 80 % de hexanos → 90 % de acetato de etilo con 5 % de metanol / 10 % de hexanos; columna de 24 g) para proporcionar 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-bencilo (120 mg, 0,139 mmol, 92 % de rendimiento) como una espuma incolora: RMN de $^{1}$H (500MHz, CLOROFORMO-d)  7,41 - 7,30 (m, 5H), 5,33 (a, s, 1H), 5,23 - 5,15 (m, 2H), 5,11 (dd, J=6,2, 5,7 Hz, 1H), 4,74 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,64 - 4,55 (m, 2H), 4,51 - 4,45 (m, 1H), 2,85 - 2,78 (m, 1H), 2,83 - 2,69 (m, 1H), 2,64 - 2,49 (m, 2H), 2,21 - 0,90 (m, 37H), 1,70 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,85 (s, 3H); CLE/EM m/e 812,7 [(M+H)+, calc. para C53H79FNO4 860,6], tR = 4,62 min (procedimiento 2-3).

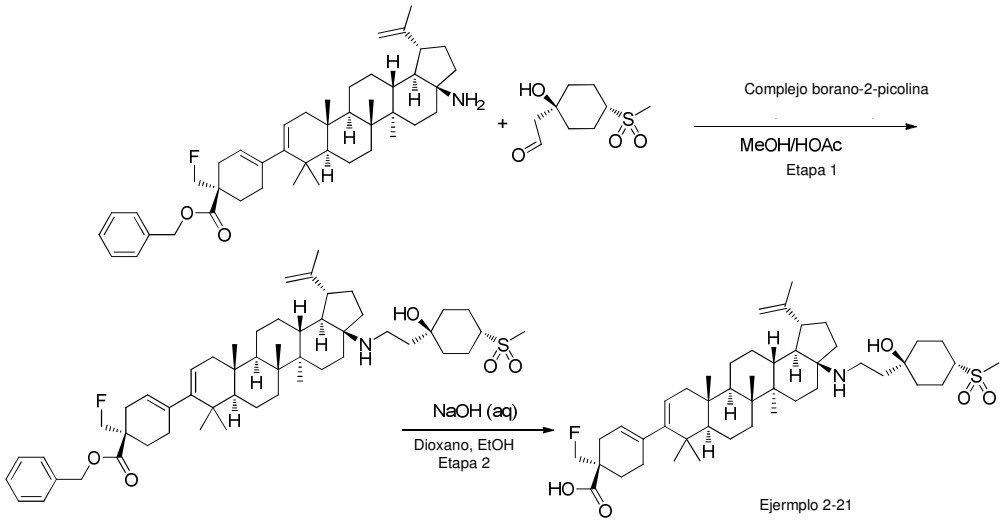
Etapa 2. Una solución de ácido 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((cis)-1-hidroxi4-(metilsulfonil)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (R)-bencilo (115 mg, 0,134 mmol) en 1,5-4-dioxano (1 ml) y EtOH (0,5 ml) se trató con hidróxido de sodio (2 M acuoso) (0,334 ml, 0,668 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C

durante 4 horas. La reacción se completó. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó parcialmente mediante la adición de 6 N HCl (70 □l). Después, la mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (procedimiento 2-5). El disolvente orgánico se evaporó en el evaporador rotatorio y la mezcla acuosa se liofilizó para dar ácido ((R)-1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-((cis)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametilprop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico TFA (72,6 mg, 0,082 mmol, 61 % de rendimiento) como un sólido amorfo blanco: RMN de $^1$H (500MHz, ácido acético-$d_4$) □ = 5,39 (a, s, 1H), 5,24 (d, J=4,7 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,65 - 4,57 (m, 1H), 4,54 - 4,46 (m, 1H), 3,47 - 3,34 (m, 2H), 3,09 - 2,99 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,90 - 2,81 (m, 1H), 2,61 (d, J=16,8 Hz, 1H), 2,35 - 1,71 (m, 21H), 1,75 (s, 3H), 1,65 - 1,32 (m, 14H), 1,17 (s, 3H), 1,13 (d, J=6,0 Hz, 2H), 1,09 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); CL/EM (ESI) m/e 770,5 [(M+H)+, calcd. para C46H73FNO5S 770,5], tR = 4,33 min (procedimiento 2-2); HPLC (procedimiento 2-5): tR = 11,55 min; HPLC (procedimiento 2-6): t= 11,20 min:

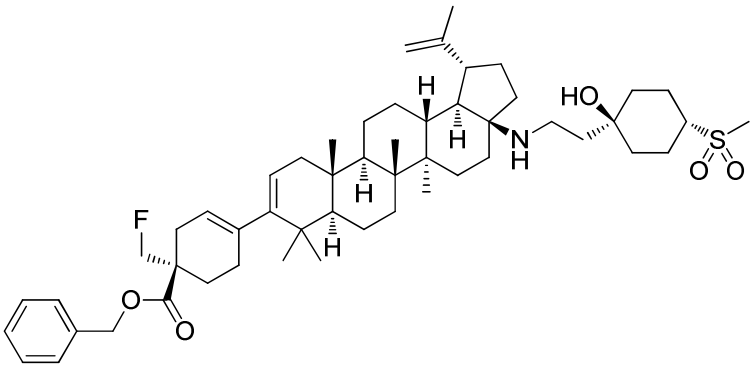
Ejemplo 2-21

Preparación de ácido ((S)-1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-((trans)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-

pentametilprop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico




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




Una mezcla de (4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-iclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (150 mg, 0,229 mmol), 2-((trans)-1-hydroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)acetaldehído (0,028 ml, 0,229 mmol) y complejo de borano-2-picolina (61,1 mg, 0,572 mmol) en metanol (2,5 ml) y ácido acético (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas.. La mezcla se transfirió a un embudo de separación que contenía solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y solución de carbonato de sodio acuoso saturado (2 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (4 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (10 % de 9:1 de acetona:metanol / 90 % de hexanos → 50 % 9:1 de acetona:metanol/50 % de hexanos, columna de 24 g, 220 nm) para proporcionar 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-

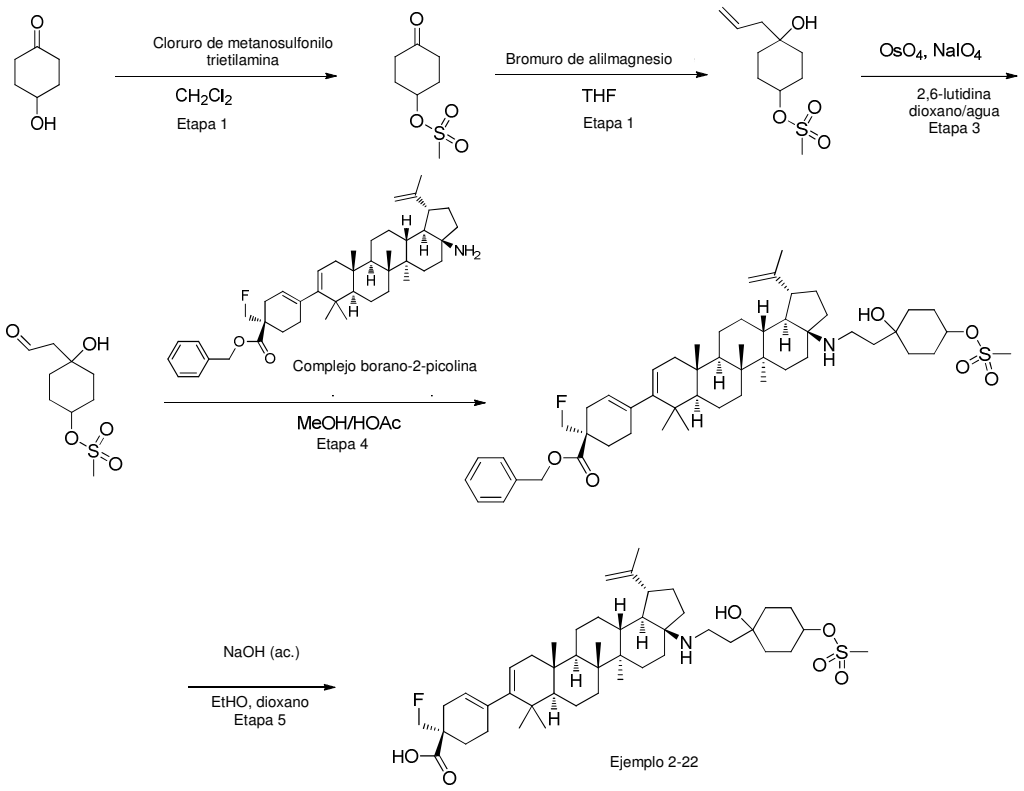
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (143 mg, 0,166 mmol, 73 % de rendimiento) como una película incolora: RMN de $^1$H (500MHz, CLOROFORMO-d) □ 7,40 - 7,32 (m, 5H), 5,33 (a, s, 1H), 5,23 - 5,16 (m, 2H), 5,13 (dd, J= 6,1, 1,7 Hz, 1H), 4,73 (d, J=1,7 Hz, 1H), 4,63 - 4,56 (m, 2H), 4,52 - 4,46 (m, 1H), 2,99 - 2,91 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,83 - 2,76 (m, 1H), 2,71 - 2,50 (m, 3H), 2,19 - 1,04 (m, 36H), 1,69 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,86 (s, 3H); CLE/EM m/e 860,6 [(M+H)+, calc. para C53H79FNO5S 860,6], tR = 4,61 min (procedimiento 2-3).

Etapa 2. Una solución de ácido 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((cis)-1-hidroxi-4-(metilsulfonil)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (80 mg, 0,093 mmol) en 1-4-dioxano (1 ml) y EtOH (3 ml) se trató con hidróxido de sodio (2 M acuoso) (1,561 ml, 0,465 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (procedimiento 2-1). El producto (59 mg) contiene una cantidad significativa de una impureza (aproximadamente 5-10 %). El producto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (procedimiento 2-6). El disolvente orgánico se evaporó en el evaporador rotatorio y la mezcla acuosa se liofilizó para dar ácido ((S)-1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-((trans)-1-hidroxi-4-

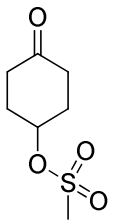
(metilsulfonil)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametilprop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico TFA (27,2 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido amorfo blanco: RMN de $^1$H (500MHz, ácido acético-$d_4$) □ = 5,39 (a, s, 1H), 5,25 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,66 - 4,57 (m, 1H), 4,54 - 4,47 (m, 1H), 3,42 (dd, J=8,2, 4,7 Hz, 1H), 3,36 - 3,28 (m, 1H), 3,18 - 3,10 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,91 - 2,83 (m, 1H), 2,61 (d, J=16,6 Hz, 1H), 2,31 - 1,11 (m, 37H), 1,75 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,94 (s, 3H); CL/EM (ESI) m/e 770,5 [(M+H)+, calcd. para C46H73FNO5S 770,5], tR = 4,20 min (procedimiento 2-2); HPLC (procedimiento 2-1): tR = 18,74 min; HPLC (procedimiento 2-2): t= 20,05 min:

Ejemplo 2-22

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



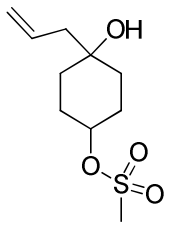

Etapa 1. Preparación de metanosulfonato de 4-oxociclohexilo



Se añadieron cloruro de metanosulfonilo (0,746 ml, 9,64 mmol) y trietilamina (1,343 ml, 9,64 mmol) a una solución de 4-hidroxiciclohexanona (1 g, 8,76 mmol) en diclorometano (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA

durante 16 h. La mezcla se concentró y el producto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (0 % de hexanos → 60 % 9: 1 de acetona: metanol / 40 % de hexanos, 80 g de columna, □ = 220 nm) para dar metanosulfonato de 4-oxociclohexilo (1,65 g, 8,58 mmol, 98 % de rendimiento) como un aceite incoloro: RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 5,14 (tt, J=5,5, 2,8 Hz, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,75 - 2,59 (m, 2H), 2,49 - 2,28 (m, 4H), 2,24 - 2,06 (m, 2H).

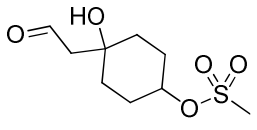
Etapa 2. Preparación de metanosulfonato de 4-alil-4-hidroxiciclohexilo




A una solución de bromuro de alilmagnesio (9,83 ml, 9,83 mmol) en THF (75 ml) a -78 ºC se añadió metanosulfonato de 4-oxociclohexilo (1,8 g, 9,36 mmol). Se agitó la mezcla a -78 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de solución de NH4Cl saturado (60 ml). La mezcla se transfirió a un embudo de separación y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con éter (5 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron para proporcionar metanosulfonato de 4-alil-4-hidroxiciclohexilo (1,15 g, 4,91 mmol, 52 % de rendimiento) como un aceite incoloro. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 % de hexanos:

acetato de etilo:MeOH (4:4:1) / 90 % de hexanos → 50 % de hexanos:acetato de etilo:MeOH (4:4:1) / 50 % de hexanos ; columna de 120 g) para proporcionar metanosulfonato de 4-alil-4-hidroxiciclohexilo (1,15 g, 4,91 mmol, 52 % de rendimiento): RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  5,83 (ddt, J=17,2, 9,9, 7,5 Hz, 1H), 5,20 - 5,04 (m, 2H), 4,68 - 4,53 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,18 (d, J=7,3 Hz, 2H), 1,99 - 1,87 (m, 4H), 1,71 (s, 2H), 1,53 - 1,37 (m, 2H).

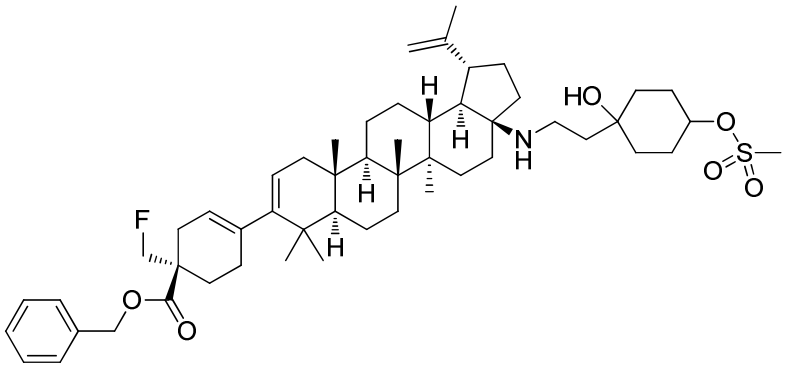
Etapa 3. Preparación de metanosulfonato de 4-hidroxi-4-(2-oxoetil)ciclohexilo




A una solución de metanosulfonato de 4-alil-4-hidroxiciclohexilo (182 mg, 0,777 mmol) en dioxano (12 ml) y agua (3,00 ml) a 0 ºC se añadió 2,6-lutidina (0,181 ml, 1,553 mmol), tetróxido de osmio (2,5 % en t-BuOH) (0,195 ml, 0,016 mmol) y peryodato de sodio (665 mg, 3,11 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta la temperatura ambiente a medida que el baño agua con hielo se fundía en agitación durante 14 horas. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación que contenía agua (50 ml) y solución de NaHCO3 acuoso saturado (50 ml). La capa acuosa se extrajo después con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 % → 8 %de metanol en CH2Cl2; columna de 40 g) para dar metanosulfonato de

4-hidroxi-4-(2-oxoetil)ciclohexilo (91 mg, 4,05 mmol, 50 % de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 9,86 (t, J=1,3 Hz, 1H), 4,66 (tt, J=10,5, 4,2 Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,65 (d, J=1,3 Hz, 2H), 2,12 - 2,00 (m, 2H), 2,00 - 1,89 (m, 4H), 1,54 - 1,43 (m, 2H).

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




Una mezcla de 4-((1R, 3aS, 5aR, 5BR, 7aR, 11aS, 11BR, 13aR, 13bR) 3a-amino-5a, 5b, 8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)2,3,3a, 4,5,5a, 5b, 6,7,7a, 8,11,11a, 11b, 12,13,13a, 13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (60 mg, 0,091 mmol), metanosulfonato de 4-hidroxi-4-(2-oxoetil)ciclohexilo (32,4 mg, 0,137 mmol) y complejo de borano-2-picolina (14,68 mg, 0,137 mmol) en MeOH (1 ml) y ácido acético (0,200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La

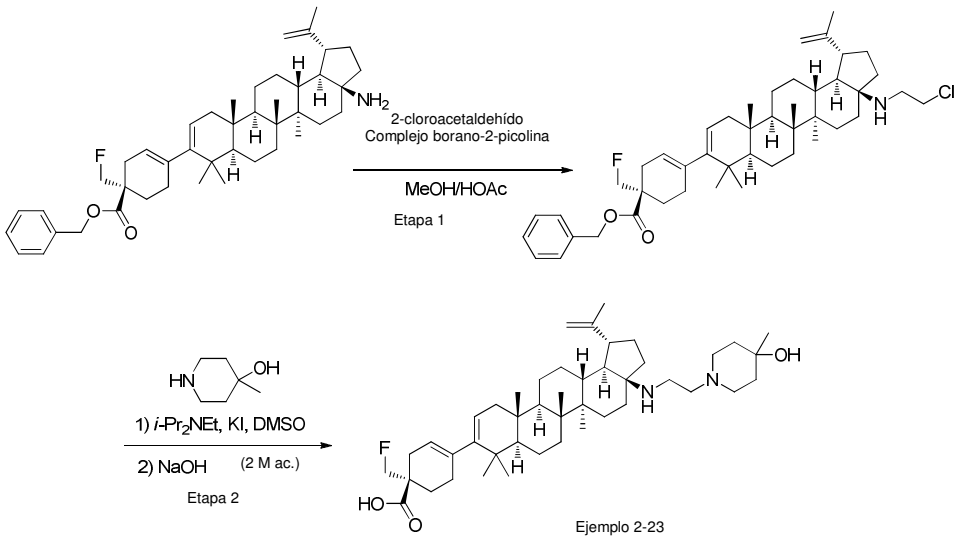
mezcla se transfirió a un embudo de separación que contiene solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secó sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron para proporcionar 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1-hidroxi-4-((metilsulfonil)oxi)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (15 mg, 17 % de rendimiento). El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin posterior purificación. CL/EM m/e 876,6 [(M + H) +, calculado para $C_{53}H_{78}FNO_6$ 876,6], tR= 2,66 min (procedimiento 2-1).

Etapa 5. Se añadió hidróxido de sodio (0,038 ml, 0,150 mmol) a una solución de 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1-hidroxi-4-((metilsulfonil)oxi)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (13,14 mg, 0,015 mmol) en dioxano (0,5 ml) y etanol (0,125 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante 16 h. El material bruto se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (procedimiento 2-2, gradiente de 50-100 % de B durante 10 minutos, a continuación, una retención de 15 minutos a 100 % de B) para dar el producto purificado, ácido (S)-1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1-

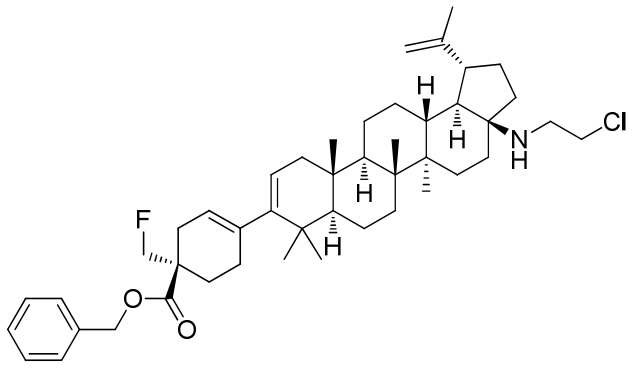
hidroxi-4-((metilsulfonil)oxi)ciclohexil)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico (3,2 mg, 3,87 µmol, 26 % de rendimiento): RMN de $^1$H (500MHz, ácido acético-$d_4$) □ = 5,39 (a, s, 1H), 5,25 (d, J=5,2 Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,76 - 4,67 (m, 2H), 4,65 - 4,57 (m, 1H), 4,56 - 4,47 (m, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,40 (d, J=12,0 Hz, 1H), 3,35 - 3,25 (m, 1H), 3,15 (q, J=7,1 Hz, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,90 (a, s, 1H), 2,62 (d, J=17,2 Hz, 1H), 2,35 - 0,91 (m, 31H), 1,75 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,80 (d, J=8,4 Hz, 2H), 0,66 - 0,60 (m, 2H), 0,47 - 0,36 (m, 2H); CL/EM (ESI) m/e 786,8 [(M+H)+, calcd para C46H68FNO2686,5] tR = 2,46 min (procedimiento 2-1); HPLC (procedimiento 2-3): tR = 2,54 min; HPLC (procedimiento 2-4): t= 2,29 min:

Ejemplo 2-23

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




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



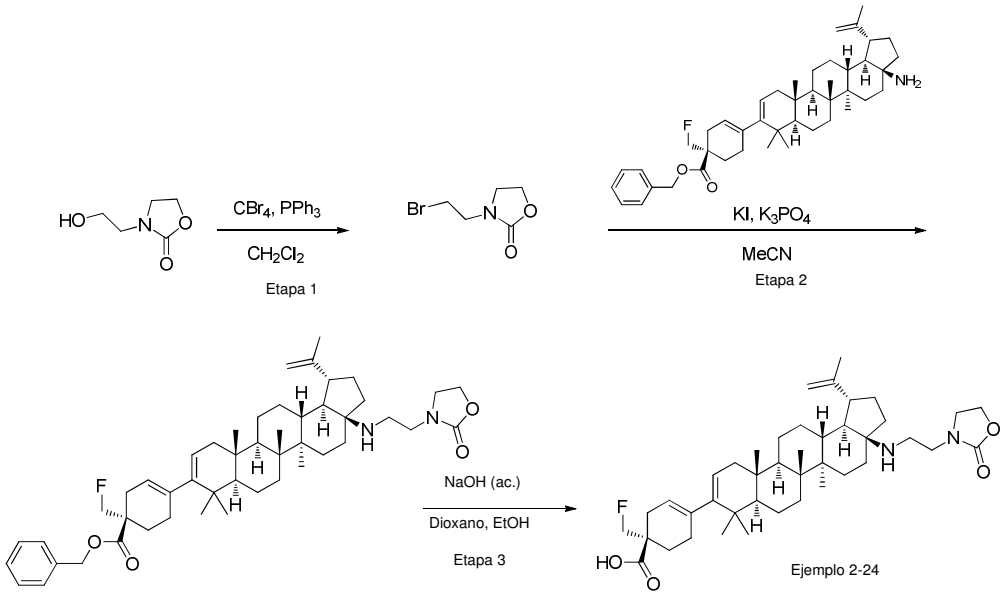
Una mezcla de 4-((1R, 3aS, 5aR, 5BR, 7aR, 11aS, 11BR, 13aR, 13bR) 3a-amino-5a, 5b, 8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)2,3,3a, 4,5,5a, 5b, 6,7,7a,

8,11,11a, 11b, 12,13,13a, 13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (100 mg, 0,152 mmol), 2-cloroacetaldehído (0,028 ml, 0,229 mmol) y complejo de borano-2-picolina (24,46 mg, 0,229 mmol) en MeOH (1 ml) y ácido acético (0,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se transfirió a un embudo de separación que contiene solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (4 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (10 % de 9:1 de acetona:metanol / 90 % de hexanos → 50 % 9:1 de acetona:metanol/50 % de hexanos, columna de 40 g, 220 nm) para proporcionar 4 -((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-cloroetil)amino) -5a, 5b, 8,8,11a-pentametil-1 - (prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil) ciclohex-3-enocarboxilato de (S-bencilo) (57 mg, 0,079 mmol, 52 % de rendimiento) como una espuma blanca: RMN de $^{1}$H (500MHz, CLOROFORMO-d) □ 7,40 - 7,31 (m, 5H), 5,33 (a, s, 1H), 5,23 - 5,16 (m, 2H), 5,14 (dd, J=6,1, 1,7 Hz, 1H), 4,73 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,63 - 4,56 (m, 2H), 4,53 - 4,46 (m, 1H), 3,72 - 3,65 (m, 2H), 2,85 - 2,72 (m, 2H), 2,67 - 2,57 (m, 2H), 2,17 - 1,02 (m, 27H), 1,71 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,86 (s, 3H); CLE/EM m/e 718,6 [(M+H)+, calc. para C46H66ClFNO2 718,5], tR = 4,82 min (procedimiento 2-3).

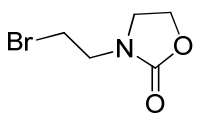
Etapa 2. Una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-cloroetil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (15 mg, 0,021 mmol), 4-metilpiperidin-4-ol (7,21 mg, 0,063 mmol), base de Hunig (0,018 ml, 0,104 mmol) y yoduro potásico (4,16 mg, 0,025 mmol) en DMSO (0,4 ml) se calentó a 80 ºC durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y NaOH (0,052 ml, 0,104 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se purificó a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (procedimiento 2-1) para dar ácido (S)-1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico 2·TFA (9,5 mg, 48 % de rendimiento) como un sólido amorfo blanco: RMN de $^{1}$H (500MHz, ácido acético-$d_4$) □ = 5,39 (a, s,1H), 5,24 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,65 - 4,56 (m, 1H), 4,55 - 4,47 (m, 1H), 3,85 - 3,70 (m, 4H), 3,56 (a, s, 1H), 3,43 (a, s, 2H), 2,85 - 2,76 (m, 1H), 2,61 (d, J=16,9 Hz, 1H), 2,31 - 1,11 (m, 32H), 1,75 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); CL/EM (ESI) m/e 707,6 [(M+H)+, calcd. para C45H72FN2O3707,6], tR = 4,31 min (procedimiento 2-2); HPLC (procedimiento 2-1): tR = 18,63 min; HPLC (procedimiento 2-2): t= 19,58 min:

Ejemplo 2-24

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

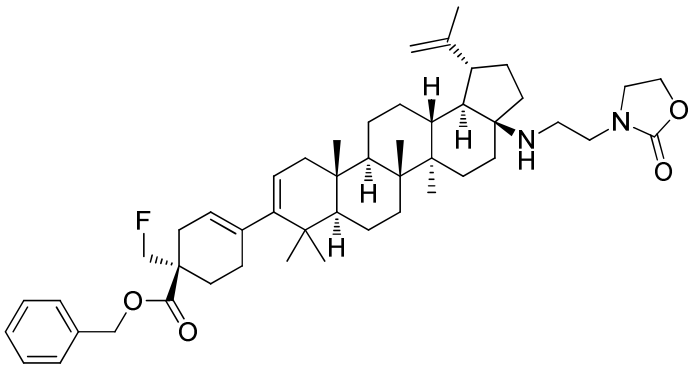



Etapa 1. Preparación de 3- (2-bromoetil)oxazolidin-2-ona



A una solución de 3- (2-hidroximetil) oxazolidin-2-ona (1,0 g, 7,63 mmol) en CH2Cl2 (30 ml) se añadió tetrabromuro de carbono (3,03 g, 9,15 mmol). Después de enfriar la solución a 0 ºC, se añadió trifenilfosfina (2,80 g, 10,68 mmol) en porciones. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró. El residuo se suspendió en éter (75 ml) y se agitó durante 30 minutos. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (1 % → 4 % de metanol en diclorometano; columna de 220 g). El primer compuesto aislado de la cromatografía era principalmente el producto (1,01 g) como un aceite incoloro, que solidificó tras el reposo (debido a la presencia de óxido de trifenilfosfina). El producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (1 % → 4 % de metanol en diclorometano; columna de 220 g). El primer compuesto aislado de la cromatografía era principalmente el producto (1,01 g) como un aceite incoloro, que solidificó tras el reposo (debido a la presencia de óxido de trifenilfosfina). El producto se volvió a purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0,5 % → 3 %de metanol en CH2Cl2; columna de 120 g) para dar 3-(2-bromoetil)-oxazolidin-2-ona (785 mg, 4,05 mmol, 53 % de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN de 1H indicó que el producto estaba contaminado con óxido de trifenilfosfina. El óxido de trifenilfosfina estaba presente como una proporción molar de 7: 1 molar de producto a óxido de trifenilfosfina. El producto se usó en la siguiente etapa sin posterior purificación. RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  4,46 - 4,35 (m, 2H), 3,82 - 3,67 (m, 4H), 3,58 - 3,52 (m, 2H).

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



Etapa 3 A una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (70 mg, 0,107 mmol), 3-(2-bromoetil)oxazolidin-2-ona (72,5 mg, 0,373 mmol), fosfato potásico tribásico (91 mg, 0,427 mmol) en yoduro potásico (62,0 mg, 0,373 mmol) en un recipiente a presión secado en horno se añadió acetonitrilo (1,0 ml). La tapa se selló y la mezcla de reacción se calentó a 120 ºC durante 14 horas. La mezcla se transfirió a un embudo de separación que contiene agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron

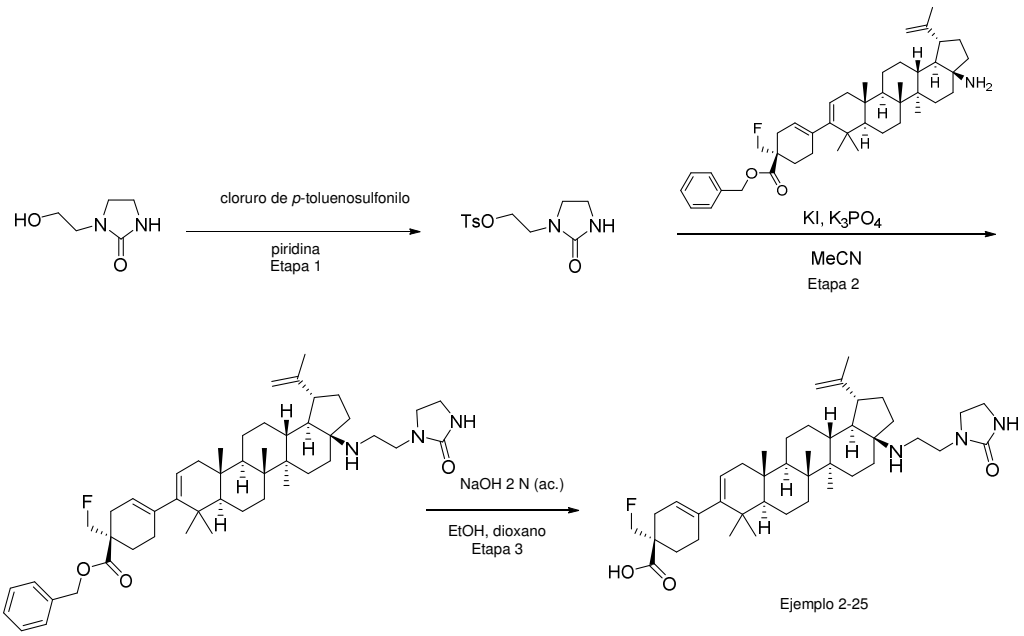
sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (10 % de 9:1 de acetona:metanol / 90 % de hexanos → 30 % 9:1 de acetona:metanol/70 % de hexanos, columna de 24 g, 220 nm) para proporcionar 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(2-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S-bencilo) (54,5 mg, 0,071 mmol, 66 % de rendimiento) como una espuma incolora: RMN de $^1$H (500MHz, CLOROFORMO-d) □ 7,41 - 7,32 (m, 5H), 5,33 (a, s, 1H), 5,23 - 5,16 (m, 2H), 5,13 (dd, J=6,1, 1,7 Hz, 1H), 4,72 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,63 - 4,55 (m, 2H), 4,53 - 4,44 (m, 1H), 4,38 - 4,32 (m, 2H), 3,77 - 3,62 (m, 2H), 3,49 - 3,41 (m, 1H), 3,33 (dt, J=14,1, 5,5 Hz, 1H), 2,70 (ddd, J=12,0, 7,3, 5,0 Hz, 1H), 2,65 - 2,52 (m, 3H), 2,19 - 1,10 (m, 27H), 1,70 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,86 (s, 3H); CL/EM m/e 769,6 [(M+H)+, calc. para C49H70FN2O4 769,5], tR = 4,65 min (procedimiento 2-2).

Etapa 3. Una solución de ácido ((S)-1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(2-oxoimidazolidin-3-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (53 mg, 0,069 mmol) se trató con hidróxido de sodio (2 M acuoso) (0,172 ml, 0,345 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó

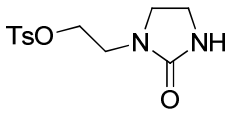
mediante HPLC preparativa de fase inversa (procedimiento 2-1) para dar ácido (S)-1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(2-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico TFA (31,4 mg, 62 % de rendimiento) como un sólido amorfo blanco: RMN de $^1$H (500MHz, ácido acético-$d_4$) □ = 5,39 (a, s, 1H), 5,24 (d, J=4,7 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,64 - 4,57 (m, 1H), 4,55 4,43 (m, 3H), 3,84 (q, J=8,2 Hz, 1H), 3,80 - 3,72 (m, 3H), 3,65 - 3,58 (m, 1H), 3,57 - 3,51 (m, 1H), 2,85 - 2,77 (m, 1H), 2,61 (d, J=16,6 Hz, 1H), 2,32 - 1,11 (m, 27H), 1,76 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H; CL/EM (ESI) m/e 679,5 [(M+H)+, calcd. para C43H67FN3O3 679,5], tR = 4,18 min (procedimiento 2-2); HPLC (procedimiento 2-1): tR = 18,68 min; HPLC (procedimiento 2-2): t= 19,92 min:

Ejemplo 2-25

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



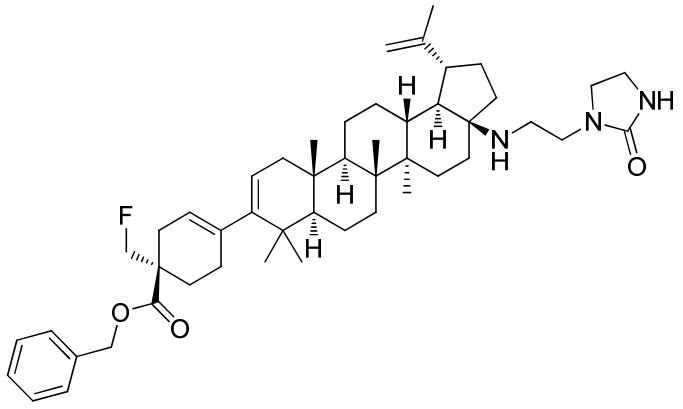

Etapa 1. Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etilo



A una solución de 1- (2-hidroxietil) imidazolidin-2-ona (500 mg, 3,84 mmol) en piridina (5 ml) a 0 ºC se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (806 mg, 4,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas dejando que la mezcla de reacción se calentara lentamente hasta la temperatura ambiente mediante disipación del baño de hielo-agua. La mezcla se transfirió a un embudo de separación que contiene acetato de etilo (50 ml). La capa acuosa se lavó con HCl 1N (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron

con NaHCO3 (25 ml), salmuera (25 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (3 % → 7 %de metanol en diclorometano; columna de 120 g) para dar 4-metilbencenosulfonato de 2- (2-oxoimidazolidin-1-il)etilo (356 mg, 1,252 mmol, 33 % de rendimiento) como un sólido amarillo: RMN de $^1$H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  7,86 - 7,77 (m, 2H), 7,38 (d, J=8,0 Hz, 2H), 4,51 (a, s, 1H), 4,17 (t, J=5,0 Hz, 2H), 3,59 - 3,52 (m, 2H), 3,47 (t, J=5,0 Hz, 2H), 3,43 - 3,35 (m, 2H), 2,48 (s, 3H); CL/EM (ESI) m/e 285,1 [(M+H)+, calcd. para CC12H17N2O4S 285,1], tR = 1,58 min (procedimiento 2-1).

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



Etapa 3 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (40 mg, 0,061 mmol), 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etilo (69,4 mg, 0,244 mmol), fosfato potásico tribásico (64,7 mg, 0,305 mmol) en yoduro potásico (50,6 mg, 0,305 mmol) se combinaron en un vial. Se añadió acetonitrilo (2 ml), el vial se selló y la mezcla de reacción se calentó a 120 ºC durante 16 horas. La mezcla se transfirió a un embudo de separación que contiene agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (10 % de 9:1 de acetona:metanol / 90 % de hexanos → 40 % 9:1 de acetona:metanol/60 % de hexanos, columna de 40 g, 220 nm) para proporcionar 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (31 mg, 0,040 mmol, 66 % de rendimiento) como una espuma incolora: RMN de $^1$H (500MHz, CLOROFORMO-d) □ 7,38 - 7,33 (m, 5H), 5,33 (a, s, 1H), 5,19 (d, J=2,4 Hz, 2H), 5,13 (dd, J=6,1, 1,7 Hz, 1H), 4,72 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,63 - 4,55 (m, 2H), 4,53 - 4,45 (m, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,61 - 3,47 (m, 3H), 3,46 - 3,35 (m, 4H), 3,24 (dt, J=13,8, 5,3 Hz, 1H), 2,70 - 2,52 (m, 4H), 2,20 - 0,85 (m, 26H), 1,70 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,85 (s, 3H); CLE/EM m/e

768,6 [(M+H)+, calc. para C49H71FN3O3 768,5], tR = 4,61 min (procedimiento 2-2)

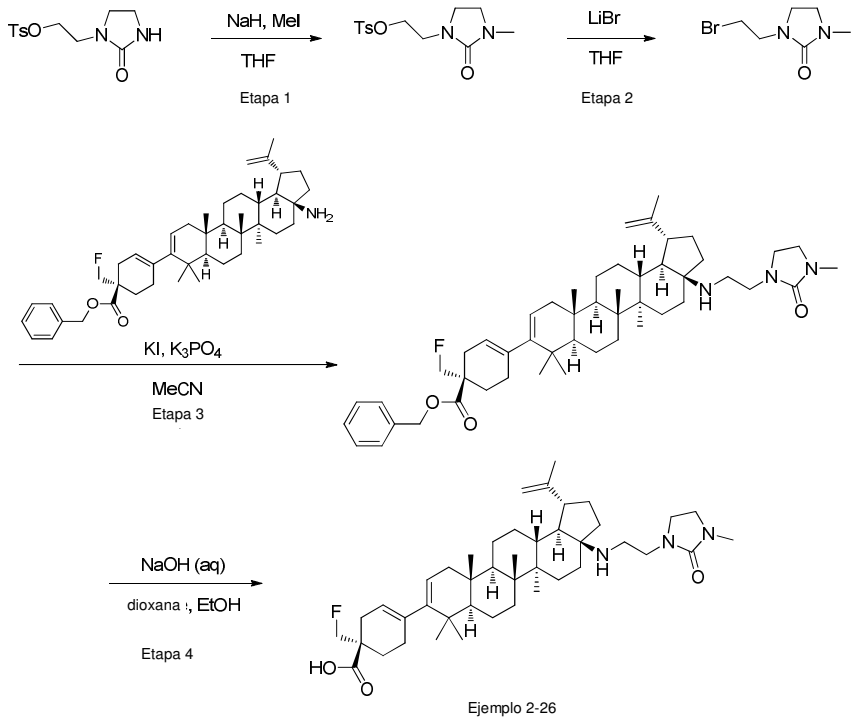
Etapa 3. Una solución de ácido ((S)-1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (31 mg, 0,040 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) y EtOH (0,25 ml) se trató con hidróxido de sodio (0,101 ml, 0,202 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se calentó a 70 ºC durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (procedimiento 2-1) para dar ácido (S)-1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(2-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico ·TFA (19,0 mg, 58 % de rendimiento) como un sólido amorfo blanco.

RMN de $^1$H (500MHz, ácido acético-$d_4$) □ = 5,39 (a, s, 1H), 5,24 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,65 - 4,56 (m, 1H), 4,55 - 4,46 (m, 1H), 3,73 (dd, J=8,2, 3,66 (m, 2H), 3,65 - 3,51 (m, 2H), 3,47 - 3,43 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,87 - 2,75 (m, 1H), 2,61 (d, J=17,5 Hz, 1H), 2,32 - 1,08 (m, 33H), 1,76 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,94 (s, 3H); CL/EM (ESI) m/e 678,5 [(M+H)+, calcd. para C45H72FN2O5S 678,5], tR = 4,30

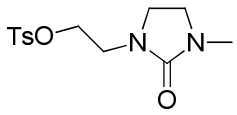
min (procedimiento 3-2); HPLC (procedimiento 2-1): tR = 18,88 min; HPLC (procedimiento 2-2): t= 20,30 min:

Ejemplo 2-26

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

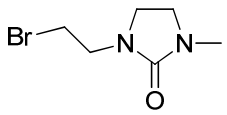



Etapa 1. Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 2- (3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)etilo



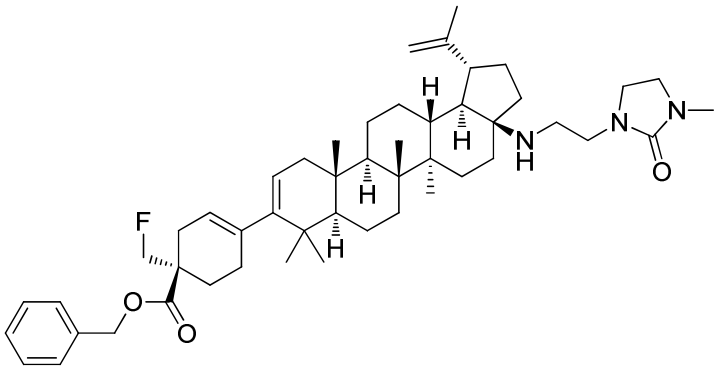
A una solución de 4-metilbencenosulfonato de 2- (2-oxoimidazolidin-1-il)etilo (135 mg, 0,475 mmol) en THF (4 ml) a 0 ºC se añadió bis (trimetilsilil) amida de sodio (0,522 ml, 0,522 mmol). Después de agitar durante 5 minutos se añadió yodometano (0,119 ml, 1,899 mmol) con una jeringa. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se transfirió a un embudo de separación que contiene solución de NaHCO3 acuoso saturado (10 ml). La capa acuosa se extrajo después con acetato de etilo (4 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (1 % → 5 %de metanol en CH2Cl2; columna de 40 g) para dar 4-metilbencenosulfonato de 2- (3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)etilo (91,3 mg, 0,306 mmol, 65 % de rendimiento) como un aceite de color verde claro: RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 7,83 - 7,77 (m, 2H), 7,37 (d, J=8,0 Hz, 2H), 4,15 (t, J=5,1 Hz, 2H), 3,45 (t, J=5,0 Hz, 2H), 3,43 - 3,37 (m, 2H), 3,29 - 3,23 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,47 (s, 3H); CL/EM (ESI) m/e 299.2 [(M+H)+, calcd para C13H19N2O4S 299.1], tR = 1.61 min (procedimiento 2-1).

Etapa 2. Preparación de 1- (2-bromoetil) -3-metilimidazolidin-2-ona



A una solución de 5-metilbencenosulfonato de 2- (3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)etilo (158 mg, 0,530 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente se añadió bromuro de litio (138 mg, 1,589 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla se transfirió a un embudo de separación que contiene solución acuosa saturada de NaHCO3 (5 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo después con acetato de etilo (4 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (2 % → 5 %de metanol en CH2Cl2; columna de 40 g) para dar 1-(2-bromoetil)-3-metilimidazolidin-2-ona (92,3 mg, 0,306 mmol, 84 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo: RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 3,65 - 3,60 (m, 2H), 3,52 - 3,44 (m, 4H), 3,38 – 3,32 (m, 2H), 2,82 (s, 3H); CL/EM (ESI) m/e 207,2 [(M+H)+, calc. para C6H12BrN2O 207,0], tR = 1,70 min (procedimiento 2-1).

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



Etapa 3 A una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (60 mg, 0,091 mmol), 1-(2-bromoetil)-3-metilimidazolidin-2-ona (56,8 mg, 0,274 mmol), fosfato potásico tribásico (78 mg, 0,366 mmol) en yoduro potásico (45,6 mg, 0,274 mmol) en un recipiente a presión secado en horno se añadió acetonitrilo (1,0 ml). La tapa se selló y la mezcla de reacción se calentó a 120 ºC durante 14 horas. La mezcla se transfirió a un embudo de separación que contiene agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (10 % de 9:1 de acetona:metanol / 90 % de hexanos → 50 % 9:1 de acetona:metanol/50 % de hexanos, columna de 24 g, 220 nm) para proporcionar 1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-

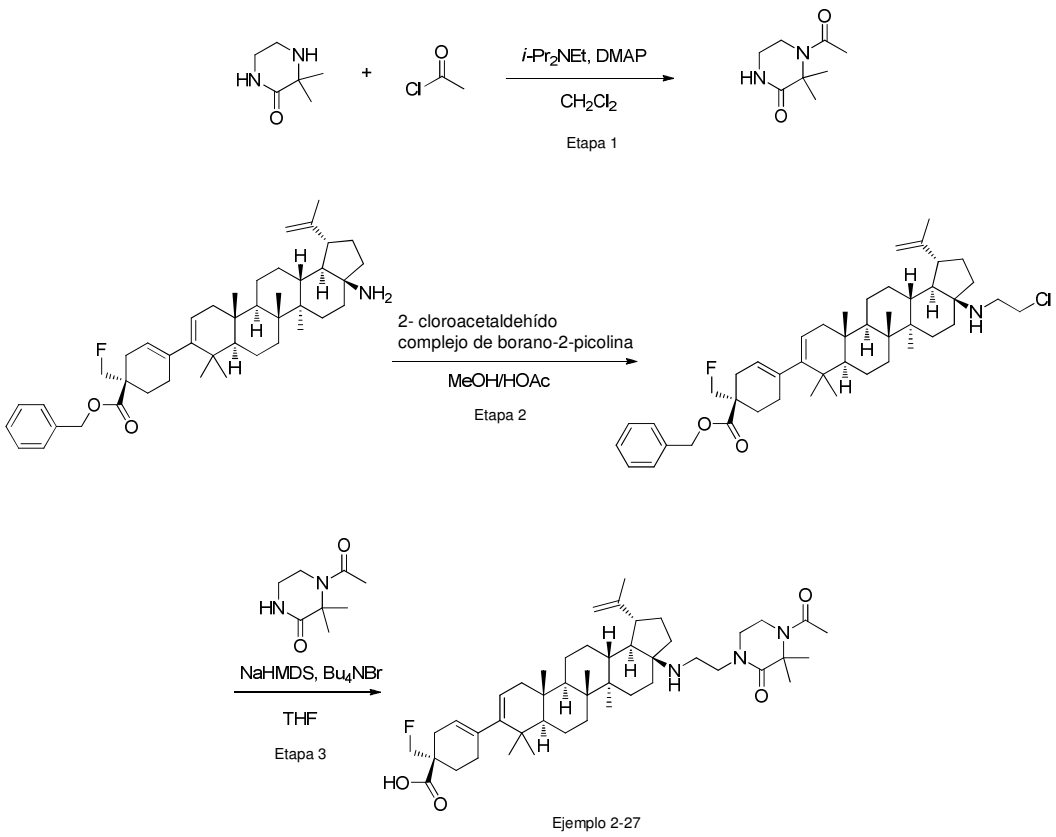
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S-bencilo) (47,7 mg, 0,061 mmol, 66 % de rendimiento) como una espuma blanca: RMN de $^1$H (500MHz, CLOROFORMO-d) □ 7,40 - 7,33 (m, 5H), 5,33 (a, s, 1H), 5,23 - 5,16 (m, 2H), 5.14 (dd, J=6,2, 1,6 Hz, 1H), 4,72 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,63 - 4,56 (m, 2H), 4,53 - 4,47 (m, 1H), 3,45 - 3,20 (m, 6H), 2,82 (s, 3H), 2,68 - 2,51 (m, 4H), 2,19 - 0,87 (m 27H), 1,70 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,85 (s, 3H); CLE/EM m/e 782,6 [(M+H)+, calc. para C50H73FN3O3 782,6], tR = 4,56 min (procedimiento 2-3).

Etapa 4. Una solución de ácido ((S)-1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (46 mg, 0,059 mmol) se trató con hidróxido de sodio (2 M acuoso) (0,147 ml, 0,294 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se calentó a 70 ºC durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (procedimiento 2-1) para dar ácido (S)-1-(fluorometil)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((3-(2-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico ·TFA (35,6 mg, 74 % de rendimiento) como un sólido amorfo blanco.

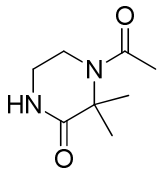
RMN de $^1$H (500MHz, ácido acético-$d_4$) □ = 5,39 (a, s, 1H), 5,25 (d, J=4,7 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,64 - 4,57 (m, 1H), 4,55 - 4,47 (m, 1H), 3,63 - 3,40 (m, 8H), 2,84 (s, 3H), 2,85 - 2,81 (m, 1H), 2,61 (d, J=16,5 Hz, 1H), 2,31 - 1,12 (m, 27H), 1,76 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); CL/EM (ESI) m/e 692,6 [(M+H)+, calcd. para C43H67FN3O3 692,5], tR = 4,19 min (procedimiento 2-2); HPLC (procedimiento 2-1): tR = 18,80 min; HPLC (procedimiento 2-2): t= 20,44 min:

Ejemplo 2-27

Preparación de ácido (S)-4-((1R, 3aS, 5aR, 5BR, 7aR, 11aS, 11BR, 13aR, 13bR)3a-((2-(4-acetil-3,3-dimetil-2-oxopiperazin- 1-il)etil)amino)-5a, 5b, 8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)2,3,3a, 4,5,5a, 5b, 6, 7,7a, 8,11,11a, 11b, 12,13,13a, 13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico



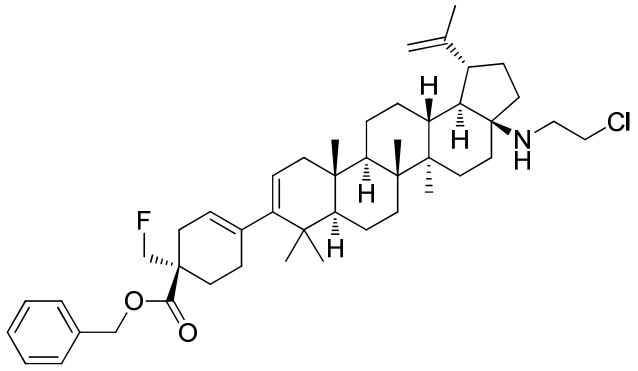

Etapa 1. 1 Preparación de 4-acetil-3,3-dimetilpiperazin-2-ona



A una solución de 3,3-dimetilpiperazin-2-ona (50 mg, 0,390 mmol) en CH2Cl2 (1,2 ml) a 0 ºC se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,204 ml, 1,170 mmol) seguido de la adición lenta de cloruro de acetilo (0,031 ml, 0,429 mmol).

Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 4 h. A continuación, la mezcla se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (25 % 4:1 de CH2Cl2:MeOH con 0,2 % de NH4OH/75 % de CH2Cl2 → 100 % de 4:1 CH2Cl2:MeOH con 0,2 % de NH4OH; columna de 40 g, □ = 220 nm) para proporcionar 4-acetil-3,3-dimetilpiperazin-2-ona (59,6 mg, 0,350 mmol, 90 % de rendimiento) como un sólido incoloro: RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) □ 3,64 - 3,57 (m, 2H), 3,46 - 3,39 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,77 (s, 6H); CL/EM (ESI) m/e 171,3 [(M+H)+, calcd para C8H15N2O2 171.2], tR = 0,43 min (procedimiento 2-1).

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




Una mezcla de 4-((1R, 3aS, 5aR, 5BR, 7aR, 11aS, 11BR, 13aR, 13bR) 3a-amino-5a, 5b, 8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)2,3,3a, 4,5,5a, 5b, 6,7,7a,

8,11,11a, 11b, 12,13,13a, 13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (100 mg, 0,152 mmol), 2-cloroacetaldehído (0,028 ml, 0,229 mmol) y complejo de borano-2-picolina (24,46 mg, 0,229 mmol) en MeOH (1 ml) y ácido acético (0,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se transfirió a un embudo de separación que contiene solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (4 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (10 % de 9:1 de acetona:metanol / 90 % de hexanos → 50 % 9:1 de acetona:metanol/50 % de hexanos, columna de 40 g, 220 nm) para proporcionar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-cloroetil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S-bencilo) (57 mg, 0,079 mmol, 52 % de rendimiento) como una espuma incolora: RMN de $^{1}$H (500MHz, CLOROFORMO-d) □ 7,40 - 7,31 (m, 5H), 5,33 (a, s, 1H), 5,23 - 5,16 (m, 2H), 5,14 (dd, J=6,1, 1,7 Hz, 1H), 4,73 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,63 - 4,56 (m, 2H), 4,53 - 4,46 (m, 1H), 3,72 - 3,65 (m, 2H), 2,85 - 2,72 (m, 2H), 2,67 - 2,57 (m, 2H), 2,17 - 1,02 (m, 27H), 1,71 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,86 (s, 3H); CLE/EM m/e 718,6 [(M+H)+, calc. para C46H66ClFNO2 718,5], tR = 4,82 min (procedimiento 2-3).

Etapa 3. A una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-cloroetil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxilato de (S)-bencilo (22 mg, 0,031 mmol), 4-acetil-3,3-dimetilpiperazin-2-ona (15,64 mg, 0,092 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (9,87 mg, 0,031 mmol) en THF (0,6 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se añadió bis(trimetilsilil)amida de sodio (0,092 ml, 0,092 mmol). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 5 minutos. El baño de refrigeración se retiró y después se calentó la mezcla de reacción a 75 ºC durante 14 horas. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en dioxano / metanol / agua y se neutralizó mediante la adición de HCl 2 N (0,10 ml). La solución se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (procedimiento 2-1) para dar ácido (S)-4-((1R, 3aS, 5aR, 5BR, 7aR, 11aS, 11BR, 13aR, 13bR)3a-((2-(4-acetil-3,3-dimetil-2-oxopiperazin- 1-il)etil)amino)-5a, 5b, 8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)2,3,3a, 4,5,5a, 5b, 6, 7,7a, 8,11,11a, 11b, 12,13,13a, 13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a] crisen-9-il)-1-(fluorometil)ciclohex-3-enocarboxílico TFA (9,6 mg, 34 % de rendimiento) como un sólido amorfo blanco: RMN de $^1$H (500MHz, ácido acético-$d_4$) □ = 5,39 (a, s, 1H), 5,25 (d, J=4,7 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,65 - 4,57 (m, 1H), 4,55 - 4,47 (m, 1H), 3,96 - 3,76 (m, 3H), 3,73 - 3,64 (m, 3H), 3,53 (t, J=4,1 Hz, 2H), 2,82 (t, J=11,1 Hz, 1H), 2,61 (d, J=16,6 Hz, 1H), 2,31 - 1,12 (s, 27H), 2,22 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 1,77 (s, 6H), 1,22 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,96 (s, 3H); CL/EM (ESI) m/e 762,6 [(M+H)+, calcd. para C47H73FN3O4

762,6], tR = 4,29 min (procedimiento 2-2); HPLC (procedimiento 2-1): tR = 19,04 min; HPLC (procedimiento 2-2): t= 20,23 min:

Ensayo de cultivo de células de VIH – Las células MT-2 y las células 293T se obtuvieron del NIH AIDS Research and Reference Reagent Program. Las células MT-2 se propagaron en medio RPM1 1640 suplementado con 10 % de suero bovino fetal inactivado por calor, 100 □g/ml de penicilina G y hasta 100 unidades/ml de estreptomicina. Las células 293T se propagaron en medio DMEM suplementado con 10 % de suero bovino fetal inactivado (FBS) por calor, 100 unidades/ml de penicilina G y 100 □g/ml de estreptomicina. El clon de ADN provirírico de NL4-3 se obtuvo del Programa de Reactivo de Referencia e Investigación del VIH SIDA. Un virus NL4-3 recombinante, en el que una sección del gen nef a partir de NL4-3 se reemplazó con el gen de luciferasa de Renilla, se usó como un virus de referencia. Además, el residuo Gag P373 se convirtió en P373S. Brevemente, el virus recombinante se preparó por transfección del clon proviral alterado de NL4-3. Las transfecciones se realizaron en células 293T usando Lipofectamine PLUS de Invitrogen (Carlsbad, CA), de conformidad con las instrucciones del fabricante. El virus se tituló en células MT-2 usando la actividad de la enzima luciferasa como un marcador. La luciferasa se cuantificó usando el kit de Luciferasa Dual de Promega (Madison, WI), con modificaciones al protocolo del fabricante. La solución de Lisis Pasiva diluida se premezcló con el Reactivo de Ensayo de Luciferasa resuspendido y el Sustrato Stop & Glo resuspendido (relación 2:1:1). Se añadieron cincuenta (50) µl de la mezcla a cada cavidad aspirada en placas de ensayo y se midió la actividad de luciferasa inmediatamente en Wallac

TriLux (Perkin-Elmer). Las actividades antivirales de los inhibidores con respecto al virus recombinante se cuantificaron mediante la medición de la actividad de luciferasa en células infectadas durante 4-5 días con recombinantes NLRluc en presencia de diluciones en serie del inhibidor. Los datos de $CE_{50}$ de los compuestos se muestran en la Tabla 1 a continuación.

Determinación de la CE50 para WT, CE50 para A364V y CE50 para los virus 92UG029:

WT se refiere al virus del VIH salvaje.

El gen de la luciferasa de Renilla que expresa NL4-3 del VIH se convirtió en el virus gag A364V mediante mutagénesis dirigida a sitio. A364V es un mutante dirigido a sitio.

El VIH-1 92UG029 se obtuvo del NIH (número de catálogo: 1650). Este es un virus de Gag de subtipo A y Env de subtipo A, X4 (SI) de Uganda. Referencia: Red de la OMS para el aislamiento y caracterización del VIH. AIDS Res. Hum. Retro. 1359, 4311994. La región Gag/Pr de 92UG029 se usó para reemplazar la de un virus VIH-1 NL4-3 que expresa el gen de la luciferasa de Renilla.

Se usaron ambos virus recombinantes como se ha descrito anteriormente en el ensayo de cultivo de células de VIH para el virus NL4-3.

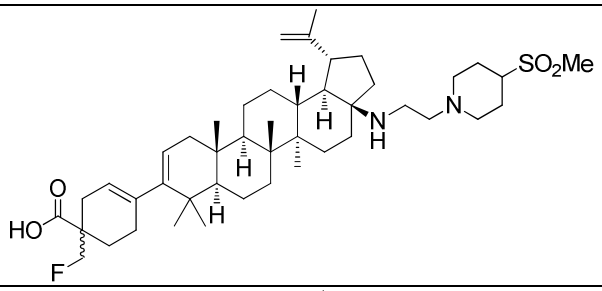
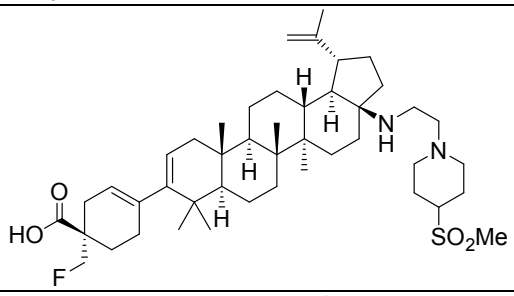
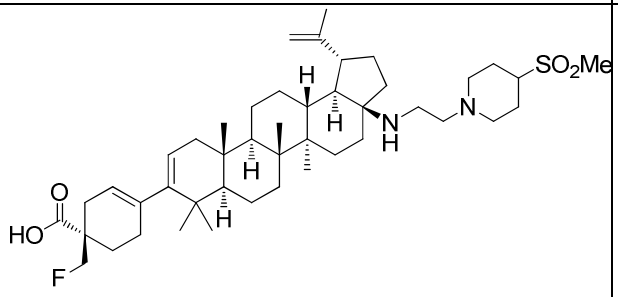
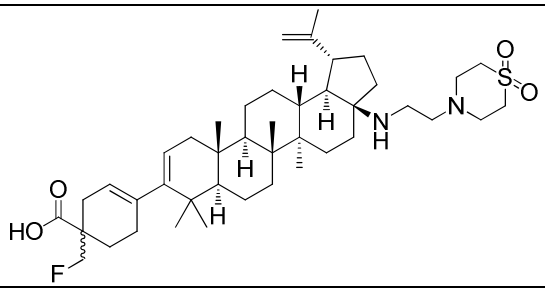
Los datos de CE50 de WT, la CE50 de A364V y la CE50 de 92UG029 para los compuestos se muestran en la Tabla 1 y la Tabla 2.

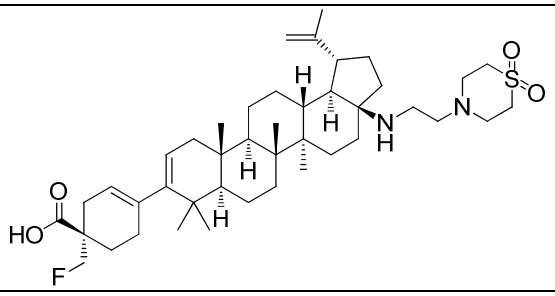
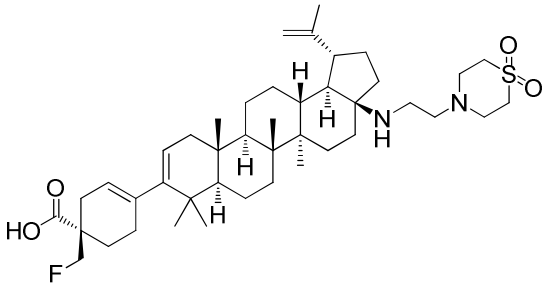
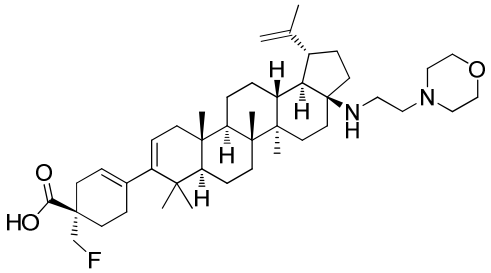
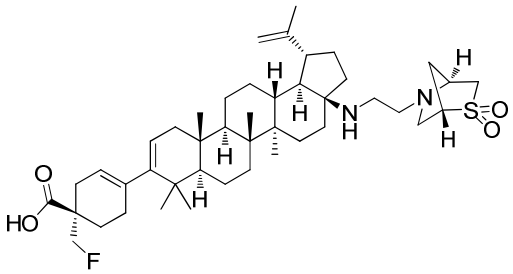
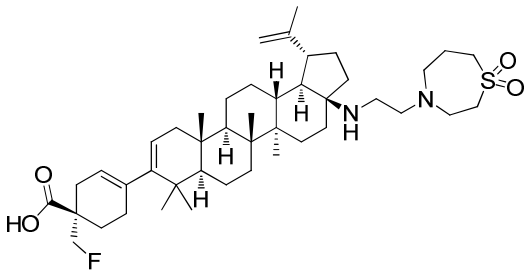
Los datos de la Tabla 2 se generó con una entrada viral 3 veces más alta que los datos generados por los datos de criba regulares notificados en la Tabla 1.

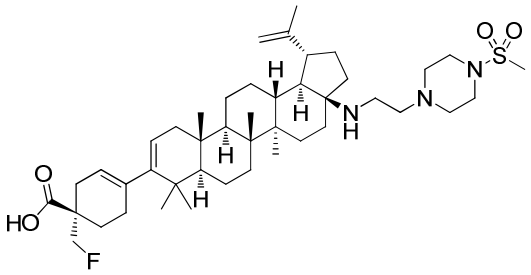
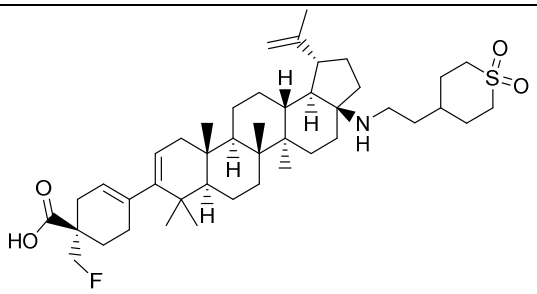
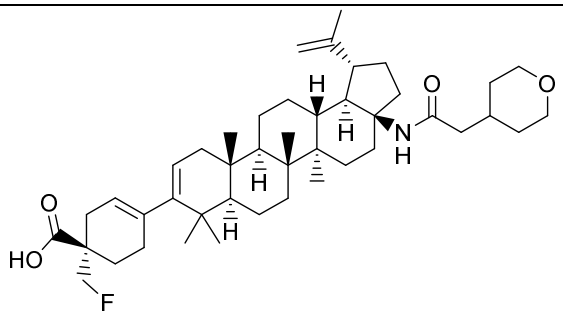
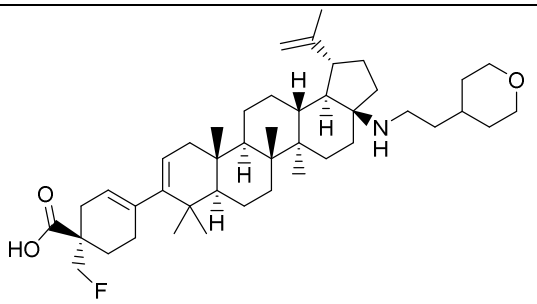
Clave de datos biológicos para las CE50

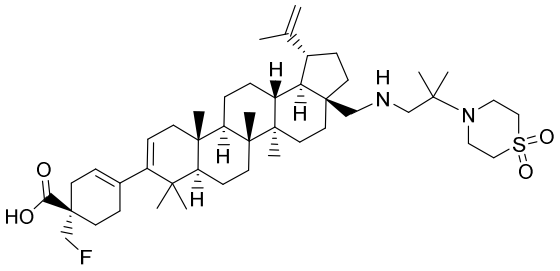
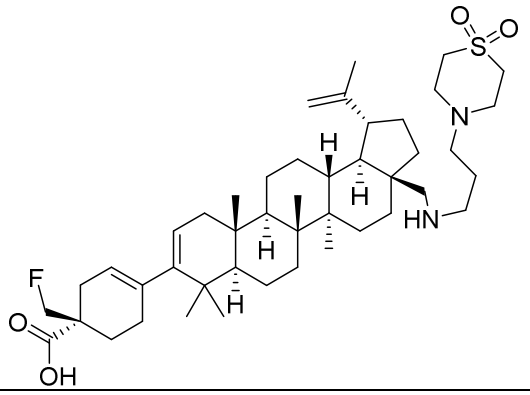
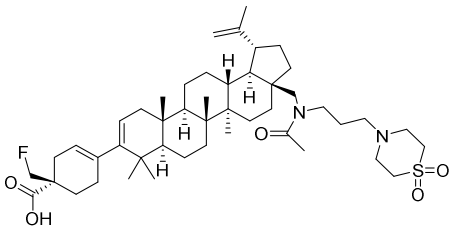
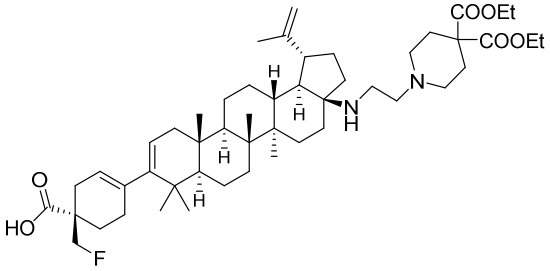
| Compuestos con CE50 >0,05 μM | Compuestos con CE50 >0,05 μM |
|---|---|
| Grupo “B” | Grupo “A” |

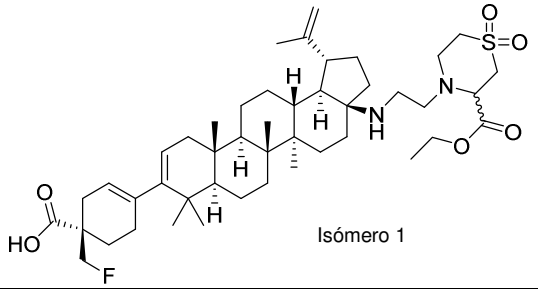
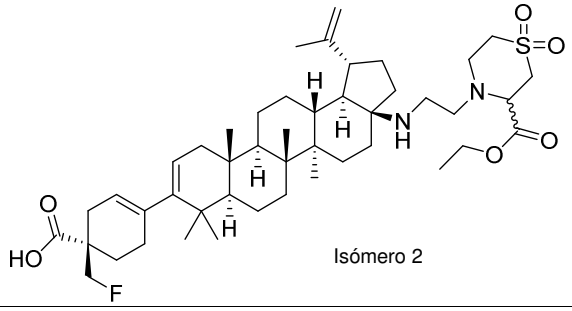
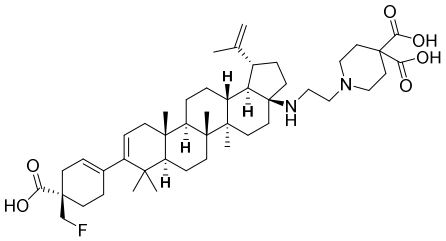
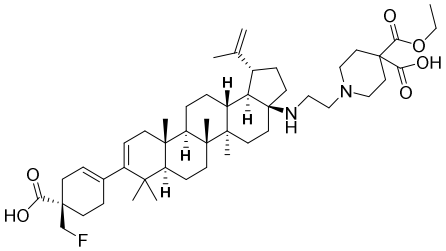
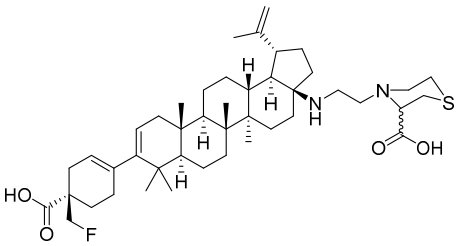
TABLA 1

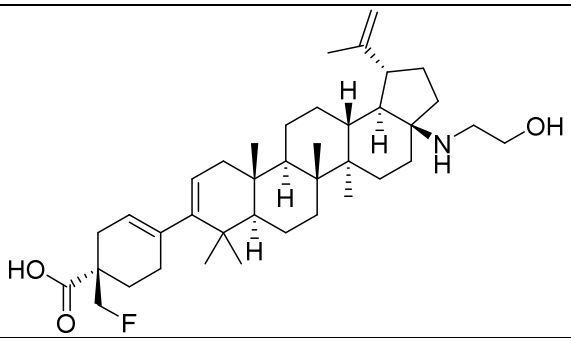
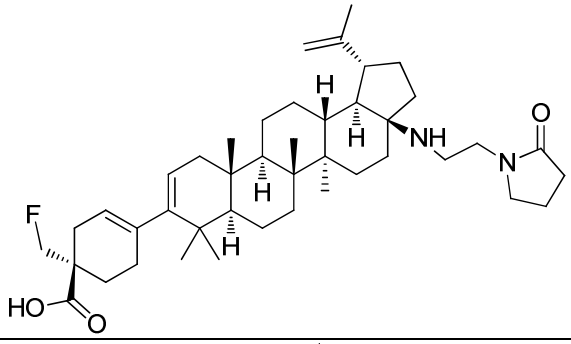
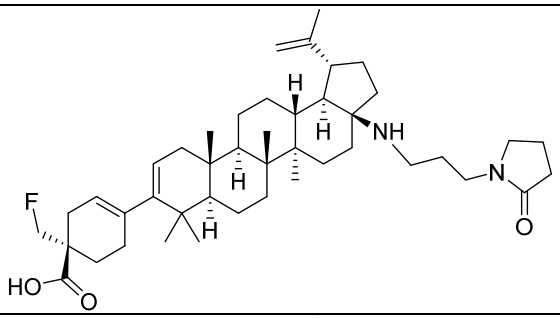
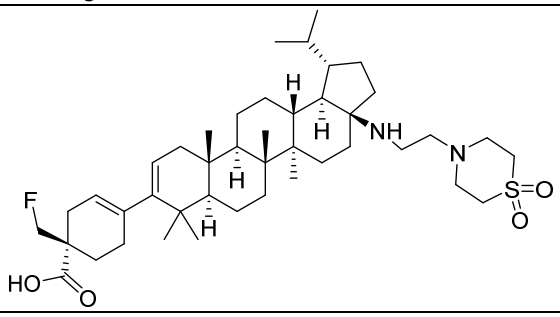
| Nº de ejemplo | Estructura | WT (CE50, (uM) | A364V (CE50, uM) | 92UG029 Clado A T332S/V362I/V370A (CE50, uM) |
|---|---|---|---|---|
| 1 |  | 0,00175 | 0,123 | 0,00293 |
| 1a |  | 0,00225 | 0,109 | 0,00532 |
| 1b |  | 0,00193 | 0,176 | 0,00348 |
| 2 |  | 0,00129 | 0,0847 | 0,00461 |

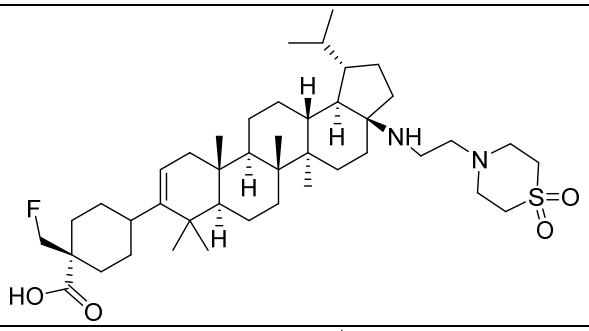
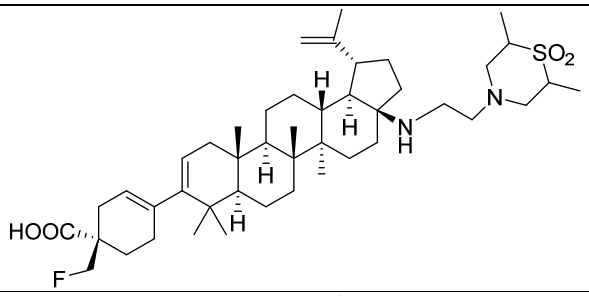
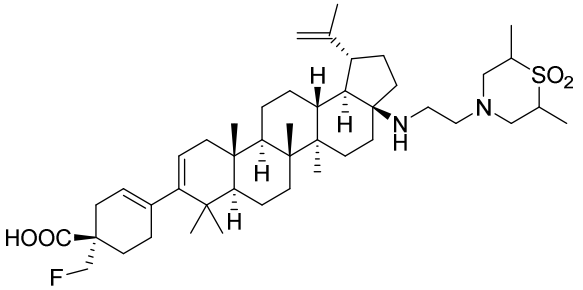
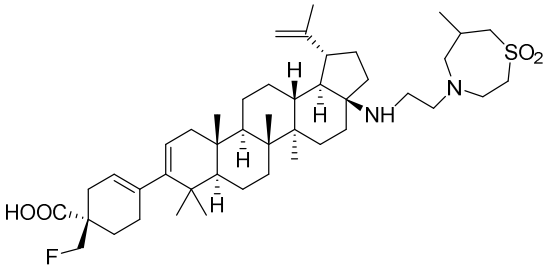
| Nº de ejemplo | Estructura | WT (CE50, (uM) | A364V (CE50, uM) | 92UG029 Clado A T332S/V362I/V370A (CE50, uM) |
|---|---|---|---|---|
| 2a |  | 0,00198 | 0,160 | 0,00706 |
| 2b |  | 0,00148 | 0,201 | 0,00618 |
| 3 |  | 0,00453 | 0,679 | |
| 4 |  | 0,00141 | 0,0392 | |
| 5 |  | 0,00160 | 0,0299 | |

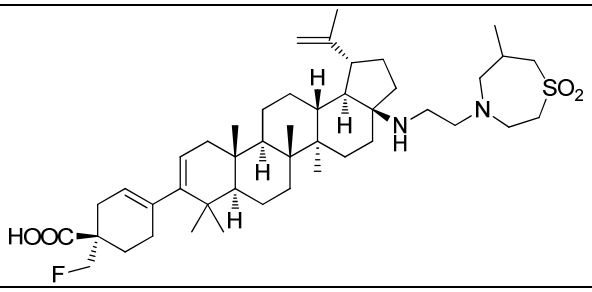
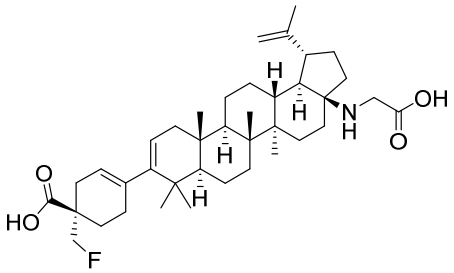
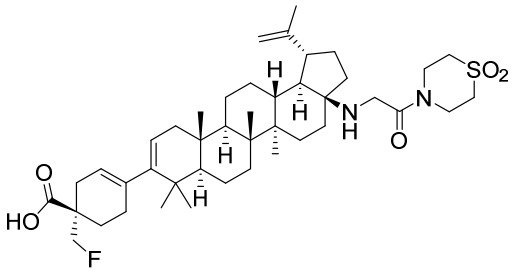
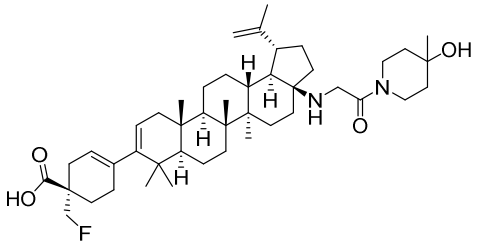
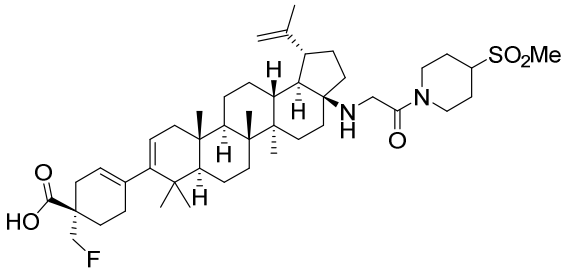
| Nº de ejemplo | Estructura | WT (CE50, (uM) | A364V (CE50, uM) | 92UG029 Clado A T332S/V362I/V370A (CE50, uM) |
|---|---|---|---|---|
| 6 |  | 0,00195 | 0,0764 | |
| 7 |  | A | B | |
| 8 |  | B | B | |
| 9 |  | A | B | |

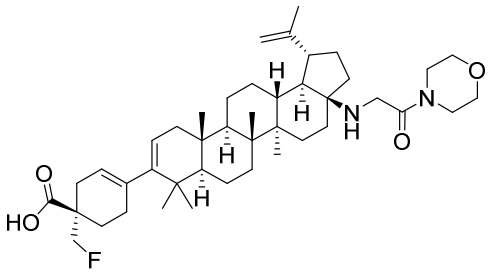
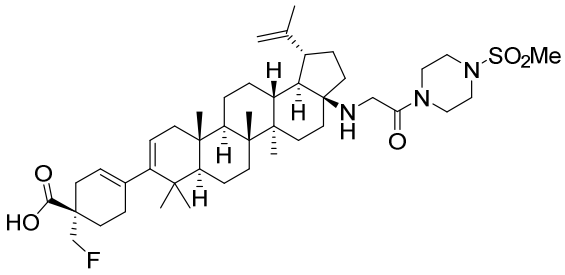
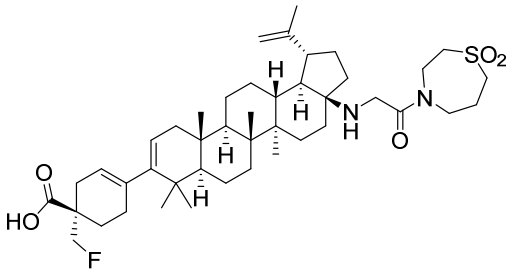
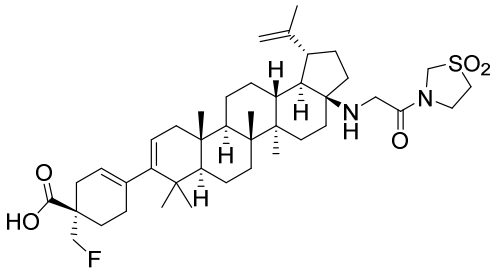
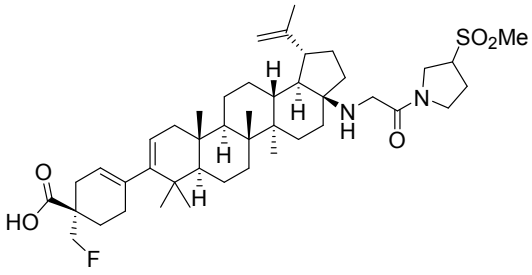
| Nº de ejemplo | Estructura | WT (CE50, (uM) | A364V (CE50, uM) | 92UG029 Clado A T332S/V362I/V370A (CE50, uM) |
|---|---|---|---|---|
| 10 |  | A | A | |
| 11 |  | A | A | |
| 12 |  | A | B | |
| 13 |  | 0,0188 | 0,196 | |

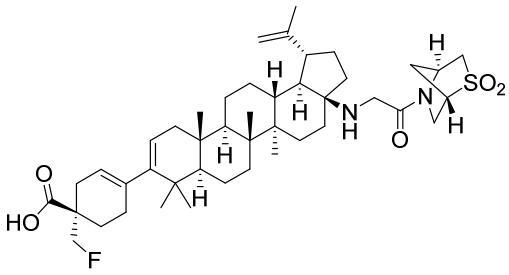
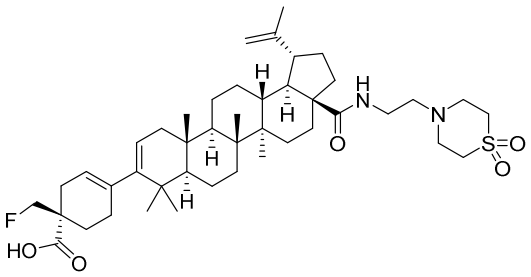
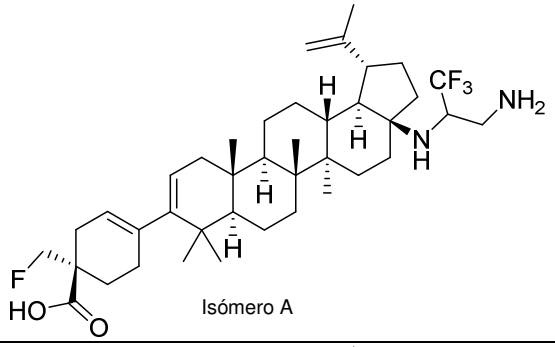
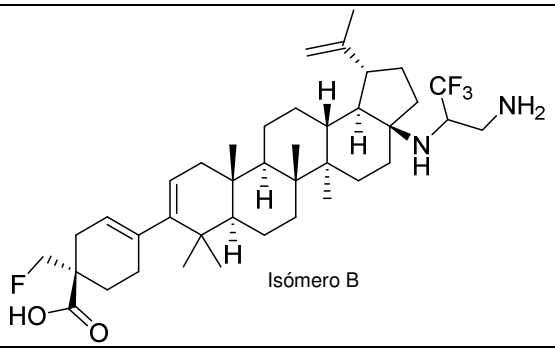
| Nº de ejemplo | Estructura | WT (CE50, (uM) | A364V (CE50, uM) | 92UG029 Clado A T332S/V362I/V370A (CE50, uM) |
|---|---|---|---|---|
| 14 |  Isómero 1 | A | A | |
| 15 |  Isómero 2 | A | A | |
| 16 |  | 0,430 | 3,00 | |
| 17 |  | 0,0194 | 3,00 | |
| 18 |  | 0,0243 | 3,00 | |

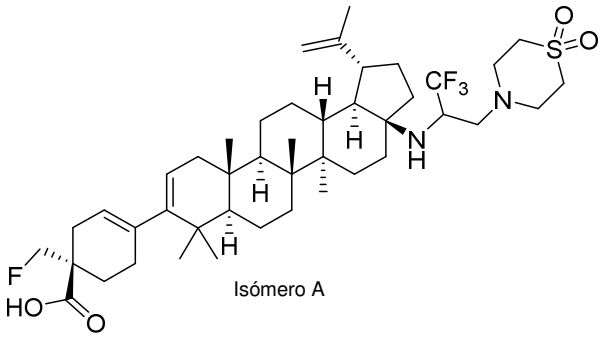
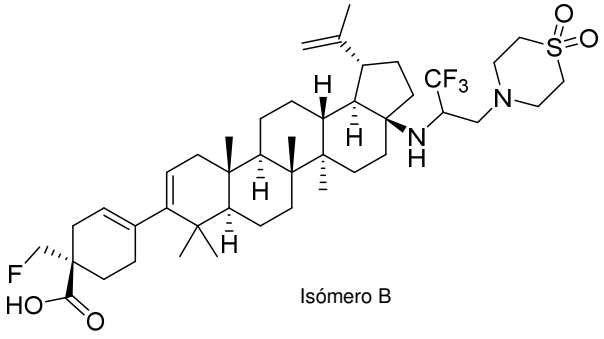
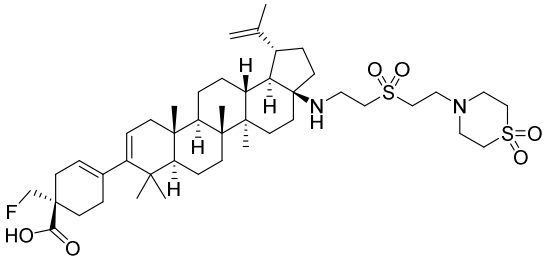
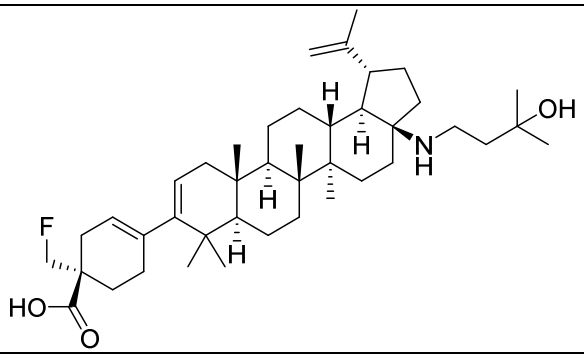
| Nº de ejemplo | Estructura | WT (CE50, (uM) | A364V (CE50, uM) | 92UG029 Clado A T332S/V362I/V370A (CE50, uM) |
|---|---|---|---|---|
| 19 |  | A | B | |
| 20 |  | 0,00253 | 0,129 | |
| 21 |  | A | B | |
| 22 |  | 0,00134 | 0,0513 | |

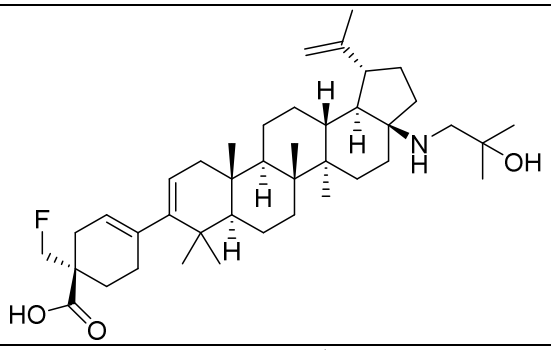
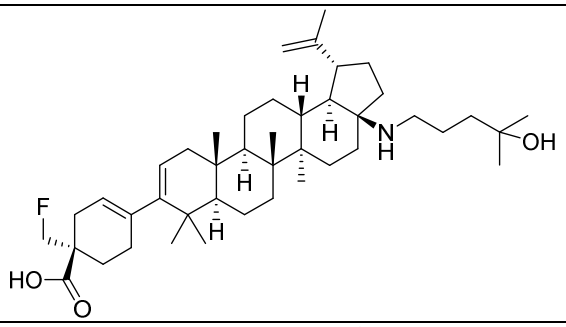
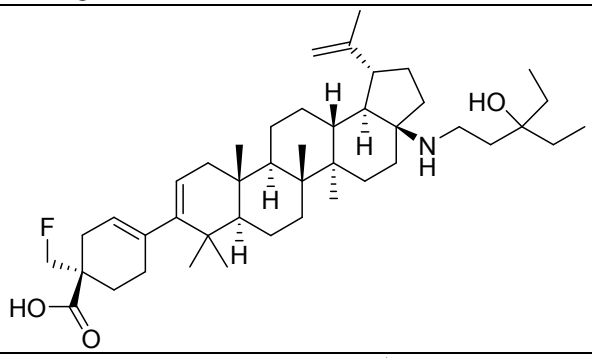
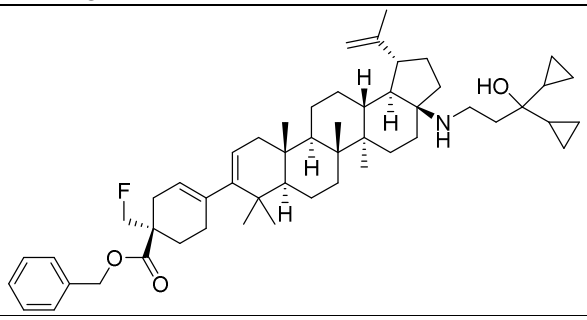
| Nº de ejemplo | Estructura | WT (CE50, (uM) | A364V (CE50, uM) | 92UG029 Clado A T332S/V362I/V370A (CE50, uM) |
|---|---|---|---|---|
| 23 |  | A | B | |
| 24 |  | A | B | |
| 25 |  | A | B | |
| 26 |  | A | B | |

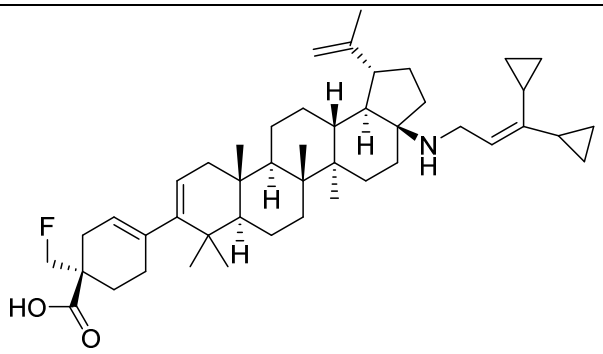
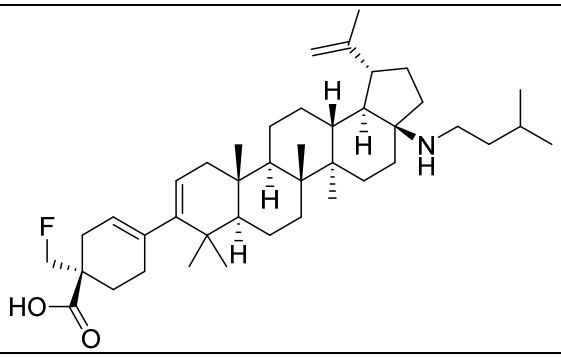
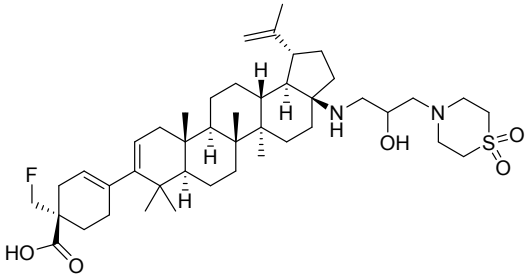
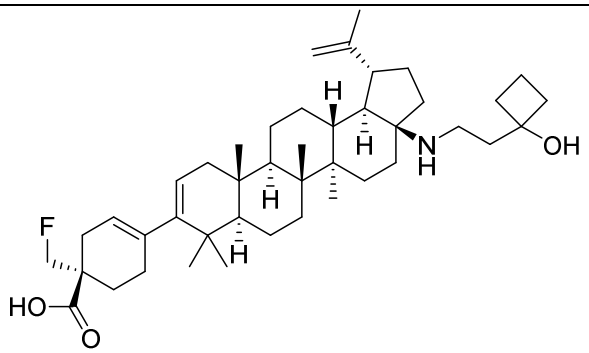
| Nº de ejemplo | Estructura | WT (CE50, (uM) | A364V (CE50, uM) | 92UG029 Clado A T332S/V362I/V370A (CE50, uM) |
|---|---|---|---|---|
| 27 |  | A | B | |
| 28 |  | B | B | |
| 29 |  | A | B | |
| 30 |  | 0,00298 | 0,551 | |
| 31 |  | A | B | |

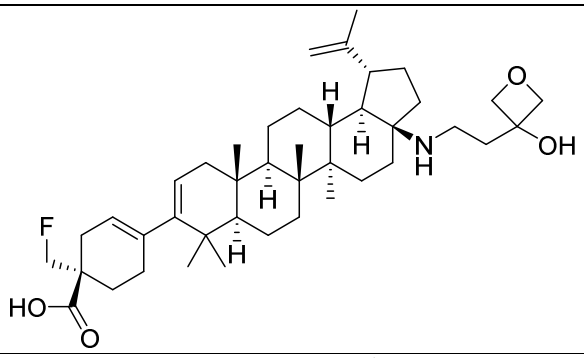
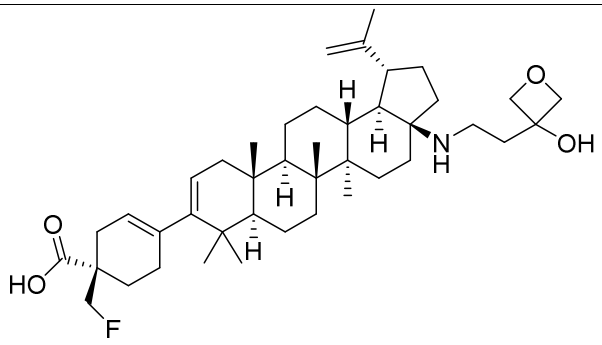
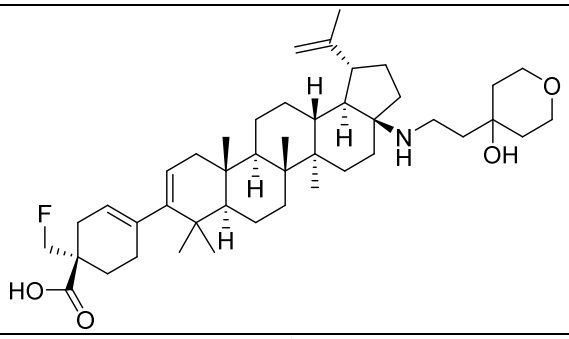
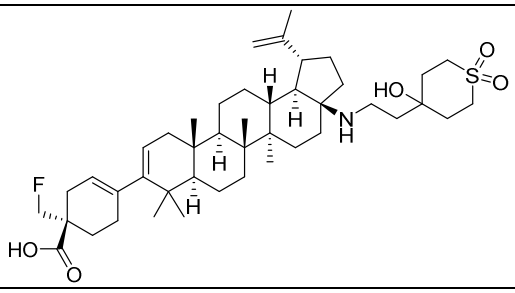
| Nº de ejemplo | Estructura | WT (CE50, (uM) | A364V (CE50, uM) | 92UG029 Clado A T332S/V362I/V370A (CE50, uM) |
|---|---|---|---|---|
| 32 |  | A | B | |
| 33 |  | A | B | |
| 34 |  | A | A | |
| 35 |  | 0,00157 | 0,157 | |
| 36 |  | A | B | |

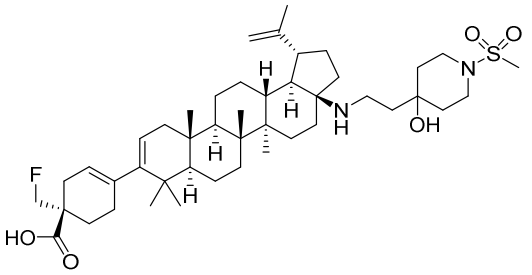
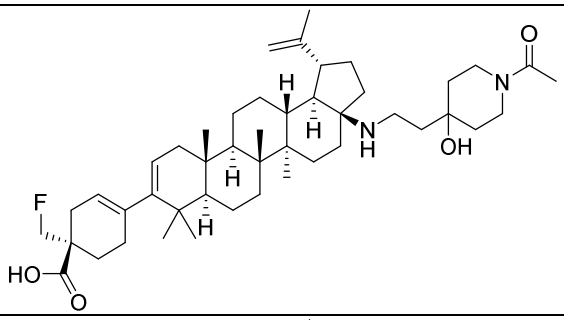
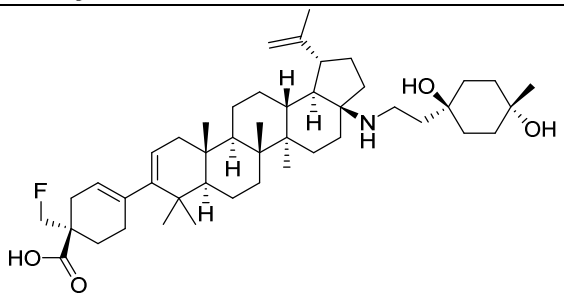
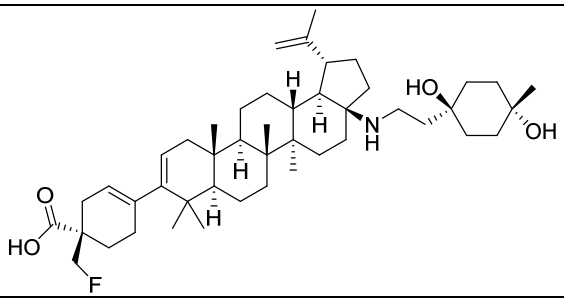
| Nº de ejemplo | Estructura | WT (CE50, (uM) | A364V (CE50, uM) | 92UG029 Clado A T332S/V362I/V370A (CE50, uM) |
|---|---|---|---|---|
| 37 |  | A | B | |
| 38 |  | A | A | |
| 39 |  Isómero A | 0,0473 | 2,03 | |
| 40 |  Isómero B | 0,0687 | 3,00 | |

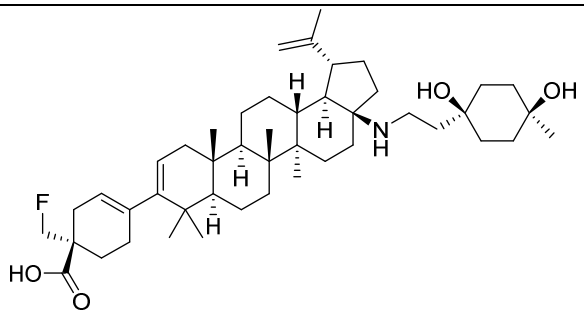
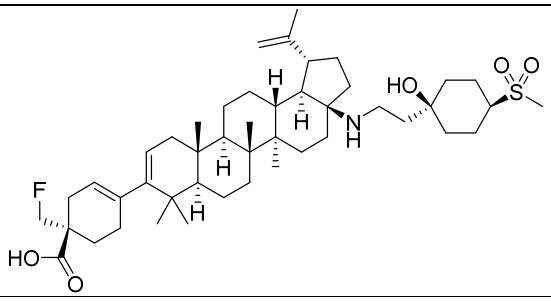
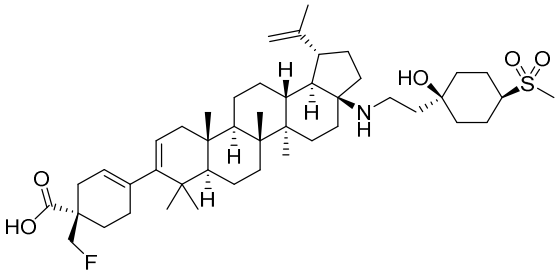
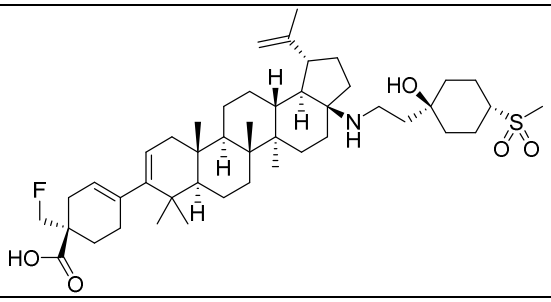
| Nº de ejemplo | Estructura | WT (CE50, (uM) | A364V (CE50, uM) | 92UG029 Clado A T332S/V362I/V370A (CE50, uM) |
|---|---|---|---|---|
| 41 |  Isómero A | B | B | |
| 42 |  Isómero B | B | B | |
| 43 |  | 0,00335 | 0,585 | |
| 2-1 |  | A | B | |

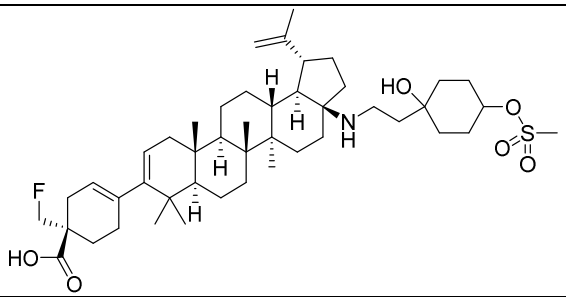
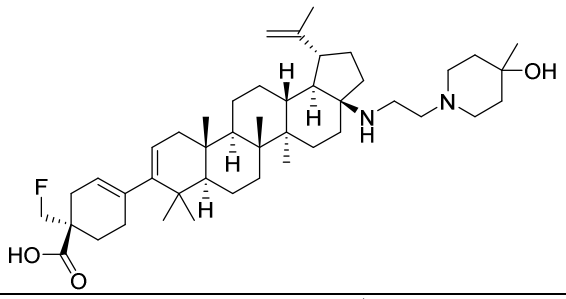
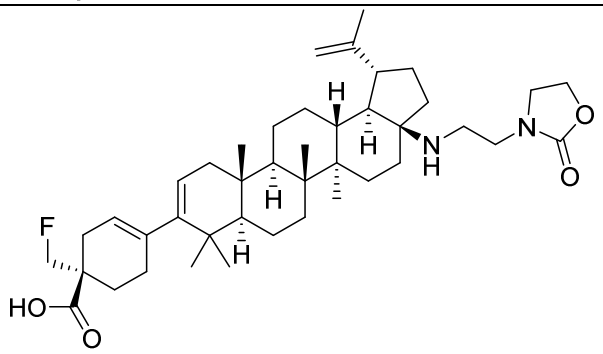
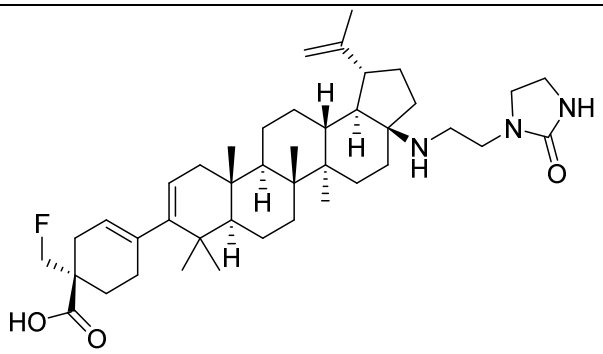
| Nº de ejemplo | Estructura | WT (CE50, (uM) | A364V (CE50, uM) | 92UG029 Clado A T332S/V362I/V370A (CE50, uM) |
|---|---|---|---|---|
| 2-2 |  | A | B | |
| 2-3 |  | A | B | |
| 2-4 |  | A | B | |
| 2-5 |  | A | B | |

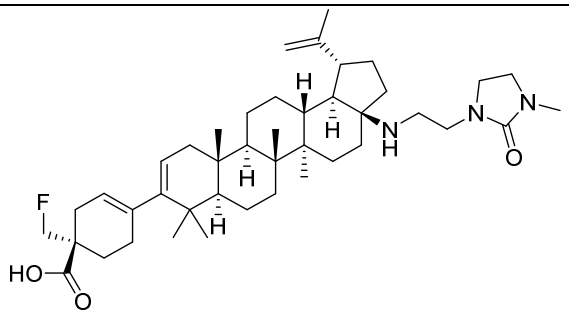
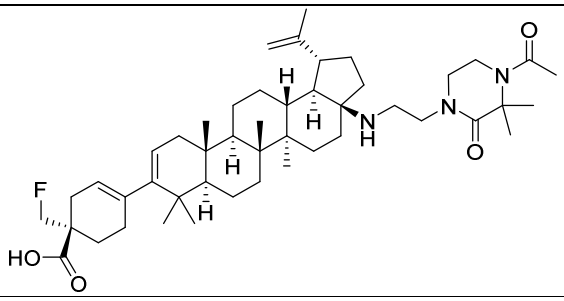
| Nº de ejemplo | Estructura | WT (CE50, (uM) | A364V (CE50, uM) | 92UG029 Clado A T332S/V362I/V370A (CE50, uM) |
|---|---|---|---|---|
| 2-6 |  | 0,0110 | 3,00 | |
| 2-7 |  | 0,116 | 3,00 | |
| 2-8 |  | 0,00233 | 1,91 | |
| 2-9 |  | A | B | |

| Nº de ejemplo | Estructura | WT (CE50, (uM) | A364V (CE50, uM) | 92UG029 Clado A T332S/V362I/V370A (CE50, uM) |
|---|---|---|---|---|
| 2-10 |  | A | B | |
| 2-11 |  | A | B | 0,0153 |
| 2-12 |  | 0,00201 | 0,348 | |
| 2-13 |  | A | B | |

| Nº de ejemplo | Estructura | WT (CE50, (uM) | A364V (CE50, uM) | 92UG029 Clado A T332S/V362I/V370A (CE50, uM) |
|---|---|---|---|---|
| 2-14 |  | 0,00256 | 0,0431 | |
| 2-15 |  | 0,00173 | 0,151 | |
| 2-16 |  | 0,00210 | 0,0571 | |
| 2-17 |  | A | A | 0,00937 |

| Nº de ejemplo | Estructura | WT (CE50, (uM) | A364V (CE50, uM) | 92UG029 Clado A T332S/V362I/V370A (CE50, uM) |
|---|---|---|---|---|
| 2-18 |  | 0,00165 | 0,854 | |
| 2-19 |  | 0,00135 | 0,0222 | |
| 2-20 |  | A | B | A |
| 2-21 |  | A | B | |

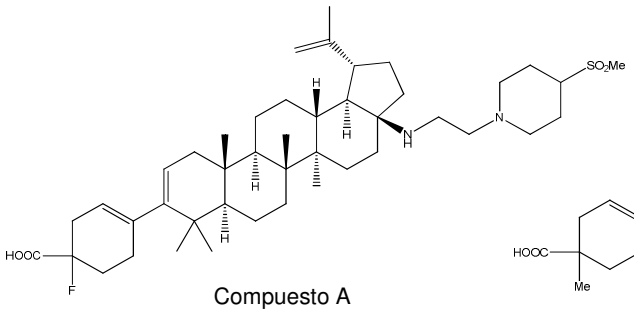
| Nº de ejemplo | Estructura | WT (CE50, (uM) | A364V (CE50, uM) | 92UG029 Clado A T332S/V362I/V370A (CE50, uM) |
|---|---|---|---|---|
| 2-22 |  | 0,00315 | 0,107 | |
| 2-23 |  | 0,00121 | 0,0597 | |
| 2-24 |  | 0,00530 | 0,932 | |
| 2-25 |  | A | B | |

| Nº de ejemplo | Estructura | WT (CE50, (uM) | A364V (CE50, uM) | 92UG029 Clado A T332S/V362I/V370A (CE50, uM) |
|---|---|---|---|---|
| 2-26 |  | A | B | |
| 2-27 |  | 0,00577 | 0,0201 | |

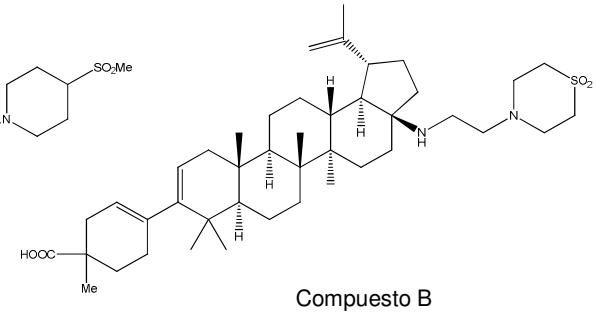
Datos comparativos

Para este aspecto, los compuestos comparativos A y B (que se han expuesto y descrito en los documentos US 20130210787 - WO 2013/123019), así como el compuesto 2 como parte de la invención en el presente documento, se prepararon como una mezcla de los diastereómeros 1-(R) y 1-(S) y se evaluaron para determinar la potencia frente a WT, virus resistente A364V y virus del clado A 92UG029. El compuesto A muestra buena potencia frente a WT, pero fue aproximadamente 7 veces y > 100 veces menos potente que el compuesto 2 frente a A364V y 92UC029, respectivamente. El compuesto B tenía una potencia comparable frente a WT en comparación con el compuesto 2. Sin embargo, el compuesto B fue 6 veces menos potente que el compuesto 2 frente a los otros dos virus (A364V y 92UC029). Los compuestos seleccionados se evaluaron también por sus propiedades farmacocinéticas en la rata (donde se muestra). Los resultados se exponen en la tabla 9 a continuación. El Compuesto 2 tenía un mejor perfil combinado (CE50 WT + CE50 A364V + EC5092UC029) en comparación con los compuestos A y B. Por lo tanto, los diastereómeros de los compuestos 2a y 2b se separaron y / o sintetizaron por separado para una evaluación adicional. La potencia/PK de los diastereómeros individuales (compuestos 2a y 2b) / PK también era comparable a lo observado con la mezcla de los diastereómeros (compuesto 2). Por lo tanto 2a y 2b eran también compuestos viables. Dado que el desarrollo de resistencia viral contra cualquier fármaco antirretroviral puede ser un problema significativo en el tratamiento de la infección por VIH-1, los compuestos con el mejor perfil de potencia contra las formas tanto salvaje

como mutantes del virus VIH-1 a menudo son excelentes candidatos para desarrollo de fármacos.

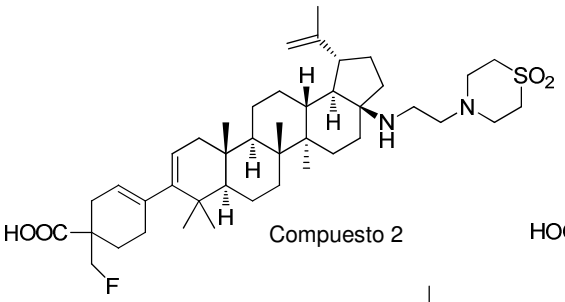



Compuesto A

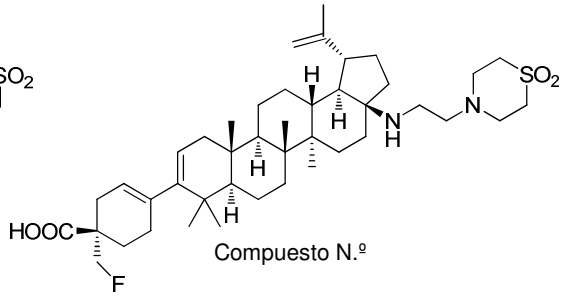



Compuesto B

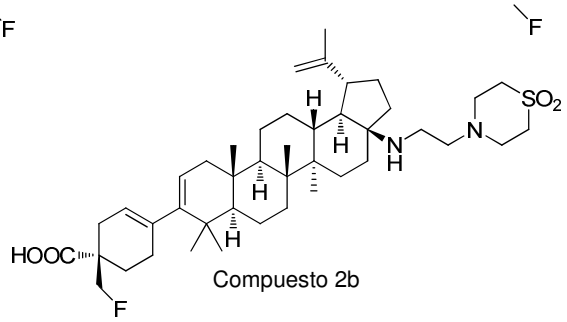
5




Compuesto 2




Compuesto N.º




Compuesto 2b

10

TABLA 2

| Compuesto | $CE_{50}$ (μM) | $CE_{50}$ A364V | $CE_{50}$ 92UG029 | AUC de rata (nM*h) |
|---|---|---|---|---|

| | | (µM) | (µM) | |
|---|---|---|---|---|
| A | 0,004 | 1,5 | 0,61 | (No analizado) |
| B | 0,002 | 1,3 | 0,03 | 6.457 |
| 2 | 0,002 | 0,21 | 0,005 | 7.933 |
| 2a | 0,002 | 0,78 | 0,02 | 7.032 |
| 2b | 0,003 | 0,17 | 0,001 | 7.394 |

Estudios de farmacocinética en ratas

Para los estudios de PO farmacocinéticos de los compuestos en ratas, los compuestos se disolvieron cada uno en PEG-400 / etanol (90/10) como solución.

Rata. Se usaron ratas Sprague-Dawley (300–350 g, Hilltop Lab Animals, Inc., Scottsdale, PA) con cánulas implantadas en la vena yugular. Las ratas se mantuvieron en ayunas durante la noche en los estudios farmacocinéticos de PO. Las muestras de sangre de 0,3 ml se recogieron de la vena yugular en tubos microtainer que contenían EDTA (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) y se centrifugaron para separar el plasma.

En el estudio de PO de los compuestos analizados, las ratas (n = 3) recibieron una dosis oral de 5 mg / kg del compuesto indicado. Las muestras de sangre en serie se recogieron antes de la dosificación y 15, 30, 45, 60, 120, 240, 360, 480 y 1440 minutos después de la dosificación.

Cuantificación de los compuestos en el plasma. Las alícuotas de muestras de plasma de rata, se prepararon los estudios para el análisis precipitando las proteínas plasmáticas con dos volúmenes de acetonitrilo que contiene un patrón interno de un compuesto similar. Los sobrenadantes resultantes se separaron de las proteínas precipitadas por centrifugación

durante 10 minutos y se transfirieron a viales de muestreador automático. Las muestras se prepararon de forma manual o con el uso del manipulador de líquidos automatizado Tomtec. Se inyectó una alícuota de 5 µl para el análisis.

El sistema de HPLC consistió en dos bombas Shimadzu LC10AD (Columbia, MD), un automuestreador Shimadzu SIL-HTC (Columbia, MD) y un compartimento de columna Hewlett Packard Series 1100 (Palo Alto, CA). La columna era una YMC Pro C18 (2,0 x 50 mm, partículas de 3 µm, Waters Co., Milford, MA), mantenida a 60 °C y un caudal de 0,3 ml/min. La fase consistió en formiato de amonio 10 mM de y 0,1 % de ácido fórmico en agua (A) y 100 % de formiato de amonio 10 mM y 0,1 % de ácido fórmico en metanol (B). La composición de la fase móvil inicial fue de 95 % de A. Después de la inyección de la muestra, la fase móvil se cambió a 15 % de A / 85 % de B durante 2 minutos y se mantuvo a esa composición durante 1 minuto adicional. Después, la fase móvil se devolvió a las condiciones iniciales y la columna se volvió a equilibrar durante 1 minuto. El análisis total fue de 4 minutos.

Se efectuó la interfaz de HPLC con un Micromass Quattro LC. Se usó nitrógeno de pureza ultraalta como gas de nebulización y de desolvatación a caudales de 100 l / h para la nebulización y 1100 l / h para la desolvatación. La temperatura de desolvatación fue de 300°C y la temperatura fuente fue 150 ºC150°C. La adquisición de datos usó la monitorización de la reacción seleccionada (SRM). Los iones que representan las especies (M+H)+ para el compuesto y el patrón interno se seleccionaron en MS1 y se disociaron mediante colisión con argón a una presión de x $10^{-3}$ torr para formar iones de productos específicos que se monitorizaron posteriormente mediante MS2.

La descripción anterior es meramente ilustrativa y no debe entenderse que limita el ámbito o los principios subyacentes de la invención de ningún modo. De hecho, varias modificaciones de la invención, además de las mostradas y descritas en la presente memoria descriptiva, se pondrán de manifiesto para los expertos en la técnica a partir de los ejemplos siguientes y la descripción anterior. También se pretende que dichas modificaciones entren dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas.