



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 544**

51 Int. Cl.:

C07J 3/00 (2006.01)

C07J 63/00 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

A61K 31/566 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07729767 .9**

96 Fecha de presentación : **31.05.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2032593**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.03.2009**

54

Título: **Amino derivados de B-homoandrostanos y B-heteroandrostanos.**

30

Prioridad: **23.06.2006 EP 06116001**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.05.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.05.2011

73

Titular/es: **SIGMA-TAU INDUSTRIE
FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.
Viale Shakespeare 47
00144 Roma, IT**

72

Inventor/es: **Cerri, Alberto;
Moro, Barbara;
Torri, Maco;
Carzana, Giulio;
Bianchi, Giuseppe;
Ferrandi, Mara;
Ferrari, Patrizia;
Zappavigna, Maria Pia;
Banfi, Leonardo y
Giacalone, Giuseppe**

74

Agente: **Campello Estebanz, Reyes**

ES 2 359 544 T3

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

DESCRIPCIÓN

Amino derivados de B-homoandrostano y B-heteroandrostano

5 **Objeto y antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos derivados aminoalcoximino en la posición 3 de B-homoandrostano y B-heteroandrostano sustituidos, procesos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen para el tratamiento de trastornos cardiovasculares, tales como insuficiencia cardíaca e hipertensión.

10 Las enfermedades cardiovasculares son todavía la primera causa de morbilidad y mortalidad en el mundo occidental; entre éstas, la hipertensión y la insuficiencia cardíaca son dos de las enfermedades más frecuentes. La hipertensión es uno de los factores de riesgo cardiovascular más importantes y más de un tercio de la población de edad superior a 60 años padece esta enfermedad. La insuficiencia cardíaca congestiva afecta al 1-2% de la población e, incluso, 10% de las personas de edad más avanzada; esperándose que este porcentaje aumente (Sharpe N., et al., *The Lancet*, 1998, 352, (sup.1), 3-17). Al lado, la hipertensión puede ser una de las causas más importantes de insuficiencia cardíaca en la población anciana (*Eur. Heart J.*, 2001, 22, 1527-1560). Aunque se encuentran disponibles cierto número de fármacos eficaces para el tratamiento, tanto de la hipertensión como de la insuficiencia cardíaca, se encuentran en proceso nuevas investigaciones a fin de descubrir compuestos más eficaces y seguros. Para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca se utilizan varios fármacos combinados, y, entre los agentes inotrópicos positivos, la digoxina es el glicósido cardíaco digitalico más prescrito, que puede mejorar el rendimiento del miocardio. Un inconveniente muy conocido de los fármacos digitalicos es su efecto secundario arritmogénico. La evidencia de la toxicidad por digital surge a una concentración en suero de dos a tres veces superior a la dosis terapéutica, tales como alteraciones de la conducción y arritmias cardíacas, que son características de la toxicidad digitalica (Hoffman, B. F.; Bigger, J.T., *Digitalis and Allied Cardiac Glycosides*. En *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Ed. 8ª; Goodman Gilman, A.; Nies, A.S.; Rail, T.W.; Taylor, P., Eds.; Pergamon Press, Nueva York, 1990, pág. 814-839).

La capacidad de los compuestos digitalicos naturales de incrementar la fuerza de contracción del miocardio está estrictamente relacionada con su estructura cardenolide teniendo una estructura 17 β -lactona en un a 14-hidroxi-5 β , 14 β -androstano.

30 Se ha informado que algunos grupos de compuestos en el campo de los derivados 5 α ,14 α -androstano, poseen propiedades inotrópico-positivas.

GB 1.175.219 y US 3.580.905 revelan derivados 3-(aminoalcoxycarbonilalquileo) esteroides que poseen actividades similares a la digital con "un índice entre la dosis que produce los síntomas tóxicos (aparición de arritmias cardíacas) y la dosis efectiva comparable con dicho índice, tal y como es medido para los glicosidos cardiacos estándar". Además, de no existir una clara ventaja de la digital sobre los glicosidos, los compuestos con la más alto índice producen el menor incremento de la fuerza contráctil.

Los derivados de 6-Hidroxi y 6-oxoandrostano son revelados en EP 0 825197 B1, como ligandos e inhibidores de la Na⁺, K⁺-ATPasa, y agentes inotrópicos positivos que poseen una toxicidad menor comparados con la digoxina, como se evalúa sobre la base de la toxicidad aguda en ratones. Los mismos compuestos son recogidos por S. De Munari, et al., *J. Med. Chem.* 2003, 46(17), 3644-3654.

40 La prueba de que altos niveles de ouabaína endógena (EO), un isómero muy próximo a la ouabaína, que se encuentran implicados en la hipertensión humana y en la hipertrofia e insuficiencia cardíacas, estimulan la investigación farmacológica para desarrollar nuevos agentes anti-hipertensores activos como antagonistas a la ouabaína. Los mecanismos patogénicos a través de los cuales niveles elevados de EO afectan al sistema cardiovascular, implican la modulación de Na-K ATPasa, la encima principal responsable de la reabsorción tubular renal del sodio y de la activación de las vías de transducción de señales implicados en la transcripción genética relacionada con el crecimiento. Estudiando modelos de hipertensión tanto genéticos como experimentales en ratas y comparándolos con humanos, se ha demostrado que niveles elevados de EO circulante y el polimorfismo genético de la proteína cito esquelética aducina, se encuentran asociados con la hipertensión y una alta actividad de bombeo renal Na-K. La ouabaína en si misma causa hipertensión y regulariza al alza el bombeo renal Na-K cuando se infiere crónicamente a dosis bajas en ratas (OS). En células renales cultivadas, bien incubadas por varios días con concentraciones nanomolares de ouabaína o infectadas con la variante genética hipertensiva de aducina, los resultados de bombeo Na-K aumentan. Además, tanto EO como la aducina poliforme afectan a las complicaciones cardíacas asociadas con la hipertensión, la primera a través de la activación de las vías de transducción de señales. Como consecuencia, un compuesto con capacidad para interactuar con las alteraciones celulares y moleculares, sostenido con EO o aducina transformada, puede constituir el tratamiento adecuado para aquellos pacientes en los cuales estos mecanismos se encuentran activos (Ferrandi M et al., *Curr Pharm Des.* 2005, 11 (25): 3301-5).

Como se informa arriba, el punto crucial de los agentes inotrópicos positivos es su habilidad para discriminar entre la potencia para inducir un incremento en la fuerza de contracción del miocardio y el comienzo de arritmias cardiacas.

5 Existe todavía una necesidad constante de facilitar medicamentos que ofrezcan una mejor ratio terapéutica y/o una acción duradera más larga, factores ambos importantes para el cumplimiento por los pacientes. Preferiblemente, tales medicamentos debían ser adecuados para su administración oral.

Se ha informado que diferentes esteroides, con anillo B ampliado y/o con un átomo de carbono reemplazado por un heteroátomo, poseen actividades farmacológicas diferentes, así como cierta acción sobre la Na⁺,K⁺-ATPasa o como diuréticos.

10 Los derivados 3-Hidroxi y 3-keto B-homoandrostano se revelan en JP 45023140, como esteroides anabolizantes y anti-andrógenos, y en US 3059019 y por H. J. Ringold en J. Am. Chem. Soc., 1960, 82, 961-963, como compuestos anabolizantes y antioandrotropicos.

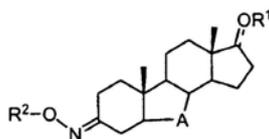
Brasinolidas (derivados de 2,3-dihidroxi-6-keto-7oxa-7a-homo) naturales o sintéticas se han considerado como reguladoras del crecimiento de plantas (CS 274530) y algunas de ellas son inhibidores o estimuladores de la Na⁺, K⁺-ATPasa (L. Starka, et al., Sbornik Lekarski, 1997, 98, 21-25).

15 6-Azaestransos son reivindicados en US 3.328.408 como agentes diuréticos e hipoglucémiantes y, por ello, útiles en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva.

Se ha informado por R. K. Razdan et al. en J. Med. Chem., 1976, 19, 719-721, que los compuestos con estructura esferoidal semejante con un átomo de oxígeno en el anillo B, son agentes inactivos o casi inactivos en ratas hipertensas, incluso aunque sus dosis de los mismos eran bastante altas (10 mg/Kg.).

20 Descripción de la invención

Se ha conocido ahora que 3-aminoalkoximino derivados de B-homoandrostanos y B-heteroandrostanos sustituidos, cumplen la necesidad de proporcionar medicamentos con un mejor índice terapéutico y/o una acción duradera más larga: Los compuestos de la presente invención tienen la formula general (I):



I

25 En la cual:

A es un grupo bivalente seleccionado entre $\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---}$, $\text{---CH}(\text{OR}^3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---}$, $\text{---CH}_2\text{CH}(\text{OR}^3)\text{CH}_2\text{---}$, $\text{---C}(=\text{X})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---}$, $\text{---CH}_2\text{C}(=\text{X})\text{CH}_2\text{---}$, $\text{---BCH}_2\text{CH}_2\text{---}$, $\text{---CH}_2\text{BCH}_2\text{---}$, $\text{---BCH}_2\text{---}$, $\text{---BC}(=\text{X})\text{CH}_2\text{---}$, $\text{---C}(=\text{X})\text{BCH}_2\text{---}$, $\text{---BC}(=\text{X})\text{---}$, en donde el símbolo --- indica los enlaces simples α o β , los cuales conectan el grupo A con la estructura de androstano en la posición 5 u 8;

30 B es oxígeno o NR⁴;

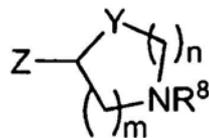
R³ es H o un grupo alquilo C₁-C₆;

X es oxígeno, azufre o NOR⁵;

R⁴ es H, un grupo alquilo C₁-C₆; o cuando A es $\text{---BCH}_2\text{CH}_2\text{---}$, $\text{---CH}_2\text{BCH}_2\text{---}$, o $\text{---BCH}_2\text{---}$, R⁴ es también formil; R⁵ es H o un grupo alquilo C₁-C₆;

35 R¹ es H, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo acilo C₂-C₆, cuando el enlace --- en posición 17 de la estructura de androstano es un enlace único; o

R¹ no está presente cuando el enlace --- en la posición 17 es un enlace doble; R² es DN⁶R⁷ o el grupo



con los grupos D o Z ligados al átomo de oxígeno;

D es un alcano C₂-C₆ lineal o ramificado o un cicloalcano C₃-C₆, conteniendo opcionalmente un anillo de fenilo;

5 R⁶ y R⁷, que son iguales o diferentes y son H, alquilo C₁-C₆, alquilo fenil-C₁-C₄; o uno de R⁶ y R⁷ es C(=NR⁹)NHR¹⁰ y el otro es H; o

R⁶ y R⁷, junto con el átomo de nitrógeno, al que se encuentran unidos, forman un anillo heterocíclico mono de 4-, 5- o 6- eslabones, sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado, conteniendo opcionalmente otro heteroátomo seleccionado dentro del grupo que consiste en oxígeno, azufre o nitrógeno; R⁶ y R⁷ son sustituidos opcionalmente con uno o más grupos hidroxí, metoxi o etoxi;

10 R⁸ es H, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, sustituido opcionalmente con uno o más hidroxí, metoxi, etoxi o C(=NR⁹)NHR¹⁰;

R⁹ y R¹⁰, que son los mismos o diferentes y son H, grupo alquilo C₁-C₆ lineales o ramificados; o

15 R⁹ y R¹⁰, junto con los átomos de nitrógeno y el átomo de carbono guanidínico, forman un anillo heterocíclico mono de 5- o 6- eslabones, un sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado, conteniendo opcionalmente otro heteroátomo seleccionado dentro del grupo que consiste en oxígeno, azufre o nitrógeno;

Z es un alcano C₁-C₄ lineal o ramificado o un enlace simple;

Y es CH₂ oxígeno, azufre o NR¹¹;

R¹¹ es H, grupo alquilo C₁-C₆;

n es el número 0, o 1, o 2, o 3;

20 m es el número 0, o 1, o 2 o 3;

El símbolo $\overset{\sim}{\sim}$ en las posiciones 17 es, independientemente, un enlace doble o simple, y cuando es un enlace simple exocíclico en las posiciones 17, es un enlace simple α o β .

25 Cuando los compuestos de la fórmula (I) pueden mostrar tautomería, la fórmula se destina a cubrir todos los tautómeros; la invención incluye dentro de su ámbito todos los posibles esteroisómeros, los isómeros Z y E, isómeros ópticos (R y S) y sus mezclas del compuesto de la fórmula (I).

30 También se incluyen en el ámbito de la invención las sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables son sales que retienen la actividad biológica de la base y se derivan de ácidos conocidos y farmacológicamente aceptables tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, fumárico, succínico, oxálico, málico, tartárico, maleico, cítrico, metanosulfónico o ácido benzoico y otros usados comúnmente en el estado de la técnica.

El grupo alquilo C₁-C₆ puede estar ramificado o en cadenas lineales o en grupos cíclicos, por ejemplo metil, etil, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El grupo alquilenos C₂-C₆ puede estar ramificado o en cadenas lineales, por ejemplo etileno, trimetileno, propileno, tetrametileno, metilpropileno, dimetilpropileno.

35 El grupo cicloalqueno C₃-C₆ puede ser ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno.

El grupo acilo C₂-C₆ puede estar ramificado, tener cadenas lineales o cíclicas y preferentemente son acetil, propionil, butiril, pivaloil, ciclopentano-carbonilo. Preferentemente A es seleccionada entre $\overset{\sim}{\sim}$ CH₂CH₂CH₂ $\overset{\sim}{\sim}$, $\overset{\sim}{\sim}$ BCH₂CH₂ $\overset{\sim}{\sim}$, $\overset{\sim}{\sim}$ BC(=X)CH₂ $\overset{\sim}{\sim}$ y $\overset{\sim}{\sim}$ C(=X)BCH₂ $\overset{\sim}{\sim}$.

Preferiblemente R⁶ y R⁷, que son iguales o diferentes, son seleccionadas entre H y alquilo C₁-C₆.

Algunos compuestos de la formula (I) pueden ser también profármacos de las formas activas. Ejemplos preferidos de compuestos específicos (I) de la presente invención son:

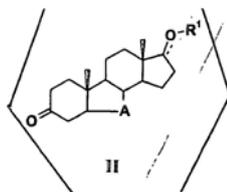
- (E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-6-aza-7a-homoandrostano-7, 17-diona clorhidrato;
 (E,Z) 3-(3-N-Metilaminopropoxiimino)-6-aza-7a-homoandrostano-7, 17-diona fumarato;
 5 (E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-6-aza-7a-homoandrostano-7, 17-diona fumarato;
 (E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-6-aza-7a-homo-7-tioxoandrostano-17-ona clorhidrato;
 (E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-6-aza-7a-homoandrostano-17-ona diclorhidrato;
 (E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-6-aza-7a-homoandrostano-17-ona diclorhidrato;
 (E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-6-aza-6-formil-7a-homoandrostano-17-ona clorhidrato;
 10 (E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-6-aza-6-formil-7a-homoandrostano-17-ona clorhidrato;
 3-(E,Z)-(2-Aminoetoxiimino)-6-aza-7a-homo-7-(Z)-hidroxiiminoandrostano-17-ona clorhidrato;
 3-(E,Z)-(3-N-Metilaminopropoxiimino)-6-aza-7a-homo-7-(Z)-hidroxiiminoandrostano-17-ona clorhidrato;
 3-(E,Z)-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-6-aza-7a-homo-7-(Z)-hidroxiiminoandrostano-17-ona clorhidrato; (E,Z) 3-(2-
 15 Aminoetoxiimino)-6-aza-7a-homo-7-(Z)-metoxiiminoandrostano-17-ona clorhidrato;
 3-(E,Z)-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-6-aza-7a-homo-7-(Z)-metoxiiminoandrostano-17-ona clorhidrato; (E,Z) 3-(2-
 Aminoetoxiimino)-7a-aza-7a-homoandrostano-7, 17-diona clorhidrato;
 (E,Z) 3-(3-N-Metilaminopropoxiimino)-7a-aza-7a-homoandrostano-7, 17-diona clorhidrato;
 (E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-7a-aza-7a-homoandrostano-7, 17-diona clorhidrato;
 (E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-7a-aza-7a-homoandrostano-17-ona difumarato;
 20 (E,Z) 3-(3-N-Metilaminopropoxiimino)-7a-aza-7a-homoandrostano-17-ona difumarato;
 (E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-7a-aza-7a-homoandrostano-17-ona difumarato;
 (E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-7a-aza-7a-formil-7a-homoandrostano-17-ona clorhidrato;
 (E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-6-oxa-7a-homoandrostano-7, 17-diona fumarato;
 (E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-7-oxa-7a-homoandrostano-6, 17-diona clorhidrato;
 25 (E,Z)-3-(3-N-Metilaminopropoxiimino)-7-oxa-7a-homoandrostano-6, 17-diona clorhidrato;
 (E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-7-oxa-7a-homoandrostano-6, 17-diona clorhidrato;
 (E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-7a-oxa-7a-homoandrostano-7, 17-diona clorhidrato;
 (E,Z) 3-(3-N-Metilaminopropoxiimino)-7a-oxa-7a-homoandrostano-7, 17-diona clorhidrato;
 30 (E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-7a-oxa-7a-homoandrostano-7, 17-diona clorhidrato;
 (E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-7a-oxa-7a-homoandrostano-17-ona clorhidrato;
 (E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-7a-homoandrostano-17-ona clorhidrato;
 (E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-7a-homoandrostano-17-ona clorhidrato;
 (E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-6-oxa-5 β -androstano-7, 17-diona clorhidrato;
 (E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-6-azaandrostano-7, 17-diona clorhidrato;
 35 (E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-B-homoandrostano-17-ona clorhidrato;
 (E,Z)-3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-B-homoandrostano-17-ona clorhidrato;
 (E,Z)-3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-B-homoandrostano-17-ona clorhidrato;
 (E,Z)-3-(3-N-Metilaminopropoxiimino)-6-oxa-7a-homoandrostano-7, 17-diona fumarato;
 (E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-6-oxa-7a-homoandrostano-7, 17-diona fumarato;
 40 (E,Z)-3-(2-Aminoetoxiimino)-6-oxa-7a-homoandrostano-17-ona clorhidrato;
 (E,Z)-3-(2-Aminoetoxiimino)-7a-oxa-7a-homoandrostano-17-ona clorhidrato;
 (E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-6-azaandrostano-7, 17-diona clorhidrato;
 (E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-6-azaandrostano-7, 17-diona fumarato y los correspondientes isómeros puros E y Z
 45 o las mezclas EZ indicadas arriba y los diastereoisómeros S de los diastereoisómeros R indicados arriba así como las
 mezclas RS.

En particular, se han preparado los siguientes isómeros puros E y Z:

- (E) 3-(2-Aminoetoxiimino)-6-aza-7a-homoandrostano-7, 17-diona fumarato;
 (Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-6-aza-7a-homoandrostano-7, 17-diona fumarato;
 50 (Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-6-aza-6-metil-7a-homoandrostano-7, 17-diona clorhidrato y
 (E) 3-(2-Aminoetoxiimino)-6-aza-6-metil-7a-homoandrostano-7, 17-diona clorhidrato.

Los compuestos de la formula (I) pueden ser preparados a partir de materias primas disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se dan las condiciones experimentales típicas u óptimas (como temperaturas de reacción, tiempo, reactivos moleculares, disolventes, etc.), pueden emplearse también otras condiciones experimentales, a menos que se indique lo contrario. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con el uso de los concretos reactivos y disolventes, pero tales condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante procedimientos rutinarios de optimización.

La invención además proporciona un proceso para la fabricación de los compuestos de la formula (I) a partir de compuestos de la formula general (II)

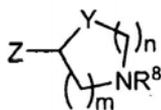


en la que los símbolos A, R¹, y --- tienen los significados definidos arriba, por la reacción con los compuestos de la fórmula general (III)



5 En donde R² tiene el significado definido arriba, en la forma de base libre o de sal, tal como, por ejemplo, diclorhidrato, en disolvente apolar, como dioxano, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, N, N-dimetilformamida, piridina, agua u sus mezclas, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base, como hidróxido de sodio o de potasio, carbonato de sodio o de potasio, bicarbonato sódico o potásico, o de un ácido, como ácido hidrocloídico, ácido bromhídrico, ácido acético, o de una sal, como acetato sódico o potásico, fosfato sódico o potásico, hidrogeno fosfato disódico o dipotásico, dihidrógeno fosfato sódico o potásico.

15 Los compuestos de la formula general (I) donde los que los símbolos A, R¹ y --- tienen los significados arriba definidos y R² es DNR⁶R⁷ o el grupo



20 en donde R⁷ o R⁸ son C(=N R⁹)NHR¹⁰, donde R⁹ y R¹⁰ tienen los significados indicados arriba, pueden ser obtenidos de los compuestos correspondientes de la formula general (I), donde R⁶ y R⁸ son hidrógeno, por reacción con los compuestos de la formula general (IV)



25 en donde R⁹ y R¹⁰ tienen los significados indicados arriba y T es un grupo saliente, tal como, por ejemplo, metilio o 1-pirazolil. La reacción puede ser llevada a cabo en un disolvente como dioxano, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, agua o sus mezclas, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo, opcionalmente en presencia de una base, como hidróxido de sodio o de potasio, trietilamina, dietilisopropilamina.

30 Los compuestos de la formula general (II), como se define arriba, pueden ser preparados partiendo de compuestos conocidos con una funcionalidad adecuada en las diferentes posiciones, procedentes de compuestos disponibles comercialmente, tales como, por ejemplo, 3β, 17β-dihidroxiandrost-5-en-7-ona y 3β-hidroxiandrost-5-en-7,17-diona o de compuestos ya recogidos en la literatura científica, tales como, por ejemplo, 3,3:17, 17-bis(etilendioxi)androstano-6-ona, 6α-hidroxiandrostano-3,17-diona (ambos recogidos en S. De Munari et al, J. Med. Chem., 2003, 46(17), 3644), o 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androst-5-en-7-ona (recogido por Pui-Kai Li y R. W. Brueggemeier, J. Med. Chem. 1990, 33, 101-105), siguiendo los procedimientos generales enunciados a continuación. Las listas de compuestos citados arriba son un ejemplo, no limitándose el ámbito de la invención a los métodos de preparación de los compuestos indicados (II).

40 Los compuestos de la formula general (II), donde A es $\text{---}C(=X)CH_2CH_2\text{---}$ o $\text{---}CH_2C(=X)CH_2\text{---}$ y X es oxigeno, pueden ser obtenidos de los correspondientes compuestos en los que A es $\text{---}COCH_2\text{---}$ transformado en la correspondiente cianohidrina o cianhidrina, seguido de reducción al amino alcohol y diazotación final de este último.

45 La cianhidrina puede ser obtenida mediante reacción con cianuro de sodio o de potasio en presencia de un ácido, como ácido sulfúrico o ácido acético, en un disolvente, como etanol, dioxano, dimetilsulfoxido, agua o una de sus mezclas, a una temperatura comprendida entre 0 °C y la temperatura ambiente, o mediante tratamiento de la cetona con otra cianohidrina, como cianhidrina acetona, en presencia de una base, como hidróxido de sodio o de potasio,

en un disolvente, como etanol, dioxano, dimetilsulfóxido, agua o una de sus mezclas, o en la cianohidrina en si misma como disolvente, a una temperatura comprendida entre 0 °C y la temperatura ambiente. También puede ser obtenida la cianohidrina mediante tratamiento con cianuro de trimetilsilil en presencia de un ácido de Lewis o una base seguida de hidrólisis del éter silílico.

5 La reducción de la cianhidrina al correspondiente amino alcohol puede llevarse a cabo mediante hidrogenación catalítica, bien con gas hidrógeno o en condiciones de transferencia de hidrógeno, en presencia de un metal catalizante, como Pd/C, PtO₂, Pt, Pt/C, o Níquel Raney. El amonio formado, hipofosfito de sodio o ciclohexadieno
10 pueden ser utilizados como reactivos de transferencia de hidrogeno. La reacción puede ser llevada a cabo en un disolvente, como, por ejemplo, etanol, metanol, acetato etílico, dioxano, tetrahidrofurano, ácido acético, N,N-dimetilformamida, agua o una de sus mezclas, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo, a una presión comprendida entre la presión atmosférica y 10 atm. La reducción de la cianohidrina puede también llevarse a cabo con un agente reductor, como hidruro de litio y aluminio en un disolvente inerte, como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo.

15 La reacción de diazotación del amino alcohol a los compuestos deseados de la formula (II), en la que A es $\text{C}(=\text{X})\text{CH}_2\text{CH}_2$ o $\text{CH}_2\text{C}(=\text{X})\text{CH}_2$ y X es oxígeno, que puede ser obtenida con nitrito de sodio o de potasio en presencia de un ácido, como sulfúrico, ácido clorhídrico o acético, en un disolvente, como etanol, dioxano, dimetilsulfóxido, agua o una de sus mezclas, a una temperatura cifrada entre 0°C y la temperatura
20 ambiente. Los compuestos de la formula general (II), en la que el sustituto A es $\text{C}(=\text{X})\text{CH}_2\text{CH}_2$ o $\text{CH}_2\text{C}(=\text{X})\text{CH}_2$ y X es oxígeno, también pueden ser obtenidos de los compuestos en los que A es COCH_2 mediante tratamiento con diazometano o trimetilsilildiazometano, en presencia de un ácido de Lewis, como BF₃·Et₂O, en un disolvente, como éter dietílico, tetrahidrofurano o diclorometano, a una temperatura comprendida entre -70°C y la temperatura de reflujo.

25 Los compuestos de la formula general (II), donde A es $\text{C}(=\text{X})\text{CH}_2\text{CH}_2$ o $\text{CH}_2\text{C}(=\text{X})\text{CH}_2$ y X es azufre, pueden ser obtenidos de compuestos en donde A es $\text{C}(=\text{X})\text{CH}_2\text{CH}_2$ o $\text{CH}_2\text{C}(=\text{X})\text{CH}_2$ y X es oxígeno mediante reacción con el reactivo de Lawesson o P₂S₅, en un disolvente, como tolueno o acetonitrilo, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo. Los compuestos de la formula general (II), donde el sustituto A es $\text{C}(=\text{X})\text{CH}_2\text{CH}_2$ o $\text{CH}_2\text{C}(=\text{X})\text{CH}_2$ y X es NOR⁵ pueden ser obtenidos mediante
30 tratamiento de los compuestos de la formula general (II), donde A es COCH_2CH_2 o CH_2COCH_2 con compuestos de la formula general H₂NOR⁵, donde R⁵ es, como se define arriba, en la forma de una base libre o de una sal, como, por ejemplo, clorhidrato, en un disolvente como dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, piridina, agua o sus mezclas, a una temperatura cifrada entre 0°C y la temperatura de reflujo. La reacción puede ser llevada a cabo en presencia de una base, como hidróxido de sodio o de potasio, carbonato de sodio o de potasio, bicarbonato sódico o potásico, o de un ácido, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido acético, o de una sal, como acetato de sodio o de potasio, fosfato de sodio o de potasio, hidrogeno fosfato de disodio o de dipotasio, hidrogeno fosfato de sodio o de potasio.

40 Los compuestos de la formula general (II), en donde el sustituto A es $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, pueden ser obtenidos de los compuestos en donde A es $\text{C}(\text{NNHR}^W)\text{CH}_2\text{CH}_2$ o $\text{CH}_2(\text{CNNH}^R)\text{CH}_2$, en el que R^W es H, C₆H₅, tosilo mediante tratamiento con una base, como hidróxido de sodio o de potasio, etóxido de sodio o de potasio, en un disolvente, como etanol, butanol, pentanol, 1,2-etanediol, o con Na en un alcohol, tert-butóxido de potasio en DMSO, a una temperatura cifrada entre 0°C y la temperatura de reflujo. La misma reacción puede desarrollarse con
45 agentes reductores, como litio, hidruro de aluminio en tetrahidrofurano, cianoborohidruro de sodio en metanol o etanol, opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis, como cloruro de zinc, o bromohidruro de sodio en metanol o etanol, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo. Los compuestos en donde A es $\text{C}(\text{NNH}^R)\text{CH}_2\text{CH}_2$ o $\text{CH}_2\text{C}(\text{NNH}^R)\text{CH}_2$, en los cuales R^W es H, C₆H₅, tosilo pueden obtenerse mediante reacción de los compuestos de la formula general (II) en donde A es COCH_2CH_2 o
50 CH_2COCH_2 con los compuestos de la formula general H₂NNR^W como un disolvente o en un disolvente, como etanol, dioxano, dimetilsulfóxido, agua o una de sus mezclas, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo.

55 Los compuestos de la formula general (II), en donde el sustituto A es $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, pueden ser obtenidos de los compuestos en donde A es $\text{C}[\text{S}(\text{CH}_2)_{2-3}]\text{S}[\text{CH}_2\text{CH}_2]$ o $\text{CH}_2\text{C}[\text{S}(\text{CH}_2)_{2-3}]\text{S}[\text{CH}_2]$ mediante hidrogenación catalítica, por ejemplo, con níquel Raney en un disolvente como etanol, agua o dioxano o sus mezclas, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo. Los compuestos en donde A es $\text{C}[\text{S}(\text{CH}_2)_{2-3}]\text{S}[\text{CH}_2\text{CH}_2]$ o $\text{CH}_2\text{C}[\text{S}(\text{CH}_2)_{2-3}]\text{S}[\text{CH}_2]$ pueden ser obtenidos mediante reacción de los compuestos de la formula general (II) en donde A es COCH_2CH_2 o CH_2COCH_2 con HS(CH₂)₂₋₃SH y

un ácido de Lewis, como $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$, en un disolvente, como éter dietílico, tetrahydrofurano o dioxano, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo.

5 Los compuestos de la fórmula general (II), en donde el sustituto A es $\text{CH}(\text{OR}^3)\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^3)\text{CH}_2$ y R^3 es hidrógeno, pueden ser obtenidos de los compuestos de la fórmula general (II), en donde A es COCH_2CH_2 o CH_2COCH_2 mediante reducción con un hidruro de metal, por ejemplo, bromuro de sodio o hidruro de litio y aluminio, en un disolvente compatible, como metanol, etanol, agua, para el anterior reactivo, y éter dietílico o tetrahydrofurano, para el último, con sodio en un alcohol, como etanol o propanol, o mediante hidrogenación catalítica, como Pd/C, PtO_2 , Pt, Pt/C, o Níquel Raney, en un disolvente, como, por ejemplo, etanol, metanol, acetato de etilo, dioxano, tetrahydrofurano, ácido acético, N,N-dimetilformamida, agua o sus mezclas. Todas las reacciones mencionadas pueden ser llevadas a cabo a una temperatura cifrada entre 0°C y la temperatura de reflujo, a una presión comprendida entre la presión atmosférica y 10atm.

15 Los compuestos de la fórmula general (II), en donde el sustituto A es $\text{CH}(\text{OR}^3)\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^3)\text{CH}_2$ y R^3 es un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, pueden ser obtenidos de compuestos de la fórmula general (II), donde A es $\text{CH}(\text{OR}^3)\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^3)\text{CH}_2$ y R^3 es hidrógeno, con compuestos de la fórmula general $\text{R}^3\text{-LG}$, donde LG es un grupo saliente, como, por ejemplo, cloro, bromo, yodo, mesiloxi, p-toluensulfonilo, trifluoreno- metanosulfonilo.

20 La reacción puede ser llevada a cabo en un disolvente como éter dietílico, dioxano, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tolueno o sus mezclas, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo, opcionalmente en presencia de una base, como, por ejemplo, hidróxido de sodio o de potasio, carbonato de sodio o de potasio, bicarbonato sódico o potásico, hidruro de sodio o de potasio, metóxido de sodio o potasio, tert-butóxido de sodio o potasio, y, opcionalmente, de una sal, como, por ejemplo, yoduro de sodio o potasio: También puede ser llevada a cabo la reacción en una mezcla de disolvente orgánico, como, por ejemplo, diclorometano, clorobenceno, tolueno, hexano y agua, en la presencia de hidróxido de sodio o de potasio y una sal de amonio cuaternario, como, por ejemplo, cloruro o bromuro de e tetrabutilamonio, o yoduro de tetrabutilamonio, o hidrogeno sulfato, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo de la mezcla.

30 Los compuestos de la fórmula general (II), en donde el sustituto A es $\text{BC}(=\text{X})\text{CH}_2$ o $\text{C}(=\text{X})\text{BCH}_2$ y B y X son oxígeno, pueden ser obtenidos mediante el tratamiento de los derivados correspondientes de $\text{C}(=\text{X})\text{CH}_2$ con peróxidos, como peróxido de hidrógeno, peroxiácidos, como ácido m-cloroperbenzoico, ácido peroxotrifluoroacético o ácido peroxoacético. La reacción puede ser llevada a cabo en un disolvente, como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tolueno, o sus mezclas, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo, opcionalmente en presencia de un tampón o solución amortiguadora o reguladora, como hidrógeno fosfato disódico. Los compuestos de la fórmula general (II), en donde el sustituto A es $\text{BC}(=\text{X})\text{CH}_2$ y B y X son oxígeno, pueden también ser obtenidos mediante tratamiento de un 5-keto-6-ácido B seco androstano derivados con borohidruro de sodio seguido de un tratamiento ácido. Los 5-keto-6-ácido derivados de B seco androstano pueden ser obtenidos mediante tratamiento de 5-androstano derivados con ozono o potasio permanganato o sodio peryodato.

45 Los compuestos de la fórmula general (II), en donde el sustituto A es $\text{BC}(=\text{X})\text{CH}_2$ o $\text{C}(=\text{X})\text{BCH}_2$ y B es NR_4 , donde R_4 es hidrógeno y X es oxígeno, pueden ser obtenidos mediante tratamiento de 6- o 7-hidroxiandrostano derivados, con, por ejemplo, SOCl_2 , 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina, cloruro de tosilo, P_2O_5 , POCl_3 , H_2SO_4 , en un disolvente, como tolueno, diclorometano, piridina, dependiendo de la naturaleza del reactivo, o el reactivo puede ser utilizado como disolvente, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo, opcionalmente seguido de un tratamiento con una base, como hidróxido de sodio o de potasio, carbonato de sodio o de potasio, bicarbonato sódico o potásico, trietilamina, piridina, en un disolvente, como metanol, etanol o agua o una mezcla de los mencionados disolventes, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo.

55 Los compuestos de la fórmula general (II), en donde el sustituto A es $\text{BC}(=\text{X})\text{CH}_2$ o $\text{C}(=\text{X})\text{BCH}_2$ y B es NR_4 , en donde R_4 es un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y X es oxígeno, pueden ser obtenidos mediante tratamiento de los compuestos correspondientes de la fórmula general (II), donde el sustituto A es $\text{BC}(=\text{X})\text{CH}_2$ o $\text{C}(=\text{X})\text{BCH}_2$, B es NR_4 , donde R_4 es hidrógeno y X es oxígeno, con los compuestos de la fórmula general $\text{R}^4\text{-LG}$, en donde LG es un grupo saliente, como, por ejemplo, cloro, bromo, yodo, mesiloxi, p-toluensulfonilo, trifluorometanosulfonilo. La reacción puede ser llevada a cabo en un disolvente como éter dietílico, dioxano, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tolueno o sus mezclas, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo, opcionalmente en presencia de una base, como, por ejemplo, hidróxido de sodio o de potasio, carbonato de sodio o de potasio, bicarbonato sódico o potásico, hidruro de

- 5 sodio o de potasio, metóxido de sodio o potasio, tert-butóxido de sodio o potasio, y, opcionalmente, de una sal, como, por ejemplo, yoduro de sodio o potasio. La reacción también puede ser llevada a cabo en una mezcla de un disolvente orgánico, como, por ejemplo, diclorometano, clorobenceno, tolueno, hexano y agua, en la presencia de hidróxido de sodio o de potasio y una sal de amonio cuaternario, como, por ejemplo, cloruro de tetrabutilamonio, o bromuro, o yoduro, o sulfato de hidrogeno, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo de la mezcla.
- 10 Los compuestos de la formula general (II), en donde el sustituto A es BCH_2CH_2 o CH_2BCH_2 y B es oxígeno, pueden ser obtenidos de los compuestos de la formula general (II), donde el sustituto A es $\text{BC}(=\text{X})\text{CH}_2$, $\text{C}(=\text{X})\text{BCH}_2$ y B y X son oxígeno mediante reducción con hidruros mixtos, como, por ejemplo, con borohidruro de sodio o hidruro de aluminio y litio, en presencia de un ácido de Lewis, como $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$, en un disolvente, como éter dietílico, tetrahidrofurano, o dioxano, o hidrogenación catalítica sobre Pd/C en un alcohol, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo.
- 15 Los compuestos de la formula general (II), en donde el sustituto A es BCH_2CH_2 o CH_2BCH_2 y B es O, pueden ser obtenidos de los compuestos de la formula general (II), donde el sustituto A es $\text{BC}(=\text{X})\text{CH}_2$, $\text{C}(=\text{X})\text{BCH}_2$ y B y X son oxígeno, por reducción con hidruros mixtos para proporcionar el correspondiente diol, el cual puede ser convertido en los éteres deseados mediante tratamiento con cloruro de tosilo o cloruro de tionilo en presencia de una base, como piridina, trietilamina, 4-dimetilaminopiridina, en un disolvente, como éter dietílico, tolueno, diclorometano, piridina, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo.
- 20 Los compuestos de la formula general (II), en donde A es BCH_2CH_2 o CH_2BCH_2 , en los que B es NR^4 y R^4 es hidrógeno o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, pueden ser obtenidos de los compuestos de la formula general (II), en donde A es $\text{BC}(=\text{X})\text{CH}_2$ o $\text{C}(=\text{X})\text{BCH}_2$, donde B es NR^4 , X es oxígeno y R^4 es hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_6$ grupo alquilo, mediante reducción con hidruros mixtos, como, por ejemplo, con hidruro de aluminio y litio, en un disolvente, como éter dietílico, tetrahidrofurano, o dioxano, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo.
- 25 Los compuestos de la formula general (II), en donde A es $\text{BC}(=\text{X})\text{CH}_2$ o $\text{C}(=\text{X})\text{BCH}_2$ y B es oxígeno o NR^4 , R^4 es hidrógeno o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y X es NOR^5 , pueden ser obtenidos de los compuestos de la formula general (II), donde A es $\text{BC}(=\text{X})\text{CH}_2$ o $\text{C}(=\text{X})\text{BCH}_2$, donde B es oxígeno o NR^4 , R^4 es hidrógeno o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y X es azufre mediante reacción con H_2NOR^5 , donde R^5 es como se define arriba, en la forma de una base libre o de una sal, como, por ejemplo, clorhidrato, en un disolvente como dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, piridina, agua o sus mezclas, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo. La reacción puede ser llevada a cabo en presencia de una base, como hidróxido de sodio o de potasio, carbonato de sodio o de potasio, bicarbonato sódico o potásico, o de un ácido, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido acético, o de una sal, como acetato sódico o potásico, fosfato sódico o potásico, hidrogenofosfato disódico o dipotásico o dihidrogenofosfato de sodio o de potasio.
- 30 Los compuestos de la formula general (II), en donde A es $\text{BC}(=\text{X})$ y B y X son oxígeno, pueden ser obtenidos de los compuestos correspondientes en donde A es $=\text{CHC}(=\text{O})$, mediante reacción con KMnO_4 o NaIO_4 en t-butanol, opcionalmente en presencia de agua y bases, como sodio o bicarbonato de acetato sódico o fosfato sódico, o con RuCl_3 o RuO_2 y NaIO_4 o NaBrO_3 en un disolvente, como acetato etílico, tetracloruro de carbono, acetonitrilo y agua o una mezcla de los mencionados disolventes, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo y reducción del cetoácido intermedio con leve reducción de hidruros, por ejemplo borohidruro de sodio seguido de la ciclación del intermedio, opcionalmente con cantidades catalíticas de ácidos, como clorhidrato, ácido acético o p-toluensulfónico.
- 35 Los compuestos de la formula general (II), en donde A es $\text{BC}(=\text{X})$ y B es NR^4 , R^4 es hidrógeno o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y X es oxígeno, pueden ser obtenidos de los compuestos de la formula general (II), en donde A es $=\text{CHC}(=\text{O})$ mediante reacción con KMnO_4 o NaIO_4 , en t-butanol, opcionalmente en presencia de agua y bases, como sodio o bicarbonato de acetato de sodio o fosfato sódico, o con RuCl_3 o RuO_2 y NaIO_4 o NaBrO_3 en un disolvente, como acetato etílico, tetracloruro de carbono, acetonitrilo y agua o una mezcla de los mencionados disolventes, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo, seguido de una reacción con amoniaco, sal de amonio, como acetato o formiato de amonio, o una amina de la formula general H_2NR^4 para obtener carbinol amida. La deshidratación de los anteriores con agentes deshidratantes, como cloruro de tionilo, oxiclóruo de fósforo, ácido p-toluensulfónico e hidrogenación catalítica de enamida proporciona compuestos de la formula general (II), donde A es $\text{BC}(=\text{X})$ y B es NR^4 , R^4 es hidrógeno o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y X es oxígeno.
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

5 Los compuestos de la formula general (II), en donde A es $\text{BC}(=\text{X})$ y B es oxígeno o NR^4 , R^4 es hidrógeno o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y X es NOR^5 , pueden ser obtenidos de los compuestos de la formula general (II), donde A es $\text{BC}(=\text{X})$, donde B es oxígeno o NR^4 , R^4 es hidrógeno o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y X es azufre mediante
 10 reacción con H_2NOR^5 , donde R^5 es como se define arriba, en la forma de una base libre o de una sal, como, por ejemplo, clorhidrato, en un disolvente como dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, piridina, agua o sus mezclas, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo. La reacción puede ser llevada a cabo en presencia de una base, como hidróxido de sodio o de potasio, carbonato de sodio o de potasio, bicarbonato sódico o potásico, o de un ácido, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido acético, o de una sal, como acetato sódico o potásico, fosfato sódico o potásico, hidrógeno fosfato disódico o dipotásico, o difosfato de sodio o de potasio.

15 Los compuestos de la formula general (II), en donde el sustituto A es BCH_2 y B es oxígeno pueden ser obtenidos de los compuestos de la formula general (II), en donde el sustituto A es $\text{BC}(=\text{X})$ y B y X son oxígeno mediante reducción con hidruros mixtos, como por ejemplo, borohidruro de sodio, hidruro de litio en presencia de un ácido Lewis, como $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$, en un disolvente, como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, o hidrogenación catalítica sobre Pd/C en un alcohol, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo.

20 Los compuestos de la formula general (II), en donde el sustituto A es BCH_2 y B es O pueden también ser obtenidos de los compuestos de la formula general (II), en donde el sustituto A es $\text{BC}(=\text{X})$ y B y X son oxígeno mediante reducción con hidruros mixtos, para proporcionar el correspondiente diol, el cual puede ser convertido en los éteres deseados mediante su tratamiento con cloruro de tosilo o cloruro de tionilo en presencia de una base, como piridina, trietilamina, 4-dimetilaminopiridina, en un disolvente, como éter dietílico, tolueno, diclorometano, piridina, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo.
 25

Los compuestos de la formula general (II), en donde A es BCH_2 y B es NR^4 , donde R^4 es hidrógeno o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, pueden ser obtenidos de los compuestos de la formula general (II), donde A es $\text{BC}(=\text{X})$ donde B es NR^4 , en la que R^4 es hidrógeno o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y X es oxígeno mediante reducción con hidruros mixtos, como hidruro de aluminio y litio, en un disolvente, como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, a una temperatura cifrada entre 0°C y la temperatura de reflujo.
 30

Los compuestos de la formula general (II), en donde A es $\text{BC}(=\text{X})\text{CH}_2$, $\text{C}(=\text{X})\text{BCH}_2$ o $\text{BC}(=\text{X})$ y B es oxígeno o NR^4 , en donde R^4 es hidrógeno o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y X es azufre, pueden ser obtenidos de los correspondientes compuestos de la formula general (II), en donde A es $\text{BC}(=\text{X})\text{CH}_2$, $\text{C}(=\text{X})\text{BCH}_2$ o $\text{BC}(=\text{X})$, en donde B es oxígeno o NR^4 , en donde R^4 es hidrógeno o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y X es O mediante reacción con un reactivo de Lawesson o P_2S_5 , en un disolvente como tolueno o acetonitrilo, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo.
 35

Los compuestos de la formula general (II), en donde A es BCH_2 , BCH_2CH_2 o CH_2BCH_2 y B es NR^4 , en donde R^4 es formilo, pueden ser obtenidos de los compuestos de la formula general (II), en donde A es BCH_2 , BCH_2CH_2 o CH_2BCH_2 y B es NR^4 , en donde R^4 es hidrogeno, mediante una reacción de formilación, tal como ácido fórmico en anhídrido acético, o ácido fórmico en presencia de un agente condensador, como N,N'-carbonildiimidazol, opcionalmente en presencia de una base como trietilamina, dietilisopropilamina, 4-dimetilaminopiridina, piridina, en un disolvente, como diclorometano, cloroformo, acetona, tetrahidrofurano, dioxano, N,N'-dimetilformamida.
 40
 45

En todas las mencionadas transformaciones, cualquier grupo reactivo interviniente puede ser protegido y después desprotegido de acuerdo con procedimientos bien establecidos y descritos en la química orgánica (véase por ejemplo: T.W. Greene y P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis", J. Wiley & Sons, Inc., 3ª Ed., 1999) y es bien conocido para los expertos en la materia.
 50

Todas las transformaciones mencionadas son únicamente ejemplos de procedimientos bien establecidos en la química orgánica (véase por ejemplo: J. March "Advanced Organic Chemistry", J. Wiley & Sons, Inc., 4ª Ed., 1992) y bien conocidos para los expertos en la materia.
 55

Los compuestos de la formula general (III) y (IV) se encuentran disponibles comercialmente o pueden ser preparados a partir de compuestos disponibles comercialmente mediante procedimientos estándar.

60 Los compuestos reivindicados pueden ser utilizados como método de tratamiento de mamíferos con enfermedades cardiovasculares, comprendiendo la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de

la formula (I) como se describe arriba, lo que representa uno de los aspectos de la presente invención. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" es utilizado como referencia a una cantidad necesaria de un agente terapéutico, para tratar y aliviar o mejorar una enfermedad o condición específica, o para mostrar un efecto terapéutico detectable.

5 Para cada compuesto, la dosis terapéuticamente efectiva puede ser estimada inicialmente bien en ensayos de cultivos celulares o en animales de laboratorio, usualmente ratones, ratas, conejos de indias, conejos, perros o cerdos.

10 El animal de laboratorio puede también ser utilizado para determinar el rango de concentración adecuada y vía de administración. Tal información puede ser usada para determinar las dosis útiles y vías para su administración a humanos. La dosis precisa efectiva para un sujeto humano dependerá de la gravedad del estado de enfermedad en que se encuentre, salud general del sujeto, edad, peso y sexo del sujeto, dieta, tiempo y frecuencia de administración, la combinación o combinaciones de fármacos, efectos secundarios y tolerancia/respuesta al
15 tratamiento. Esta cantidad puede ser determinada mediante rutina de experimentación y queda sujeta al juicio del facultativo. Generalmente, una dosis efectiva estará entre 0.01mg/kg. y 100mg/kg., preferiblemente de 0.05 mg/kg y 50mg/kg. Los compuestos pueden ser administrados de forma individual a un paciente o pueden ser administrados en combinación con otros activos, medicamentos u hormonas.

20 El medicamento también puede contener un vehículo aceptado farmacológicamente para la administración de un activo terapéutico. Tales vehículos incluyen anticuerpos y otros polipéptidos, genes y otros activos terapéuticos como liposomas, siempre que el vehículo no induzca en si mismo a la producción de anticuerpos perjudiciales para el individuo que recibe el compuesto y pueda ser administrado sin excesiva toxicidad.

25 Los vehículos adecuados pueden ser grandes, macromoléculas de metabolización lenta tales como proteínas, polisacáridos, ácidos poli-lácticos, ácidos poliglicólicos, polímeros de aminoácidos, copolímeros de aminoácidos y partículas inactivas de virus.

30 Un discusión rigurosa a cerca de los vehículos farmacológicos aceptables se encuentra disponible en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co. , N. J.1991).

Los vehículos farmacológicos aceptables en composiciones terapéuticas pueden contener adicionalmente líquidos tales como agua, solución salina, glicerol y etanol. Además, sustancias auxiliares, como agentes humectantes o emulgentes, sustancias tampón pH u otros parecidos, pueden estar presentes en tales composiciones. Tales
35 vehículos permiten a las composiciones farmacéuticas su formulación en pastillas, grageas, capsulas, líquidos, jarabes, mezclas, suspensiones y otros parecidos, para su ingestión por el paciente.

Una vez formulados, las composiciones de la presente invención pueden ser administradas directamente al sujeto. Los sujetos a ser tratados pueden ser animales; en particular, pueden ser tratados sujetos humanos.

40 El medicamento objeto de esta invención puede ser administrado mediante cualquier vía incluyendo, pero no limitadas a, la vía oral, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intramedular, intratecal, intraventricular, aplicaciones transdérmicas o transcutáneas, subcutánea, intraperitoneal, intranasal, enteral, tópica, sublingual, intravaginal, medios rectales o, lógicamente, en el tejido enfermo tras una operación quirúrgica.

45 La dosificación del tratamiento puede ser organizada en una dosis única o en dosis múltiple.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los mencionados compuestos de la formula general (I) en la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como la insuficiencia
50 cardiaca y la hipertensión.

Al haberse comprobado que los compuestos de la presente invención pueden antagonizar los efectos moleculares inducidos por concentraciones nanomolares de ouabaína en la Na-KATPasa, los mismos serán efectivos en el tratamiento de las enfermedades causadas por los efectos hipertensores de la ouabaína endógena. Conforme a una
55 forma de realización preferente de la invención, las enfermedades causadas por los efectos hipertensores de la ouabaína incluyen: progresión de la insuficiencia renal en la enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ADPKD), hipertensión por preeclampsia y proteinuria y progresión de la insuficiencia renal en pacientes con polimorfismos de aducina.

60 En la enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ADPKD), la formación del quiste y su crecimiento son debidos a la proliferación de células y la secreción transepitelial de fluidos, causando el progresivo deterioro de la función renal e insuficiencia renal. 1 de cada 1000 sujetos se encuentran afectados por ADPKD, lo que representa la primera causa genética de insuficiencia renal. La Na-K ATPasa renal es esencial para transportar los iones y fluidos en las células ADPKD y su mal colocación y alteración de su función han sido descritas en esta patología (Wilson
65 PO et al. Am J Patho12000; 156:253-268). La Ouabaína, inhibidora de la Na-KATPasa, inhibe la secreción de fluidos en los quistes ADPKD (Grantham JJ et al. I Clin. Invest. 1995; 95:195-202) en concentraciones micromolares, a la

5 inversa, en concentraciones nanomolares, que son similares a las concentraciones de ouabaína endógena, la ouabaína estimula la proliferación de células ADPKD pero no afecta al normal crecimiento de las células del riñón humano (Nguyen AN et al. 2007; 18:46-57). Se ha demostrado que la ouabaína estimula la proliferación de ADPKD mediante su unión con Na-KATPasa con alta afinidad y desencadenando la activación de la vía MEK-ERK (Nguyen AN et al. 2007; 18:46-57).

10 La preeclampsia es un trastorno potencialmente devastador, de hipertensión en el embarazo, para el que todavía no existe un tratamiento eficaz. Se ha informado de niveles elevados de cardenólidos y bufodienolidos circulantes, en pacientes preeclámpticos y en ratas de laboratorio con la enfermedad (Lopatin DA et al. J. Hypertens. 1999;17:1179-1187; Graves SV et al. Am J Hypertens. 1995; 8:5-II; Adair CD et al. Am J Nephrol. 1996; 16:529-531). Los datos disponibles sugieren que en la preeclampsia, altos niveles de concentraciones en plasma de inhibidores Na-K ATPasa llevan a la vasoconstricción e hipertensión maligna (Vu HV et al. Am J Nephrol. 2005; 25:520-528). Recientemente, se ha comprobado que la Digoxina-específica Fab (Digibind) reduce la presión sanguínea e incrementa la natriuresis en los pacientes de preeclampsia (Pullen MA et al. JPET 2004; 310:319-325).

15 La glomerulosclerosis asociada a la proteinuria es debida a un deterioro de la estructura de la hendidura-poro formado por los procesos podales de establecimiento de los podocitos en el glomérulo. En particular, las proteínas del diafragma de la hendidura como nefrina, ZO1, podocina, sinaptopodina y otras, además de sus funciones estructurales, participan las vías de señalización comunes regulados por Fyn, una tirosina quinasa de la familia de las Src quinasas (Benzing T. J Am Soc Nephrol 2004; 15:1382-1391). Recientemente, se ha adscrito un papel principal en la estructura del poro de la hendidura al beta aducina, una proteína del citoesqueleto bajo el control de Fyn (Gotoh H BBRC 2006; 346:600-605; Shima T et al. JBC 2001; 276: 42233-42240). Los polimorfismos de la aducina junto con los de ECA se ha descubierto que se encuentran asociados a la incapacidad funcional renal en las poblaciones europea y china (Wang JG et al. J Mol Med 2004; 82:715-722; Wang JG et al. Am J Kidney Dis. 2001; 38: 1158-1168). Se ha descrito que la rostafuroxina y análogos, como antagonistas de la ouabaína endógena, pueden contraponer el efecto molecular de los polimorfismos de aducina en quinasas tirosina señaladas (Ferrandi M. et al. JBC, 2004; 279:33306-14; Ferrari et al. Am J Physiol Regul 2006; 290:R529-535; Ferrari P. et al. Med Hypothes. 2007; 68:1307-1314).

20 Un objeto más de la presente invención son las composiciones farmacéuticas que contienen uno o mas de los compuestos de la formula (I) antes descrita, en combinación con los excipientes y/o diluyentes farmacológicamente aceptables. Las composiciones en cuestión pueden, junto con los compuestos de la formula (I), contener principios activos conocidos.

25 Otra forma de realización de la invención es un proceso para la preparación de composiciones farmacéuticas caracterizado por mezclar uno o más compuestos de la formula (I) con excipientes adecuados, estabilizadores y/o diluyentes farmacológicamente aceptables.

30 La invención será ilustrada a continuación en mayor detalle mediante ejemplos no limitativos.

40 Ejemplos

Los ejemplos siguientes informan de las síntesis de algunos compuestos de la formula (I), en tanto que las preparaciones informan de la síntesis de intermediarios útiles.

45 Ejemplo 1

(E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-6-aza-7a-homoandrostando-7, 17-diona clorhidrato (I-aa)

50 A una solución agitada de 6-aza-7a-homoandrostando-3,7,17-triona (II-a, Preparación 1, 1.028 g) en THF (58 mL), se añadió gota a gota rápidamente una solución de 2-aminoetoxiamina diclorhidrato (0.482 g) y $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ (2.32 g) en H_2O (14 mL). Después de 4h se añadió NaCl (0.5 g) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con THF/tBuOH 1/1 (3 X) y luego con tBuOH (3 X). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto fue triturado con EtOAc durante 4 horas, el precipitado fue filtrado para resultar el compuesto del título **I-aa** como un sólido blanco (1.247 g, 93%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , ppm de TMS): δ 7.97 (bb, 3H), 7.26 (d, 0.5H), 7.22 (d, 0.5H), 4.09 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.15 (m, 0.5H), 3.02 (m, 2H), 2.93 (m, 0.5H), 2.45-1.00 (m, 18H), 0.84 (s, 3H), 0.79 (s, 3H).

60 Ejemplo 2

(E,Z) 3-(3-N-Metilaminopropoxiimino)-6-aza-7a-homoandrostando-7, 17-diona fumarato (I-ab)

Preparado en un 51 % de rendimiento como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 6-aza-7a-homoandrostando-3,7,17-triona (II-a, Preparación 1, 70 mg) y-N-metilaminoetoxiamina diclorhidrato (III-a, Preparación 15, 36 mg). El

producto bruto fue purificado mediante cromatografía flash (SiO_2 , $\text{GH}_2\text{GI}_2/\text{MeOH}/26\% \text{NH}_4\text{OH}$ 85/15/1.5). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de añadir una mezcla 1/1 de EtOAc/Et₂O, el precipitado fue filtrado para resultar el compuesto del título **I-ab** como un sólido blanco. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8.00 (bb, 3H), 7.25 (d, 0.5H), 7.22 (d, 0.5H), 6.40 (s, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.11 (m, 0.5H), 3.01 (m, 2H), 2.91 (m, 0.5H), 2.47 (s, 3H), 2.30-1.00 (m, 18H), 0.83 (s, 3H), 0.79 (s, 3H).

Ejemplo 3

10 (E,Z) 3-(3-N-Metilaminopropoxiimino)-6-aza-7a-homoandrostano-7, 17-diona fumarato (I-ac)

Preparado en un 76% de rendimiento como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 6-aza-7a-homo-androstano-3,7, 17-triona (IIa, Preparación 1, 382 mg) y 3-N-metilaminopropoxiamina diclorhidrato (111-b, Preparación 16, 213 mg). El producto bruto fue purificado mediante cromatografía flash (SiO_2 , $\text{GH}_2\text{GI}_2/\text{MeOH}/26\% \text{NH}_4\text{OH}$ 85/15/1.5). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de añadir una mezcla 1/1 de EtOAc/Et₂O, el precipitado fue filtrado para resultar el compuesto del título **I-ac**. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8.00 (bb, 3H), 7.21 (d, 0.5H), 7.19 (d, 0.5H), 6.42 (s, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.10-2.80 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.30-1.00 (m, 20H), 0.83 (s, 3H), 0.79 (s, 3H).

20 Ejemplo 4

(E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinol]oxiimino-6-aza-7a-homoandrostano-7, 17-diona fumarato (I-ad)

Preparado en un 88% de rendimiento como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 6-aza-7a-homo-androstano-3,7, 17-triona (II-a, Preparación 1, 334 mg) y 3-(R)-pirrolidiniloxiamina diclorhidrato (III-c, Preparación 17, 171 mg). El producto bruto fue purificado mediante cromatografía flash (SiO_2 , $\text{GH}_2\text{GI}_2/\text{MeOH}/26\% \text{NH}_4\text{OH}$ 85/15/1.5). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de añadir una mezcla 1/1 de EtOAc/Et₂O, se filtró el precipitado para resultar el compuesto del título **I-ad**. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 10.00 (bb, 3H), 7.22 (d, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.74 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.35-3.00 (m, 4.5H), 2.86 (m, 0.5H), 2.50-0.97 (m, 20H), 0.83 (s, 3H), 0.79 (s, 3H).

Ejemplo 5

35 (E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-6-aza-6-metil-7a-homoandrostano-7, 17-diona clorhidrato (I-ae)

Preparado en un 40% de rendimiento como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 6-aza-6-metil-7a-homoandrostano-3,7, 17-triona (II-b, Preparación 2, 90 mg) y 2-aminoetoxiamina diclorhidrato (40 mg). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con THF (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, filtrados y evaporados a sequedad. El producto bruto fue triturado con Et₂O y el precipitado fue filtrado para resultar el compuesto del título **I-ae** como un sólido blanco. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 7.85 (bb, 3H), 4.10 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.06 (m, 3H), 2.80 (m, 1.5H), 2.77 (m, 1.5H), 2.80-1.09 (m, 18H), 0.82 (s, 1.5H), 0.79 (s, 1.5H), 0.78 (s, 1.5H), 0.74 (s, 1.5H).

45 Ejemplo 6

(E) 3-(2-Aminoetoxiimino)-6-aza-6-metil-7a-homoandrostano-7, 17-diona fumarato (I-af)

A una solución agitada de 3-(E)-[2-(9H-fluoren-9-ilmetilcarbonil)aminoetoxiimino]-6-aza-6-metil-7a-homoandrostano-7, 17-diona (II-c, Preparación 3, 200 mg) en THF seco (0.96 mL), se añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF (0.390 mL). Después de remover a la temperatura ambiente durante dos horas, la solución se concentró a un volumen pequeño y se purificó con cromatografía de flash (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/26\% \text{NH}_4\text{OH}$ 90/10/1). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH y se evaporó a sequedad. El producto bruto fue triturado con Et₂O y el precipitado fue filtrado para resultar el compuesto del título **I-af** como un sólido blanco (112 mg, 88%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8.00 (m, 4H), 6.40 (s, 2H), 4.06 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 2.97 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.80-1.09 (m, 18H), 0.78 (s, 3H), 0.73 (s, 3H).

Ejemplo 7

60 (Z)3-(2-Aminoetoxiimino)-6-aza-6-metil-7a-homoandrostano-7, 17-diona clorhidrato (I-ag)

Preparado en un 94% de rendimiento como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 3-(I)-[2-(9H-fluoren-9-ilmetilcarbonil)aminoetoxiimino]-6-aza-6-metil-7a-homoandrostano-7,17-diona (II-d, Preparación 3, 160 mg) y

fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF (0.314 mL). El producto bruto fue triturado con Et₂O, el precipitado fue filtrado, disuelto en agua y liofilizado para resultar el compuesto del título **I-ag**. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 6.40 (s, 2H), 4.07 (t, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.29-1.07 (m, 15H), 0.84 (s, 3H), 0.80 (s, 3H).

5

Ejemplo 8**(E,Z) 3-(3-N-Metilaminopropoxiimino)-6-aza-6-metil-7a-homoandrostano-7, 17-diona clorhidrato (I-ah)**

10 Preparado en un 40% de rendimiento como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 6-aza-6-metil-7a-homoandrostano-3,7, 17triona (II-b, Preparación 2, 90 mg) 3-N-metilaminopropoxiamina diclorhidrato (III-b, Preparación 16, 40 mg). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con THF (3 X). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄, filtrados y evaporados a sequedad. El producto bruto fue triturado con Et₂O y el precipitado fue filtrado para resultar el compuesto del título **I-ah** como un sólido blanco. ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8.50(bb,2H),4.10-3.95 (m, 3H), 2.94 (bb, 2H), 2.80 (m, 3H), 2.76-2.61 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.46-1.80 (m, 8H), 1.78-1.10 (m, 11 H), 0.83 (s, 1.5H), 0.79 (s, 1.5H), 0.78 (s, 1.5H), 0.73 (s, 1.5H).

15

Ejemplo 9**(E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-6-aza-6-metil-7a-homoandrostano-7, 17-diona clorhidrato (I-ai)**

20 Preparado en un 40% de rendimiento como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 6-aza-6-metil-7a-homoandrostano-3,7,17triona (II-b, Preparación 2, 80 mg) y 3-(R)-pirrolidiniloxiamina diclorhidrato (III-c, Preparación 17, 42 mg). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄, filtrados y evaporados a sequedad. El producto bruto fue disuelto en agua y liofilizado para resultar el compuesto del título **I-ai** como un sólido blanco. ¹H-NM R (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9.42 (bb, 2H), 4.77 (m, 1H), 4.12 (m, 0.5H), 4.04 (m, 0.5H), 3.30-3.06 (m, 4.5H), 2.98 (m, 0.5H), 2.80 (s, 1.5H), 2.77 (s, 1.5H), 2.82-1.10 (m, 20H), 0.83 (s, 1.5H), 0.79 (s, 1.5H), 0.78 (s, 1.5H), 0.73 (s, 1.5H).

25

Ejemplo 10**(E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-6-aza-7a-homo-7-tioxoandrostano-17-ona clorhidrato (I-aj)**

35 Preparado en un 76% de rendimiento como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 6-aza-7a-homo-7-tioxoandrostano-3, 17-diona (II-e, Preparación 4, 75 mg) y 2-aminoetoxiamina diclorhidrato (33 mg). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con THF (3 x). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄, filtrados y evaporados a sequedad. El producto bruto fue triturado con Et₂O y el precipitado fue filtrado para resultar el compuesto del título **I-aj** como un sólido blanco. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9.76 (d, 0.5H), 9.72 (d, 0.5H), 7.91 (bb, 3H), 4.09 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.23 (m, 0.5H), 3.04 (m, 2H), 2.93 (m, 0.5H), 2.85-1.04 (m, 18H), 0.85 (s, 3H), 0.80 (s, 3H).

40

Ejemplo 11**(E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-6-aza-7a-homoandrostano-17-ona diclorhidrato (I-ak)**

45 A una solución agitada de 6-aza-7a-homoandrostano-3,17-diona (II-f, Preparación 5, 75 mg) en dioxano (1 mL), se añadió gota a gota rápidamente una solución de 2-aminoetoxiamina diclorhidrato (33 mg) en agua (1 mL). Después de 3h. la mezcla se liofilizó y el residuo fue triturado con Et₂O durante 5h. y el precipitado fue filtrado. El producto bruto fue disuelto en agua y liofilizado para resultar el compuesto del título **I-ak** como un sólido blanco (89 mg, 83%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9.87 (bb, 0.5H), 9.54 (bb, 0.5H), 8.40 (bb, 1H), 8.15 (bb, 1.5H), 8.06 (bb, 1.5H), 4.13 (m, 2H), 3.56 (m, 0.5H), 3.30-2.94 (m, 5H), 2.85 (m, 0.5H), 2.73-1.03 (m, 18H), 1.10 (s, 1.5H), 1.08 (s, 1.5H), 0.79 (s,3H).

50

Ejemplo 12**(E,Z) 3-(3-N-Metilaminopropoxiimino)-6-aza-7a-homoandrostano-17-ona difumarato (I-al)**

55 Preparado en un 70% de rendimiento como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 6-aza-7a-homoandrostano-3, 17-diona (II-f, Preparación 5,74 mg) y 3-N-metilaminopropoxiamina diclorhidrato (III-b, Preparación 16, 39 mg). El producto bruto fue purificado mediante cromatografía de flash (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/26% NH₄OH 85/15/1.5). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de añadir Et₂O, el precipitado fue filtrado para resultar el compuesto del título I-al como un sólido blanco. ¹H-NMR (300 MHz,

60

DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9.00 (bb, 6H), 6.46 (s, 4H), 3.96 (m, 2H), 3.20-2.70 (m, 6H), 2.50 (s, 3H), 2.50-0.82 (m, 20H), 0.94 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

Ejemplo 13

5

(E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-6-aza-7a-homoandrostano-17-ona diclorhidrato (I-am)

Preparado en un 90% de rendimiento como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 6-aza-7a-homo-androstano-3,7, 17-triona (II-f, Preparación 5, 76 mg) y 3-(R)-pirrolidiniloxiamina diclorhidrato (III-c, Prep. 17, 39 mg). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9.77 (bb, 1H), 9.33 (bb, 2H), 8.27 (bb, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.64-1.00 (m, 28H), 1.09 (s, 1.5H), 1.08 (s, 1.5H), 0.79 (s, 3H).

10

Ejemplo 14

15

(E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-6-aza-6-formil-7a-homoandrostano-17-ona clorhidrato (I-an)

Preparado en un 90% de rendimiento como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 6-aza-6-formil-7a-homoandrostano-3, 17-diona (II-g, Preparación 6, 80 mg) y 2-aminoetoxiamina diclorhidrato (38 mg). El producto bruto fue triturado con Et₂O y el precipitado fue filtrado para resultar el compuesto del título **I-an** como un sólido blanco. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8.40-7.40 (m, 4H), 4.09 (m, 2H), 3.95-0.72 (m, 24H), 0.93 (s, 1.5H), 0.88 (s, 1.5H), 0.75 (s, 3H).

20

Ejemplo 15

25

(E,Z) 3-(3-N-Metilaminopropoxiimino)-6-aza-6-formil-7a-homoandrostano-17-ona clorhidrato (I-ao)

Preparado en un 50% de rendimiento como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 6-aza-6-formil-7a-homoandrostano-3, 17-diona (II-g, Preparación 6,80 mg) y 3-N-metilaminopropoxiamina diclorhidrato (111-b, Preparación 16, 42 mg). El producto bruto fue triturado con Et₂O y el precipitado fue filtrado para resultar el compuesto del título **I-ao** como un sólido blanco. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8.37 (s, 0.5H), 8.34 (bb, 2H), 8.32 (s, 0.5H), 3.99 (t, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.05-2.82 (m, 4H), 2.72 (t, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.46-0.98 (m, 19H), 0.92 (s, 1.5H), 0.87 (s, 1.5H), 0.74 (s, 3H).

30

Ejemplo 16

35

(E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-6-aza-6-formil-7a-homoandrostano-17-ona clorhidrato (I-ap)

Preparado en un 78% de rendimiento como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 6-aza-6-formil-7a-homoandrostano-3,17-diona (II-g, Preparación 6, 100 mg) y 3-(R)-pirrolidiniloxiamina diclorhidrato (111-c, Preparación 17, 53 mg). El producto bruto fue triturado con Et₂O y el precipitado fue filtrado para resultar el compuesto del título **I-ap** como un sólido blanco. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9.00-8.00 (m, 3H), 4.75 (m, 1H), 3.95-0.70 (m, 28H), 0.92 (s, 1.5H), 0.87 (s, 1.5H), 0.75 (s, 3H)

40

Ejemplo 17

45

3-(E,Z)-(2-Aminoetoxiimino)-6-aza-7a-homo-7-(Z)-hidroxiiminoandrostano-17-ona clorhidrato (I-ag)

Preparado en un 40% de rendimiento como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 6-aza-7a-homo-7-(Z)-hidroxiiminoandrostano-3, 17-diona (II-h, Preparación 7, 100 mg) y 2-aminoetoxiamina diclorhidrato (44 mg). El producto bruto fue triturado con Et₂O y el precipitado fue filtrado para resultar el compuesto del título **I-ag** como un sólido blanco. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9.11 (bb, 1H), 7.97 (bb, 3H), 5.45 (bb, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.24 (m, 0.5H), 3.04 (m, 2H), 2.94 (m, 0.5H), 2.52-0.94 (m, 18H), 0.83 (s, 1.5H), 0.82 (s, 1.5H), 0.78 (s, 3H).

50

55

Ejemplo 18

3-(E,Z)-(3-N-Metilaminopropoxiimino)-6-aza-7a-homo-7-(Z)-hidroxiiminoandrostano-17-ona clorhidrato (I-ar)

Preparado en un 60% de rendimiento como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 6-aza-7a-homo-7-(Z)-hidroxiiminoandrostano-3, 17-diona (II-h, Preparación 7, 148 mg) y 3-N-metilaminopropoxiamina diclorhidrato (111-b, Preparación 16, 79 mg). El producto bruto fue triturado con Et₂O y el precipitado fue filtrado para resultar el compuesto del título **I-ar** como un sólido blanco. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8.90 (bb, 1H), 8.66 (bb, 2H), 5.22 (bb, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.10 (m, 0.5H), 2.91 (m, 2H), 2.85 (m, 0.5H), 2.52 (s, 3H), 2.47-

60

0.94 (m, 18H), 0.82 (s, 1.5H), 0.81 (s, 1.5H), 0.78 (s, 3H).

Ejemplo 19

5 **3-(E,Z)-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-6-aza-7a-homo-7-(Z)-hidroxiiminoandrostando-17-ona clorhidrato (I-as)**

Preparado en un 60% de rendimiento como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 6-aza-7a-homo-7-(Z)-hidroxiiminoandrostando-3, 17-diona (II-h, Preparación 7, 179 mg) y 3-(R)-pirrolidiniloxiamina diclorhidrato (III-c, Preparación 17, 94 mg). El producto bruto fue triturado con Et₂O y el precipitado fue filtrado para resultar el compuesto del título **I-as** como un sólido blanco. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9.27 (bb, 2H), 8.93 (bb, 1H), 5.26 (bb, 1H), 4.76 (bb, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.06-3.30 (m, 4.5H), 2.87 (m, 0.5H), 2.45 (m, 0.5H), 2.39 (m, 1H), 2.26 (m, 0.5H), 1.90-2.17 (m, 8.5H), 1.82-0.93 (m, 10H), 0.83 (s, 1.5H), 0.82 (s, 1.5H), 0.78 (s, 3H).

Ejemplo 20

15 **(E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-6-aza-7a-homo-7-(Z)-metoxiiminoandrostando-17-ona clorhidrato (I-at)**

Preparado en un 60% de rendimiento como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 6-aza-7a-homo-7-(Z)-metoxiiminoandrostando-3, 17-diona (II-i, Preparación 8, 65 mg) y 2-aminoetoxiamina diclorhidrato (28 mg). El producto bruto fue triturado con Et₂O y el precipitado fue filtrado para resultar el compuesto del título **I-at** como un sólido blanco. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 7.87 (bb, 3H), 5.31 (bb, 0.5H), 5.28 (bb, 0.5H), 4.08 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.21 (m, 0.5H), 3.02 (m, 2H), 2.92 (m, 0.5H), 2.50-0.75 (m, 18H), 0.82 (s, 1.5H), 0.81 (s, 1.5H), 0.78 (s, 3H).

Ejemplo 21

25 **3-(E,Z)-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-6-aza-7a-homo-7-(I)-metoxiiminoandrostando-17-ona clorhidrato (I-au)**

Preparado en un 70% de rendimiento como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 6-aza-7a-homo-7-(I)-metoxiiminoandrostando-3, 17-diona (II-i, Preparación 8, 61 mg) y 3-(R)-pirrolidiniloxiamina diclorhidrato (III-c, Preparación 17, 31 mg). El producto bruto fue triturado con Et₂O y el precipitado fue filtrado para resultar el compuesto del título **I-au** como un sólido blanco. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8.72 (bb, 2H), 5.31 (bb, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.50-0.90 (m, 26H), 0.82 (s, 1.5H), 0.81 (s, 1.5H), 0.78 (s, 3H).

Ejemplo 22

35 **(E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-7a-aza-7a-homoandrostando-7, 17-diona clorhidrato (I-av)**

Preparado en un 65% de rendimiento como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 7a-aza-7a-homoandrostando-3,7,17-triona (II-j, Preparación 9, 96 mg) y 2-aminoetoxiamina diclorhidrato (47 mg). El producto bruto fue triturado con Et₂O y el precipitado fue filtrado para resultar el compuesto del título **I-av** como un sólido blanco. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 7.97 (bb, 3H), 6.99 (bb, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.10-1.75 (m, 3H), 2.50-1.00 (m, 18H), 1.05 (s, 1.5H), 1.04 (s, 1.5H), 0.78 (s, 3H).

Ejemplo 23

45 **(E,Z) 3-(3-N-Metilaminopropoxiimino)-7a-aza-7a-homoandrostando-7,17-diona clorhidrato (I-aw)**

Preparado en un 70% de rendimiento como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 7a-aza-7a-homoandrostando-3,7,17-triona (II-j, Preparación 9, 58 mg) y 3-N-metilaminopropoxiamina diclorhidrato (III-b, Preparación 16, 32 mg). El producto bruto fue triturado con Et₂O y el precipitado fue filtrado para resultar el compuesto del título **I-aw** como un sólido blanco. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8.50 (bb, 2H), 6.98 (bb, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 2.88 (m, 3H), 2.52 (s, 1.5H), 2.51 (s, 1.5H), 2.50-0.95 (m, 20H), 1.05 (s, 1.5H), 1.04 (s, 1.5H), 0.78 (s, 3H).

Ejemplo 24

55 **(E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-7a-aza-7a-homoandrostando-7, 17-diona clorhidrato (I-ax)**

Preparado en un 75% de rendimiento producido como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 7a-aza-7a-homoandrostando-3,7,17-triona (II-j, Preparación 9, 95 mg) y 3-(R)-pirrolidiniloxiamina diclorhidrato (III-c, Preparación 17, 32 mg). El producto bruto fue triturado con Et₂O y el precipitado fue filtrado para resultar el compuesto del título **I-ax** como un sólido blanco. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9.04 (bb, 2H), 6.99 (bb, 1H), 4.74 (bb, 1H),

3.58 (bb, 1H), 3.07-3.28 (m, 3H), 2.88 (m, 2H), 2.46-1.31 (m, 18H), 1.09 (m, 2H), 1.05 (s, 1.5H), 1.04 (s, 1.5H), 0.78 (s, 3H).

Ejemplo 25

5

(E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-7a-aza-7a-homoandrostandano-17-ona difumarato (I-ay)

Preparado en un 71% de rendimiento como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 7a-aza-7a-homoandrostandano-3, 17-diona (II-k, Preparación 10, 44 mg) y 2-aminoetoxiamina diclorhidrato (21 mg). Después de 1.5 h. la mezcla fue liofilizada y el residuo fue purificado mediante cromatografía flash (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/26% NH₄OH 90/10/1). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de añadir Et₂O, el precipitado fue filtrado para resultar el compuesto del título **I-ay** como un sólido blanco. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 6.45 (s, 4H), 4.07 (t, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.78 (bb, 2H), 2.70 (t, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.28-1.20 (m, 10H), 0.94 (m, 2H), 0.93 (s, 1.5H), 1.04 (s, 1.5H), 0.78 (s, 3H).

15

Ejemplo 26

(E,Z) 3-(3-N-Metilaminopropoxiimino)-7a-aza-7a-homoandrostandano-17-ona difumarato (I-az)

Preparado en un 60% de rendimiento como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 7a-aza-7a-homoandrostandano-3, 17-diona (II-k, Preparación 10,63 mg) y 3-N-metilaminopropoxiamina diclorhidrato (III-b, Preparación 16, 37 mg). Después de 1.5 h la mezcla fue liofilizada y el residuo fue purificado mediante cromatografía flash (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/26% NH₄OH 85/15/1.5). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de añadir Et₂O, el precipitado fue filtrado para resultar el compuesto del título **I-az** como un sólido blanco. ¹H-NMR. (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8.49 (bb, 1H), 8.39 (bb, 2H), 6.61 (s, 4H), 3.96 (t, 2H), 3.47 (bb, 1H), 3.11 (bb, 2H), 2.92 (bb, 2H), 2.89 (bb, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.34 (bb, 1H), 2.23-1.30 (m, 18H), 0.96 (s, 1.5H), 0.95 (s, 1.5H), 0.81 (s, 3H).

20

25

Ejemplo 27

30

(E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-7a-aza-7a-homoandrostandano-17-ona Difumarato (I-ba)

Preparado en un 82% de rendimiento como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 7a-aza-7a-homoandrostandano-3, 17-diona (II-k, Preparación 10, 93 mg) y 3-(R)-pirrolidiniloxiamina diclorhidrato (III-c, Prep.17, 53 mg). Después de 2 h. la mezcla fue liofilizada y el residuo fue purificado mediante cromatografía flash (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/26% NH₄OH 83/17/1.7). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de añadir Et₂O, el precipitado fue filtrado para resultar el compuesto del título **I-ba** como un sólido blanco. ¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆,ppm de TMS): δ 6.45 (s, 4H), 4.72 (bb, 1H), 3.25 (m, 3H), 3.11 (m, 1H), 2.87 (m, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.30-0.99 (m, 20H), 0.94 (s, 3H), 0.79 (s, 3H).

35

40

Ejemplo 28

(E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-7a-aza-7a-formil-7a-homoandrostandano-17-ona clorhidrato(I-bb)

Preparado en un 75% de rendimiento como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 7a-aza-7a-formil-7a-homoandrostandano-3, 17-diona (II-1, Preparación 11, 50 mg) y 2-aminoetoxiamina diclorhidrato (23 mg). El producto bruto fue triturado con Et₂O y el precipitado fue filtrado para resultar **I-bb** como un sólido blanco. ¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆,ppm de TMS): δ 8.12 (s, 1H), 7.86 (bb, 3H), 4.11 (t, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.46 (bb, 1H), 3.18 (t, 1H), 3.03 (m, 0.5H), 3.02 (t, 2H), 2.91 (m, 0.5H), 2.35 (m, 1H), 2.72-1.12 (m, 17H), 0.90 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

45

50

Ejemplo 29

(E,Z) 3-(3-N-Metilaminopropoxiimino)-7a-aza-7a-formil-7a-homoandrostandano-17-ona clorhidrato (I-bc)

Preparado en un 63% de rendimiento como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 7a-aza-7a-formil-7a-homoandrostandano-3, 17-diona (II-1, Preparación 11, 66 mg) y 3-N-metilaminopropoxiamina diclorhidrato (III-b, Preparación 16, 35 mg). El producto bruto fue triturado con Et₂O y el precipitado fue filtrado para resultar **I-bc** como un sólido blanco. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8.54 (bb, 2H), 8.12 (s, 1H), 4.11 (t, 1H), 3.95 (t, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.17 (t, 1H), 2.95 (bb, 0.5H), 2.88 (t, 2H), 2.81 (bb, 0.5H), 2.51 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.20-1.05 (m, 20H), 0.89 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

55

60

Ejemplo 30

(E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-7a-aza-7a-formil-7a-homoandrostando-17-ona clorhidrato (I-bd)

5 Preparado en un 65% de rendimiento como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 7a-aza-7a-formil-7a-homoandrostando-3,17-diona (II-1, Preparación II, 64 mg) y 3-(R)-pirrolidiniloxiamina diclorhidrato (III-e, Preparación 17, 34 mg). El producto bruto fue triturado con Et₂O y el precipitado fue filtrado para resultar **I-bd** como un sólido blanco. ¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8.96 (bb, 2H), 8.12 (s, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.50-3.05 (m, 6H), 2.97 (m, 0.5H), 2.83 (m, 0.5H), 2.40-1.05 (m, 20H), 0.89 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

Ejemplo 31**(E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-7-oxa-7a-homoandrostando-6, 17-diona clorhidrato (I-be)**

15 Preparado en un 66% de rendimiento como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 7-oxa-7a-homoandrostando-3,6, 17-triona (II-m, Preparación 12, 88 mg) y 2-aminoetoxiamina diclorhidrato (41 mg). El producto bruto fue triturado con Et₂O y el precipitado fue filtrado para resultar **I-be** como un sólido blanco. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 7.78 (bb, 3H), 4.29 (t, 1H), 4.13-3.69 (m, 3H), 3.28-3.18 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.97 (m, 0.5H) 2.75-2.24 (m, 2.5H), 2.21-1.06 (m, 14H), 0.87 (s, 3H), 0.81 (s,3H).

Ejemplo 32**(E,Z)-3-(3-N-Metilaminopropoxiimino)-7-oxa-7a-homoandrostando-6, 17-diona clorhidrato (I-bf)**

25 Preparado en un 74% de rendimiento como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 7-oxa-7a-homoandrostando-3,6, 17-triona (II-m, Preparación 12, 130 mg) y 3-N-metilaminopropoxiamina diclorhidrato (111-b, Preparación 16, 72 mg). El producto bruto fue triturado con Et₂O y el precipitado fue filtrado para resultar **I-bf** como un sólido blanco. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8.53 (bb, 3H), 4.32 (m, 1H), 4.09-3.94 (m, 3H), 3.29-3.19 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.86 (m, 0.5H), 2.68-2.57 (m, 1H), 2.53 (s, 3H) 2.46-2.24 (m, 8.5H), 2.19-1.05 (m, 15H), 0.86 (s, 3H), 0.81 (s,3H).

30

Ejemplo 33**(E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-7-oxa-7a-homoandrostando-6,17-diona clorhidrato (I-bg)**

35 Preparado en un 55% de rendimiento como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 7-oxa-7a-homoandrostando-3,6,17-triona (II-m, Preparación 12,87 mg) y 3-(R)-pirrolidiniloxiamina diclorhidrato (III-c, Preparación 17, 48 mg). El producto bruto fue triturado con Et₂O y el precipitado fue filtrado para resultar **I-bg** como un sólido blanco. ¹H-NM R (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9.20 (bb, 1H), 9.12 (bb, 1H) 4.76 (bb, 1H), 4.43-4.21 (m, 1H), 4.13-3.97 (m, 1H), 3.28 (m, 4H), 3.20 (bb, 0.5H) 2.69-2.23 (m, 3H), 2.20-1.08 (m, 16H), 0.87 (s, 3H), 0.81 (s,3H).

40

Ejemplo 34**(E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-6-oxa-7a-homoandrostando-7-17-diona fumarato (I-bh)**

45 Preparado en un 56% de rendimiento como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 6-oxa-7a-homoandrostando-3,7,17-triona (II-n, Preparación 12, 60 mg) y 2-aminoetoxiamina diclorhidrato (28 mg). Después de 20 h., el producto bruto fue purificado mediante cromatografía flash (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/26% NH₄OH 93/7/0.7). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de añadir Et₂O, el precipitado fue filtrado para resultar el compuesto del título **I-bh** como un sólido blanco. ¹H-NM R (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 6.42 (s, 2H), 4.59 (m, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.39 (m, 0.5H), 2.98 (t, 2H), 2.92 (bb, 0.5H), 2.41 (m, 2H), 2.31 (bb, 1H), 2.22-1.03 (m, 15H), 0.93 (s, 1.5H) 0.91 (s, 1.5H), 0.80 (s,3H).

50

Ejemplo 35**(E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-7a-oxa-7a-homoandrostando-7, 17-diona clorhidrato (I-bi)**

55 Preparado en un 58% de rendimiento como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 7a-oxa-7a-homoandrostando-3,7,17-triona (IIo, Preparación 13, 80 mg) y 2-aminoetoxiamina diclorhidrato (37 mg). El producto bruto fue triturado con Et₂O y el precipitado fue filtrado para resultar **I-bi** como un sólido blanco. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 7.66 (bb, 3H), 4.72 (t, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.14 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.99 (m, 0.5H), 2.42 (m, 0.5H), 2.30-1.12 (m, 17H), 1.06 (s, 1.5H) 1.05 (s, 1.5H), 0.79 (s, 3H).

60

Ejemplo 36**(E,Z) 3-(3-N-Metilaminopropoxiimino)-7a-oxa-7a-homoandrostano-7,17-diona clorhidrato (I-bj)**

5 Preparado en un 71% de rendimiento como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 7a-oxa-7a-homoandrostano-3,7,17-triona (II0, Preparación 13, 75 mg) y 3-N-metilaminopropoxiamina diclorhidrato (III-b, Preparación 16, 41 mg). El producto bruto fue triturado con Et₂O y el precipitado fue filtrado para resultar **I-bj** como un sólido blanco. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4.70 (m, 1H), 3.97 (t, 2H), 3.13 (m, 1H), 2.98-2.84 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.28-1.09 (m, 18H), 1.06 (s, 1.5H) 1.05 (s, 1.5H), 0.78 (s, 3H).

10

Ejemplo 37**(E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-7a-oxa-7a-homoandrostano-7, 17-diona clorhidrato (I-bk)**

15 Preparado en un 71% de rendimiento como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 7-oxa-7a-homoandrostano-3,7, 17-triona (II-0, Preparación 13, 95 mg) y 3-(R)-pirrolidiniloxiamina diclorhidrato (111-c, Preparación 17, 58 mg). El producto bruto fue triturado con Et₂O y el precipitado fue filtrado para resultar **I-bk** como un sólido blanco. ¹H-NMR (300 MHz, OMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8.89 (bb, 2H), 4.71 (m, 2H), 3.41-3.05 (m, 5H), 2.93 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.30-1.09 (m, 18H), 1.06 (s, 1.5H) 1.05 (s, 1.5H), 0.78 (s, 3H).

20

Ejemplo 38**(E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-6-oxa-5B-androstano-7, 17-diona clorhidrato (I-bl)**

25 Preparado en un 30% de rendimiento como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 6-oxa-5~androstano-3,7, 17-triona (II-p, Preparación 14, 360 mg) y 2-aminoetoxiamina diclorhidrato (176 mg). El producto bruto fue triturado con Et₂O y el precipitado fue filtrado para resultar **I-bl** como un sólido blanco. ¹H-NMR (300 MHz, OMSO-d₆, ppm de TMS): δ 7.88 (bb, 3H), 4.41 (bb, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.16 (m, 0.5H), 3.05 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.70 (m, 0.5H), 2.61-1.93 (m, 5H), 1.74-1.08 (m, 10H), 1.02 (s, 3H), 0.82 (s, 3H).

30

Ejemplo 39**(E) 3-(2-Aminoetoxiimino)-6-aza-7a-homoandrostano-7, 17-diona fumarato (I-bm)**

35 Una mezcla de 3(E)-[2-(9H-fluoren-9-ilmetilcarbonil)aminoetoxiimin0]-6-aza-7a-homo-androstano-7, 17-diona (II-q, Preparación 18, 720 mg) y fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF (1.49 mL) fue agitada a la temperatura ambiente durante 2 h. La solución fue concentrada a un volumen pequeño y purificada mediante cromatografía flash (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/26% NH₄OH 86/14/1.4). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH y se evaporó a sequedad. El producto bruto fue triturado con Et₂O y el precipitado fue
40 filtrado para resultar el compuesto del título **I-bm** como un sólido blanco (340 mg, 57%). ¹H-NMR (300 MHz, O₂^o ppm de TMS): δ 7.37 (bb, 1H), 6.66 (s, 2H), 4.25 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.69-1.10 (m, 18H), 0.97 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).

40

45

Ejemplo 40**(Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-6-aza-7a-homoandrostano-7, 17-diona fumarato (I-bn)**

Una mezcla de 3(Z)-[2-(9H-fluoren-9-ilmetilcarbonil)aminoetoxiimin0]-6-aza-7a-homo-androstano-7, 17-diona (II-r, Preparación 18, 688 mg) y fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF (1.5 mL) fue agitada a la temperatura ambiente durante 2 h. La solución fue concentrada a un volumen pequeño y purificada mediante cromatografía flash (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/26% NH₄OH 86/14/1.4). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH y se evaporó a sequedad. El producto bruto fue triturado con Et₂O y el precipitado fue
50 filtrado para resultar el compuesto del título **I-bn** como un sólido blanco (320 mg, 56%). ¹H-NMR (300 MHz, O₂^o ppm de TMS): δ 7.38 (bb, 1H), 6.56 (s, 2H), 4.26 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.32 (m, 3H), 2.66-1.16 (m, 18H), 0.97 (s, 3H),
55 0.92 (s, 3H).

55

Ejemplo 41**(E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-B-homoandrostano-17-ona clorhidrato (I-bo)**

60 Preparado como se describe en el Ejemplo 1 partiendo de B-homoandrostano-3, 17-diona (50 mg, H. J. Ringold, J. Am. Chem. Soc. 1960, 961) y 2-aminoetoxiamina diclorhidrato (25 mg). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂S₂O₄, filtrados y evaporados a sequedad. El producto bruto fue triturado con EtOAc y el precipitado

60

fue filtrado para resultar el compuesto del título **I-bo** como un sólido blanco (57 mg, 87%). ¹H-NMR (300 MHz, OMSO-d6, ppm de TMS): δ 7.40 (s, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.88 (m, 0.5H), 2.81 (m, 0.5H), 2.44-0.80 (m, 23H), 0.90 (s, 3H), 0.77 (s, 3H).

5 Ejemplo 42

(E,Z)-3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-B-homoandrostando-17-ona clorhidrato (I-bp)

10 Preparado como se describe en el Ejemplo 1 partiendo de B-homoandrostando-3, 17-diona (50 mg, H. J. Ringold, J. Am. Chem. Soc. 1960, 961) y 3-(R)-pirrolidiniloxiamina diclorhidrato (III-c, Preparación 17, 58 mg). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄, filtrados y evaporados a sequedad. El producto bruto fue triturado con Et₂O y el precipitado fue filtrado para resultar el compuesto del título **I-bp** como un sólido blanco (96 mg, 69%). ¹H-NMR (300 MHz, OMSO-d6, ppm de TMS): δ 9.02 (bb, 2H), 4.71 (m, 12H), 3.40-3.05 (m, 4H), 2.81 (m, 0.5H), 2.75 (m, 0.5H), 2.45-0.82 (m, 25), 0.91 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

15

Ejemplo 43

(E,Z)-3-(3-N-Metilaminopronoxiimino)-6-oxa-7a-homoandrostando-7, 17-diona fumarato (I-bq)

20 Preparado en un 49% de rendimiento como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 6-oxa-7a-homoandrostando-3, 7,17-triona (II-n, Preparación 12, 210 mg) y 3-N-metilaminopropoxiamina diclorhidrato (III-b, 117 mg). Después de 20 h, el producto bruto fue purificado mediante cromatografía flash (SiO₂ CH₂Cl₂/MeOH/26% NH₄OH 90/10/0.1). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de añadir Et₂O, el precipitado fue filtrado para resultar el compuesto del título **I-bq** como un sólido blanco. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm de TMS): δ 5.642 (s, 2H), 4.58 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.23 (m, 0.5H), 2.89-1.0 (m, 22.5H), 2.47 (s, 3H), 0.92 (s, 1.5H), 0.91 (s, 1.5H), 0.79 (s, 3H).

25

Ejemplo 44

(E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-6-oxa-7a-homoandrostando-7, 17-diona fumarato (I-br)

30 Preparado en un 51% de rendimiento como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 6-oxa-7a-homoandrostando-3, 7,17-triona (II-n, Preparación 12, 210 mg) y 3(R)-pirrolidiniloxiamina diclorhidrato (III-c, 117 mg). Después de 2 h., el producto bruto fue purificado mediante cromatografía flash (SiO₂ CH₂Cl₂/MeOH/26% NH₄OH 90/10/0.1). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de añadir Et₂O, el precipitado fue filtrado para resultar el compuesto del título **I-br** como un sólido blanco. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm de TMS): δ 6.44 (s, 2H), 4.74 (m, 1H), 4.62 (dd, 0.5H), 4.54 (dd, 0.5H), 3.40-1.00 (m, 25H), 0.92 (s, 1.5H) 0.91 (s, 1.5H), 0.79 (s, 3H).

35

40 Ejemplo 45

(E,Z)-3-(2-Aminoetoxiimino)-6-oxa-7a-homoandrostando-17-ona hidrocloreto (I-bs)

45 Preparado en un 51% de rendimiento como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 6-oxa-7a-homoandrostando-3, 17-diona (II-s, Preparación 19, 35mg) y 2-aminoetoxiamina diclorhidrato (17 mg). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄, filtrados y evaporados a sequedad. El producto bruto fue triturado con EtOAc y el precipitado fue filtrado para resultar el compuesto del título **I-bs** como un sólido blanco (43 mg, 94%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm de TMS): δ 7.87 (bb, 3H), 4.08 (m, 2H), 3.78-3.40 (m, 3H), 3.18 (m, 0.5H), 3.04 (m, 2H), 2.94 (dd, 0.5H), 2.50-1.75 (m, 18H), 0.90 (s, 1.5H), 0.90 (s, 1.5H), 0.79 (s, 3H).

50

Ejemplo 46

(E,Z)-3-(2-Aminoetoxiimino)-7a-oxa-7a-homoandrostando-17-ona clorhidrato (I-bt)

55 Preparado como se describe en el Ejemplo 1 partiendo de 7a-oxa-7a-homoandrostando-3, 17-diona (II-t, Preparación 20, 85 mg) y 2-aminoetoxiamina diclorhidrato (41 mg). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄, filtrados y evaporados a sequedad. El producto bruto fue triturado con EtOAc y el precipitado fue filtrado para resultar el compuesto del título **I-bt** como un sólido blanco (80 mg, 72%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm de TMS): δ 7.83 (bb, 3H), 4.07 (m, 2H), 3.65-3.35 (m, 3H), 3.02 (m, 2H), 2.46-1.01 (m, 18H), 0.95 (s, 1.5H), 0.94 (s, 1.5H), 0.79 (s, 3H).

60

Ejemplo 47

(E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-6-azaandrostando-7, 17-diona clorhidrato (I-bu)

Preparado como se describe en el Ejemplo 1 partiendo de 6-azaandrostano-3, 7, 17-triona (II-u, Preparación 21, 147 mg) y 2-aminoetoxiamina diclorhidrato (72 mg). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 , filtrados y evaporados a sequedad. El producto bruto fue triturado con EtOAc y el precipitado fue filtrado para resultar el compuesto del título **I-bu** como un sólido blanco (141 mg, 73%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm de TMS): δ 7.88 (bb, 3H), 7.46 (s, 0.5H), 7.37 (s, 0.5H), 4.09 (m, 3H), 3.17 (m, 0.5H), 3.04 (m, 3.5H), 2.40-1.00 (m, 16H), 0.90 (s, 3H), 0.82 (s, 3H).

Ejemplo 48

(E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-6-azaandrostano-7, 17-diona fumarato (I-bv)

Preparado en un 58% de rendimiento como se describe en el Ejemplo 1, partiendo de 6-azaandrostano-3,7, 17-triona (II-u, Preparación 21,55 mg) y 3(R)-pirrolidiniloxiamina diclorhidrato (III-c, 32 mg). Después de 2 h. se añadió NaOH 2M y fue extraída la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3 x). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre Na_2SO_4 y evaporados a sequedad. El residuo fue disuelto en MeOH y se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de añadir EtOAc, el precipitado fue filtrado para resultar el compuesto del título **I-bv** como un sólido blanco. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm de TMS): δ 7.46 (s, 0.5H), 7.33 (s, 0.5H), 6.42 (s, 2H), 4.72 (m, 1H), 3.30-2.95 (m, 6H), 2.40-1.00 (m, 18H), 0.89 (s, 3H), 0.81 (s,3H).

Preparación 1

6-Aza-7a-homo-androstano-3,7, 17-triona (II-a)

A una solución agitada de 3,3:17,17-bis(etilendioxo)androstano-6-ona (4.5 g) en THF (92 mL), fue añadida gota a gota rápidamente una solución de clorhidrato de hidroxilamina (2.4 g), $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ (12.33 g) en H_2O (44.5 mL). Después de 24 h. fue extraída la mezcla con EtOAc (3 X). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre Na_2SO_4 , filtrados y evaporados a sequedad para dar 3,3:17, 17-bis(etilendioxo)-6(E)-hidroxiiiminoandrostano (4.65 g, 100%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm de TMS): δ 10.37 (s, 1H), 3.92-3.67 (m, 8H), 3.15 (bb, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.95-1.07 (m, 17H), 0.94 (s, 1H), 0.74 (s, 3H), 0.64 (s, 3H).

A una solución agitada de 3,3:17, 17-bis(etilendioxo)-6(E)-hidroxiiiminoandrostano (7.2 g) en piridina (115 mL) a 0°C , se añadió cloruro de tosilo (10.15 g). Después de 24 h. a la temperatura ambiente, la solución se calentó a 40°C durante 48 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (5.5 ml). Después de 48 h., la solución fue desactivada con 5% NaHCO_3 acuoso hasta pH 8. La solución se evaporó, se añadió agua (180 mL) y fue extraída la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3 x 80 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre Na_2SO_4 y evaporados a sequedad. El producto bruto fue purificado mediante cromatografía flash (SiO_2 , hexano/ Et_2O 90/10) para obtener 3,3: 17, 17-bis (etilendioxo)-6-aza-7a-homoandrostano-7-ona (6.56 g, 91%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm de TMS): δ 7.03 (bb, 1H), 3.93-3.69 (m, 8H), 3.47-3.37 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 1.98-1.10 (m, 17H), 0.76 (s, 3H), 0.72 (s, 3H).

Una solución de 3,3:17,17-bis(etilendioxo)-6-aza-7a-homoandrostano-7-ona (2.42 g) y pTSA. H_2O (5.67 g) en acetona (190 mL) y agua (19 mL) reagitó a reflujo durante 2 h. La solución fue neutralizada mediante la adición de 5% NaHCO_3 acuoso y se evaporó la acetona. Fue extraída la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre Na_2SO_4 y evaporados a sequedad. El residuo fue triturado con la mezcla de EtOAc/ Et_2O 40/60 y el precipitado fue filtrado para resultar el compuesto del título **II-a** como un sólido blanco (1.50 g, 95%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm de TMS): δ 7.23 (bb, 1H), 3.86-3.73 (m, 1H), 2.64-1.04 (m, 19H), 0.92 (s, 3H), 0.80 (s, 3H).

Preparación 2

6-Aza-6-metil-7a-homoandrostano-3,7, 17-triona (II-b)

A una solución agitada de 3,3:17, se añadió 17-bis(etilendioxo)-6-aza-7a-homoandrostano-7-ona (Preparación 1, 1.00 g) en THF bajo N_2 (40 mL) NaH (60% de dispersión en aceite mineral, 490 mg). Después de 1 h., se añadió MeI (1.064 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1.5 h., la mezcla fue desactivada mediante la adición de H_2O (30 mL) y la fase acuosa fue extraída con EtOAc (3 X). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre Na_2SO_4 y evaporados a sequedad para resultar en 3,3:17,17-bis(etilendioxo)-6-aza-6-metil-7a-homoandrostano-7-ona (1.00 g,97%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm de TMS): δ 3.95-3.70 (m, 9H), 2.76 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.14-2.00 (m, 2H), 1.94-1.08 (m, 15H), 1.04-0.92 (m, 1H), 0.79 (s, 3H), 0.75 (s, 3H).

Se preparó 6-Aza-6-metil-7a-homo-androstano-3,7,17-triona (**II-b**) en un 85% de rendimiento a partir de 3,3: 17, 17-bis(etilendioxi)-6-aza-6-metil-7a-homoandrostano-7-ona mediante el procedimiento arriba descrito para la preparación de 6-aza-7a-homo-androstano-3,7,17-triona (Preparación 1). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con H₂O, secados sobre Na₂SO₄ y evaporados a sequedad para dar como resultado el compuesto **II-b**. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4.32 (m, 1H), 3.04-2.93 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.46-1.05 (m, 17H), 0.83 (s, 3H), 0.79 (s, 3H).

Preparación 3

10 **3(E)-[2-(9H-Fluoren-9-ilmetilcarbonyl)aminoetoxiimino]-6-aza-6-metil-7a-homo-androstano-7,17-diona (II-c) y 3(Z)-[2-(9H-fluoren-9-ilmetilcarbonyl)-aminoetoxiimino]-6-aza-6-metil-7a-homoandrostano-7,17-diona (II-d)**

A una solución agitada de (E,Z) 3-(2-aminoetoxiimino)-6-aza-6-metil-7a-homoandrostano-7, 17-diona clorhidrato (I-ae) (430 mg, 35/65 ratio) y Et₃N(301 ILL) bajo N₂ en CH₂Cl₂(35mL) a 0°C, se añadió cloruro de 9-fluorenilmetoxicarbonyl (301 mg). Después de remover toda la noche a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla fue extraída con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con 5% NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y evaporó a sequedad. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (SiO₂; n-hexano/EtOAc 70/30) para dar 3(E)-[2-(9H-fluoren-9-ilmetilcarbonyl)aminoetoxiimino]-6-aza-6-metil-7a-homoandrostano-7, 17-diona (**II-c**, 205 mg, 33%) y 3(Z)-[2-(9H-fluoren-9-ilmetilcarbonyl)aminoetoxiimino]-6-aza-6-metil-7a-homoandrostano-7, 17-diona (**II-d**, 168 mg, 27%). **II-c**: ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 7.87 (bb, 2H), 7.67 (bb, 2H), 7.45-7.26 (m, 5H), 4.31-4.15 (m, 3H), 4.02-3.80 (m, 3H), 3.27-3.16 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.72-2.52 (m, 2H), 2.46-1.78 (m, 7H), 1.68-0.98 (m, 12H), 0.74 (s, 3H), 0.66 (s, 3H). **II-d**: ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 7.88 (bb, 2H), 7.66 (bb, 2H), 7.45-7.27 (m, 5H), 4.34-4.15 (m, 3H), 4.02-3.78 (m, 3H), 3.21 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.76-2..35 (m, 3H), 2.82-1.00 (m, 17H), 0.78 (s, 3H), 0.77 (s, 3H).

Preparación 4

6-Aza-7a-homo-7-tioxoandrostano-3, 17-diona (I I-e)

A una solución agitada de 6-aza-7a-homoandrostano-3,7, 17-triona (II-a, Preparación 1, 52 mg) en tolueno (2 mL) se añadió reactivo Lawesson (40 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió SiO₂ y la mezcla se evaporó a sequedad. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (hexano/acetona 65/35) hasta el compuesto del título **II-e** (48 mg, 88%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9.72 (bb, 1H), 4.13 (m, 1H), 2.91-2.70 (m, 3H), 2.46-2.30 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.13-1.89 (m, 4H), 1.80-1.08 (m, 9H), 0.93 (s, 3H), 0.81 (s, 3H).

Preparación 5

6-Aza-7a-homoandrostano-3, 17-diona (I I-f)

A una solución agitada de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-aza-7a-homoandrostano-7-ona (1.175 g) en THF bajo N₂ (35 mL), se añadió LiAlH₄ (0.607 mg) en porciones sobre 5 minutos a la temperatura ambiente y la mezcla fue agitada a reflujo 1 h. La suspensión fue enfriada con un baño en hielo y entonces desactivada mediante la adición cuidadosa de H₂O (0.6 mL) y 4N NaOH (0.6 mL). La mezcla fue filtrada a través de una almohadilla de Celite y la masa filtrada fue lavada con THF (3x1 0 mL). El filtrado fue lavado en salmuera, secado sobre Na₂SO₄, evaporado a sequedad y el residuo fue purificado mediante cromatografía flash (SiO₂ CH₂Cl₂/MeOH/26% NH₄OH 92/8/0.8) para resultar 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-aza-7a-homoandrostano (880 mg, 77%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 3.87-3.07 (m, 8H), 2.84 (m, 1H), 2.64-2.51 (m, 2H), 1.91-0.99 (m, 19H), 0.76 (s, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.67 (m, 1H).

Fue preparado 6-Aza-7a-homoandrostano-3,17-diona en un 95% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-aza-7a-homoandrostano mediante el procedimiento arriba descrito para la preparación de 6-aza-7a-homoandrostano-3,7,17-triona (Preparación 1). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con H₂O, secados sobre Na₂SO₄ y evaporados a sequedad para dar el compuesto del título **II-f**. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 2.94-2.76 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.46-2.21 (m, 3H), 2.14-1.89 (m, 5H), 1.82-1.02 (m, 11H), 0.97 (s, 3H), 0.84 (m, 1H), 0.79 (s, 3H).

Preparación 6

6-Aza-6-formil-7a-homoandrostano-3, 17-diona (I I-g)

Una solución 1 M de ácido fórmico en CHCl₃ (3.9 mL) fue añadida gota a gota a una solución de DCC (403 mg) en CHCl₃ a 0°C. La mezcla fue agitada durante otros 5 minutos y entonces fue añadida a la solución enfriada en hielo

de 6-aza-7a-homoandrostano-3, 17-diona (**II-f**, Preparación 5, 300 mg) en piridina (2.9 mL). La mezcla fue entonces agitada en un baño de hielo durante 1 h. La evaporación del disolvente, seguida de la adición de EtOAc, dio un precipitado que fue separado mediante filtrado y lavado con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron evaporados a sequedad y el residuo fue purificado mediante cromatografía flash (SiO₂, hexano/acetona 1/1) para resultar el compuesto del título **II-g** (250 mg, 76%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8.29 (s, 1H), 3.81-3.72 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.47-0.97 (m, 18H), 0.97 (s, 3H), 0.76 (s, 3H).

Preparación 7

10 **6-Aza-7a-homo-7-(Z)-hidroxiiminoandrostano-3, 17-diona (I I-h)**

Fue preparado 3,3:17,17-Bis(etilendioxi)-6-aza-7a-homo-7-tioxoandrostano en un 62% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis (etilendioxi)-6-aza-7a-homoandrostano (Preparación 5, 567 mg) mediante el procedimiento arriba descrito para la preparación de 6-aza-7a-homo-7-tioxoandrostano-3,17-diona (Preparación 4). El producto bruto fue purificado mediante cromatografía flash (SiO₂, hexano/EtOAc 40/60). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9.55 (bb, 1H), 3.92-3.65 (m, 9H), 2.80-2.58 (m, 2H), 1.99-0.98 (m, 17H), 0.77 (s, 3H), 0.73 (s, 3H). A una solución agitada de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-aza-7a-homo-7-tioxoandrostano (600 mg) en piridina (30 mL), se añadió hidroxilamina clorhidrato (789 mg). Después de 48 h. a 60°C, la solución fue enfriada y desactivada con 5% NaHCO₃ acuoso a pH 8. Después de la evaporación de la solución, se añadió agua (180 mL) y fue extraída la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3X80 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados en salmuera, secados sobre Na₂SO₄ y evaporados a sequedad. El producto bruto fue purificado mediante cromatografía flash (SiO₂, CH₂Cl₂/isopropyl alcohol/MeOH 94/3/13) para dar 3,3:17, 17-bis(etilendioxi)-6-aza-7a-homo-7-(Z)-hidroxiiminoandrostano (510 mg, 85%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8.70 (s, 1H), 4.90 (bb, 1H), 3.94-3.68 (m, 8H), 2.12-1.07 (m, 19H), 0.86 (bb, 1H), 0.75 (s, 3H), 0.70 (s, 3H).

Fue preparado 6-Aza-7a-homo-7-(Z)-hidroxiiminoandrostano-3, 17-diona en un 95% de rendimiento a partir de 3,3:17, 17-bis(etilendioxi)-6-aza-7a-homo-7-(2)-hidroximinoandrostano (461 mg) mediante el procedimiento arriba descrito para la preparación de 6-aza-7a-homo-androstano-3,7,17-triona (Preparación 1). El producto bruto fue purificado mediante cromatografía flash (SiO₂, CH₂Cl₂/iPrOH 95/5) para resultar el compuesto del título **II-h** (369 mg). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8.83 (s, 1H), 5.14 (bb, 1H), 3.67 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.48-1.90 (m, 9H), 1.81-1.02 (m, 9H), 0.91 (s, 3H), 0.73 (s, 3H).

Preparación 8

35 **6-Aza-7a-homo-7-(Z)-metoxiiminoandrostano-3, 17-diona (II-i)**

A una solución agitada de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-aza-7a-homo-7-tioxoandrostano (Preparación 6) (240 mg) en piridina (6.5 mL), se añadió clorhidrato de metoxiamina (380 mg). Después de 48 h. a 60 °C en una bomba sellada, la solución fue enfriada y desactivada con 5% NaHCO₃ acuoso a pH 8. Después de la evaporación de la solución, se añadió agua (180 mL) y la fase acuosa fue extraída con CH₂Cl₂ (3 X 80 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados en salmuera, secados sobre Na₂SO₄ y evaporados a sequedad. El producto bruto fue purificado mediante cromatografía flash (SiO₂, acetona/hexano 50/50) para dar 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-aza-7a-homo-7-(Z)-metoxiiminoandrostano (210 mg, 85%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4.90 (bb, 1H), 3.96-3.65 (m, 8H), 3.57 (s, 3H), 2.12-1.10 (m, 19H), 0.94-0.80 (m, 1H), 0.75 (s, 3H), 0.70 (s, 3H).

Fue preparado 6-Aza-7a-homo-7-(Z)-metoxiiminoandrostano-3,17-diona en un 95% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-aza-7a-homo-7-(Z)-metoxiiminoandrostano (210 mg) mediante el procedimiento arriba descrito para la preparación de 6-aza-7a-homo-androstano-3,7, 17-triona (Preparación 1). El producto bruto fue purificado mediante cromatografía flash (SiO₂, hexano/EtOAc 5/95) para dar como resultado el compuesto del título **II-i** (176 mg). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 5.32 (bb, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.73 (m, 1H), 2.47-1.90 (m, 8H), 1.81-0.99 (m, 10H), 0.90 (s, 3H), 0.79 (s, 3H).

Preparación 9

55 **7a-Aza-7a-homoandrostano-3,7,17-triona (II-j)**

Una mezcla de 3,3:17, 17-bis(etilendioxi)androst-5-eno-7-ona (5.99 g) y 10% Pd/C (0.599 g) en dioxano (186 mL) fue agitada bajo H₂ a presión atm durante 7 h. La mezcla fue filtrada a través de Celite y el filtrado evaporado a sequedad. El producto bruto fue purificado mediante cromatografía flash (SiO₂, hexano/EtOAc 75/25). El producto fue triturado con hexano/Et₂O 1/1 y el precipitado fue filtrado para dar como resultado 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstano-7-ona (4.06 g, 67%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 3.94-3.74 (m, 8H),

2.47 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.94-1.02 (m, 17H), 1.13 (s, 3H), 0.82 (s, 3H).

Fue preparado 3,3:17,17-Bis(etilendioxi)-7(E)-hidroxiiminoandrostando en rendimiento cuantitativo a partir de 3,3:17,17bis(etilendioxi)androstando-7-ona (2.20 g) mediante el procedimiento arriba descrito para la preparación de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6(E)-hidroxiiminoandrostando (Preparación 1). ¹H-NM R (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 10.17 (s, 1H), 3.88-3.71 (m, 8H), 2.89 (bb, 1H), 2.23-2.05 (m, 2H), 1.89-0.97 (m, 16H), 0.90 (s, 3H), 0.80 (m, 1H), 0.77 (s, 3H).

Fue preparado 7(E)-Hidroxiiminoandrostando-3,17-diona en un 59% de rendimiento, a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7(E)-hidroxiiminoandrostando(1.1g) mediante el procedimiento arriba descrito para la preparación de 6-aza-7a-homoandrostando-3,7,17triona (Preparación 1). El producto bruto fue purificado mediante cromatografía flash (SiO₂, CH₂Ch/acetona/hexano 20/20/60) para dar como resultado 7(E)-hidroxiiminoandrostando-3,17-diona (508 mg). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ10.37 (s, 1H), 3.00 (bb, 1H), 2.57-2.30 (m, 5H), 2.15-1.88 (m, 4H), 1.74-0.89 (m, 10H), 1.13 (s, 3H), 0.82 (s, 3H). Fue preparado en un 79% de rendimiento 7a-Aza-7a-homoandrostando-3,7,17-triona, producido a partir de 7(E)-hidroxiiminoandrostando-3,17-diona (490 mg) mediante el procedimiento arriba descrito para la preparación de 3,3:17, 17-bis(etilendioxi)-6-aza-7a-homoandrostando-7-ona (Preparación 1). ¹H-NM R (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 7.00 (bb, 1H), 3.62 (bb, 1H), 2.95-2.82 (m, 1H), 2.54-2.24 (m, 2H), 2.27-1.30 (m, 14H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (m, 2H), 0.79 (s, 3H).

Preparación 10

7a-Aza-7a-homoandrostando-3,17-diona (II-k)

Se preparó 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7a-aza-7a-homoandrostando-7-ona con un 91% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7(E)-hidroxiiminoandrostando (Preparación 9, 640 mg) por el procedimiento arriba descrito para la preparación de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-aza-7a-homoandrostando (Preparación 1). El producto bruto se trituró con hexano/Et₂O 9/1 para dar 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7a-aza-7a-homoandrostando-7-ona (583 mg). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 6,74 (bb, 1H), 3,88-3,71 (m, 8H), 3,30 (m, 1H), 2,75-2,65 (m, 1H), 1,99-1,10 (m, 17H), 0,96 (m, 1H), 0,92 (s, 3H), 0,75 (s, 3H).

Se preparó 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7a-aza-7a-homoandrostando con un 44% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7a-aza-7a-homoandrostando-7-ona (296 mg) por el procedimiento arriba descrito para la preparación de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-aza-7a-homoandrostando (Preparación 5). El producto bruto se purificó por cromatografía flash para dar 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7a-aza-7a-homoandrostando (125 mg). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 3,90-3,60 (m, 8H), 2,74-2,57 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 1,93-1,08 (m, 19H), 0,85 (m, 1H), 0,80 (s, 3H), 0,75 (s, 3H).

Se preparó 7a-aza-7a-homoandrostando-3,17-diona con un 42% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7a-aza-7a-homoandrostando (395 mg) por el procedimiento arriba descrito para la preparación de 6-aza-7a-homoandrostando-3,17-diona (Preparación 5). El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/26% NH₄OH 93/7/0,7) para dar el compuesto II-k del título (128 mg). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm respecto de TMS): δ 2,80-2,60 (m, 2H), 2,45-2,24 (m, 3H), 2,15-1,16 (m, 16H), 1,15-0,93 (m, 2H), 1,05 (s, 3H), 0,79 (s, 3H).

Preparación II

7a-Aza-7a-formil-7a-homoandrostando-3,17-diona (II-l)

Se preparó 7a-aza-7a-formil-7a-homoandrostando-3,17-diona con rendimiento cuantitativo a partir de 7a-aza-7a-homoandrostando-3,17-diona (II-k, Preparación 10, 55 mg) por el procedimiento arriba descrito para la preparación de 6-aza-6-formil-7a-homoandrostando-3,17-diona (Preparación 6). El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, hexano/acetona 60/40) para resultar el compuesto del título II-l (60 mg). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8,13 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,52-3,39 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,47-1,08 (m, 19H), 0,91 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

Preparación 12

7-Oxa-7a-homoandrostando-3,6,17-triona (II-m) y 6-oxa-7a-homoandrostando-3,7,17-triona (II-n)

A una solución agitada de 6α-hidroxiandrostando-3,17-diona (4,90 g) en piridina (10 ml) a 0°C, se añadieron DMAP (94 mg) y Ac₂O (4, 55 ml). Después de agitar durante una noche a la temperatura ambiente, se evaporó la solución. El residuo se trató con agua y se extrajo con EtOAc (2 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad para dar 6α-acetoxiandrostando-3,17-diona (5,57 g, 100%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4,66 (m, 1H), 2,47-2,33 (m, 2H), 2,30-2,01 (m, 4H), 2,00 (s, 3H), 1,98-1,08 (m, 12H), 1,05 (s, 3H), 1,00 (m, 1H), 0,84 (m, 1H), 0,80 (s, 3H).

- 5 A una solución agitada de 6 α -acetoxiandrostando-3,17-diona (5,57 g) en MeOH (188 ml), a 0°C bajo N₂, se añadió NaBH₄ (615 mg) en porciones durante 15 minutos. Después de agitar durante 1,5 horas a la temperatura ambiente, la mezcla se desactivó por adición cuidadosa de agua (200 ml). Se evaporó el MeOH y la solución concentrada se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. La mezcla se purificó por cromatografía flash (SiO₂, ciclohexano/Et₂O/acetona 60/20/20) para dar 6 α -acetoxiandrostando-3 β ,17 β -diol y 6 α -acetoxiandrostando-3 α ,17 β -diol (mixtura 90/10, 5,30 g, 95%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4,55 (m, 1H), 4,49 (bb, 1H), 4,43 (bb, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,88-0,82 (m, 19H), 0,79 (s, 3H), 0,64 (m, 1H), 0,61 (s, 3H).
- 10 A una solución agitada de 6 α -acetoxiandrostando-3 β ,17 β -diol y 6 α -acetoxiandrostando-3 α ,17 β -diol (mixtura 90/10, 5,30 g) en DMF (120 ml) a 0°C, se añadieron imidazol (4,53 g) y terc-butildimetilclorosilano (5,02 g). Después de agitar durante una noche a la temperatura ambiente, la mezcla se desactivó por adición de agua (150 ml). Se evaporó la DMF y la solución concentrada se extrajo con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. La mezcla se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, ciclohexano/Et₂O 95/5) para dar 3 β ,17 β -di(dimetiltert-butilsililoxi)-6 α -acetoxiandrostando y 3 α ,17 β -di(dimetiltert-butilsililoxi)-6 α -acetoxiandrostando (mixtura 90/10, 7,58 g, 87%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆/acetona-d₆, ppm de TMS): δ 4,60 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,93-0,88 (m, 20H), 0,85 (m, 20H), 0,68 (s, 3H), 0,68 (m, 1H), 0,03-0,00 (m, 12H).
- 15 A una solución agitada de 3 β , 17 β -di(dimetiltert-butilsililoxi)-6 α -acetoxiandrostando y 3 α , 17 β -di(dimetiltert-butilsililoxi)-6 α -acetoxiandrostando (mixtura 90/10, 7.58 g) en MeOH/dioxano 1/4 (1 00 mL), se añadió K₂CO₃ (896 mg). Después de agitar durante 72 h a 40 °C, la mezcla se desactivó por adición de H₂O. Los disolventes orgánicos se evaporaron y la solución concentrada se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad para dar 3 β , 17 β -di(dimetiltert-butilsililoxi)androstando-6 α -ol y 3 α , 17 β -di (dimetiltert-butilsililoxi)androstando-6 α -ol (mixtura 90/10, 6.30 g, 85%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4.30 (bb, 1H), 3.55 (bb, 1H), 3.47 (m, 1H), 2.05 (bb, 1H), 1.92-1.73 (m, 2H), 1.68-0.87 (m, 17H), 0.84 (s, 18H), 0.72 (s, 3H), 0.62 (s, 3H), 0.56 (m, 1H), 0.02 (s, 3H), 0.01 (s, 6H), 0.01 (s, 3H).
- 20 A una solución agitada de 3 β , 17 β -di(dimetiltert-butilsililoxi)androstando-6 α -ol y 3 α , 17 β -di(dimetiltert-butilsililoxi)androstando-6 α -ol (mixtura 90/10, 6.30 g) en CH₂Cl₂ (60 mL) bajo N₂, NMNO (4.07 g), se añadió TPAP (0.412 g) y tamices moleculares 4A (3.50 g). La mezcla fue agitada durante 2 h y entonces se añadió SiO₂. La mezcla se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/Et₂O 50/50) para dar 3 β , 17 β -di(dimetiltert-butilsililoxi)-androstando-6-ona y 3 α , 17 β -di(dimetiltert-butilsililoxi)androstando-6-ona (90/10 mezcla, 6.30 g, 100%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 3.68 (m, 1H), 3.67-3.57 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.99-1.05 (m, 18H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.75 (s, 3H), 0.74 (s, 3H), 0.07-0.03 (s, 12H). A una solución agitada de 3 β , 17 β -di(dimetiltert-butilsililoxi)androstando-6-ona y 3 α , 17 β -di(dimetiltert-butilsililoxi)androstando-6-ona (mixtura 90/10, 660 mg) en CH₂Cl₂ (10 mL), a 0 °C, se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (-70%, 1.20 g) en porciones durante 15 min. Después de agitar durante 72 h a la temperatura ambiente, la mezcla se desactivó añadiendo cuidadosamente solución acuosa al 5% K₂CO₃ (200 mL). El sedimento orgánico se lavó con solución de Na₂SO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. La mezcla fue purificada mediante cromatografía flash (SiO₂, ciclohexano/EtOAc 13/1) para dar 3 β , 17 β -di(dimetiltert-butilsililoxi)-7-oxa-7a-homoandrostando-6-ona y 3 α , 17 β -di(dimetiltert-butilsililoxi)-7-oxa-7a-homoandrostando-6-ona (mixtura 90/10, 101 mg, 14%). ¹H-NMR (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 4.21-4.09 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.69-3.57 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2.02-1.02 (m, 17H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.86 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.06 (s, 6H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) y 3 β , 17 β -di(dimetiltert-butilsililoxi)-6-oxa-7a-homoandrostando-7-ona y 3 α , 17 β -di(dimetiltert-butilsililoxi)-6-oxa-7a-homoandrostando-7-ona (mixtura 90/10, 203 mg, 28%) ¹H-NMR (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 4.48 (m, 1H), 3.72-3.60 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.602-1.00 (m, 17H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.76 (s, 3H), 0.07 (s, 6H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H).
- 30 A una solución agitada de 3 β , 17 β -di(dimetiltert-butilsililoxi)-7-oxa-7a-homoandrostando-6-ona y 3 α , 17 β -di (dimetiltert-butilsililoxi)-7-oxa-7a-homoandrostando-6-ona (mixtura 90/10, 680 mg) en THF (15 mL), se añadió una solución de TBAF 1 M en THF (7.40 mL). Después de 48 h. la mezcla se desactivó con solución acuosa de Na₂HPO₄ al 5% y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (SiO₂, CH₂Cl₂/acetona 80/20) para dar 3 β ,17 β -dihidroxi-7-oxa-7a-homoandrostando-6-ona y 3 α , 17 β -dihidroxi-7-oxa-7a-homoandrostando-6-ona (mixtura 90/10, 390 mg, 98%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4.56 (bb, 1H), 4.52 (bb, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.83 (bb, 1H), 3.46-3.36 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 1.93-0.87 (m, 17H), 0.74 (s, 3H), 0.63 (s, 3H).
- 35 7-Oxa-7a-homoandrostando-3,6, 17-triona fue preparada en un 84% de rendimiento partiendo de 3 β , 17 β -dihidroxi-7-oxa-7a-homoandrostando-6-ona y 3 α , 17 β -dihidroxi-7-oxa-7a-homoandrostando-6-ona (mixtura 90/10, 390 mg)

mediante el procedimiento arriba descrito para la preparación de 3 β , 17 β -di(dimetiltert-butilsililoxi)-androstano-6-ona y 3 α , 17 β -di(dimetiltert-butilsililoxi)-androstano-6-ona (mixtura 90/10, Preparación 12). El producto bruto fue purificado mediante cromatografía flash (SiO₂, hexano/acetona 80/20) para dar 7-oxa-7a-homoandrostano-3,6,17-triona (II-m, 330 mg). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4.31 (bb, 1H), 4.05 (bb, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.84 (bb, 1H), 2.47-1.10 (m, 16H), 0.94 (s, 3H), 0.82 (s, 3H).

3 β , 17 β -Dihidroxi-6-oxa-7a-homoandrostano-7-ona y 3 α , 17 β -dihidroxi-6-oxa-7a-homoandrostano-7-ona (mixtura 90/10) fue preparado en un 96% de rendimiento a partir de 3 β , 17 β -di(dimetiltert-butilsililoxi)-6-oxa-7a-homoandrostano-7-ona y 3 β , 17 β -di(dimetiltert-butilsililoxi)-6-oxa-7a-homoandrostano-7-ona (mixtura 90/10, 1.32 g) mediante el procedimiento arriba descrito para la preparación de 3 β , 17 β -dihidroxi-7-oxa-7a-homoandrostano-6-ona y 3 α , 17 β -dihidroxi-7-oxa-7a-homoandrostano-6-ona (mixtura 90/10, Preparación 12). El producto bruto fue purificado mediante cromatografía flash (SiO₂, hexano/acetona 60/40) para dar 3 β , 17 β -dihidroxi-6-oxa-7a-homoandrostano-7-ona y 3 β , 17 β -dihidroxi-6-oxa-7a-homoandrostano-7-ona (mixtura 90/10, 740 mg). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4.72 (bb, 1H), 4.51 (bb, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.46-3.36 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.96-0.81 (m, 17H), 0.76 (s, 3H), 0.62 (s, 3H).

6-Oxa-7a-homoandrostano-3,7,17-triona fue preparada en un 70% de rendimiento a partir de 3 β , 17 β -dihidroxi-6-oxa-7a-homoandrostano-7-ona y 3 β , 17 β -dihidroxi-6-oxa-7a-homoandrostano-7-ona (mixtura 90/10, 620 mg) mediante el procedimiento arriba descrito para la preparación de 3 β , 17 β -di(dimetiltert-butilsililoxi)androstano-6-ona y 3 α , 17 β -di(dimetiltert-butilsililoxi)androstano-6-ona (mixtura 90/10, Preparación 12). El producto bruto fue purificado por cromatografía flash (SiO₂, hexano/acetona/CH₂Cl₂ 50/25/25) para dar el compuesto del título II-n (440 mg). ¹H-NMR (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 4.81 (m, 1H), 2.87-2.67 (m, 2H), 2.57-2.40 (m, 4H), 2.33-2.22 (m, 1H), 2.17-1.21 (m, 12H), 0.15 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).

Preparación 13

7a-Oxa-7a-homoandrostano-3.7.17-triona (II-o)

3 β , 17 β -Dihidroxiandrostano-7-ona fue preparado en un 96% de rendimiento a partir de 3 β , 17 β -dihidroxiandrost-5-en-7-ona (700 mg) mediante el procedimiento arriba descrito para la preparación de 3,3:17, 17-bis(etilendioxi)androstano-7-ona (Preparación 9). El producto bruto fue purificado mediante cromatografía flash (SiO₂, hexano/acetona/CH₂Cl₂ 10/10/10) para dar 3 β , 17 β -dihidroxiandrostano-7-ona (670 mg). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4.53 (bb, 1H), 4.44 (bb, 1H), 3.47-3.27 (m, 2H), 2.45-2.31 (m, 2H), 2.05-1.91 (m, 1H), 1.89-0.78 (m, 17H), 0.99 (s, 3H), 0.59 (s, 3H).

3 β , 17 β -Dihidroxi-7a-oxa-7a-homoandrostano-7-ona fue preparado en un 86% de rendimiento a partir de 3 β , 17 β -dihidroxiandrostano-7-ona (730 mg) mediante el procedimiento arriba descrito para la preparación de 3 β , 17 β -di(dimetiltert-butilsililoxi)-7-oxa-7a-homoandrostano-6-ona y 3 α , 17 β -di(dimetiltert-butilsililoxi)-7-oxa-7a-homoandrostano-6-ona (mixtura 90/10, Preparación 12). El producto bruto fue purificado mediante cromatografía flash (SiO₂, hexano/acetona/CH₂Cl₂ 40/30/30) para dar 3 β , 17 β -dihidroxi-7a-oxa-7a-homoandrostano-7-ona (660 mg). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4.55 (bb, 2H), 4.40 (bb, 1H), 3.54-3.43 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 1.93-0.94 (m, 18H), 0.91 (s, 3H), 0.61 (s, 3H).

7a-Oxa-7a-homoandrostano-3,7,17-triona fue preparado en un 81 % de rendimiento a partir de 3 β , 17 β -dihidroxi-7a-oxa-7a-homoandrostano-7-ona (300 mg) mediante el procedimiento arriba descrito para la preparación de 3 β , 17 β -di(dimetiltert-butilsililoxi)androstano-6-ona y 3 α , 17 β -di(dimetiltert-butilsililoxi)androstano-6-ona (mixtura 90/10, Preparación 12). El producto bruto fue purificado mediante cromatografía flash (SiO₂, hexano/acetona/CH₂Cl₂ 50/25/25) para dar el compuesto del título II-o (240 mg). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4.73 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.47-2.27 (m, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.08-1.33 (m, 13H), 1.22 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 0.80 (s, 3H).

Preparación 14

6-Oxa-5 β -androstano-3,7,17-triona (II-p)

A una solución agitada de 3 β -hidroxiandrost-5-en-7,17-diona en t-BuOH (385 mL) y solución acuosa de M K₂CO₃ 0.25 (97.5 mL) mediante agitación vigorosa a 60 °C, se añadió solución acuosa de NaIO₄ 0.37M (63.4mL) y solución acuosa de KMnO₄ 0.05M (7.3 mL). Después de 15 minutos, se añadió una solución acuosa de KMnO₄ 0.05 M (5 mL) y luego se añadió gota a gota durante 0.5 h. una solución acuosa de NaIO₄ 0.37 M (253.6 mL). Después de 5 minutos se añadió solución acuosa de KMnO₄ 0.05 M (3 mL). Después de 1.5 h a 60 °C, se enfrió la suspensión con un baño de hielo y luego se desactivó mediante la adición cuidadosa de una solución acuosa de NaHSO₃ al 10%. A la solución acuosa concentrada se añadió NaCl (100 g) y luego se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos

combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad para dar ácido 3β-hidroxi-5, 17-dioxo-5,7-seco-B-norandrost-7-ono (4.16 g, 78%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 12.17 (bb, 1H), 4.65 (bb, 1H), 4.17 (bb, 1H), 3.05 (bb, 1H), 2.44-2.13 (m, 3H), 2.13-1.18 (m, 10H), 0.90 (s, 3H), 0.76 (s, 3H).

5 A una solución agitada de ácido 3β-hidroxi-5, 17-dioxo-5,7-seco-B-norandrost-7-ono (200 mg) en tolueno (2.9 mL) y MeOH (4 mL), se añadió gota a gota a 0°C una solución de (trimetilsilil)diazometano 2 M en hexano (0.412 mL). Después de 2 h se añadió SiO₂ y la mezcla fue purificada por cromatografía flash (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 90/10) para dar metil 3β-hidroxi-5,17-dioxo-5,7-seco-B-norandrost-7-ono (180 mg, 88%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4.66 (bb, 1H), 4.19 (bb, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.98 (m, 1H), 2.43-2.24 (m, 3H), 2.11-1.95 (m, 2H), 1.91-1.19 (m, 11H), 0.87 (s, 3H), 0.77 (s, 3H).

15 A una solución agitada de metil 3β-hidroxi-5, 17-dioxo-5,7-seco-B-norandrost-7-ono (900 mg) en THF (9 mL), se añadió a 0 °C en porciones durante 15 minutos bajo N₂, NaBH₄ (306 mg). Después de agitar durante 1.5 h a la temperatura ambiente, la mezcla se desactivó mediante adición cuidadosa de HCl 1N hasta pH ácido y se extrajo con CH₂Cl₂/tBuOH 9/1. Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄ y evaporados a sequedad para dar 3β, 17β-dihidroxi-6-oxa-5β-androstan-7-ona (800 g, 94%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4.61 (bb, 1H), 4.49 (bb, 1H), 4.24 (bb, 1H), 3.57 (bb, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.08-1.11 (m, 14H), 1.04 (m, 1H), 0.97-0.85 (m, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.64 (s, 3H).

20 A una solución agitada de NaBrO₃ (664 mg) en H₂O (9 mL) se añadió RuO₂ dihidrato (24 mg) y EtOAc (18 mL). Después de 10 minutos, se añadió 3β, 17β-dihidroxi-6-oxa-5β-androstan-7-ona (450 mg). Después de agitar durante 15 minutos a la temperatura ambiente, la mezcla se desactivó mediante adición cuidadosa de i-PrOH y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄ y evaporados a sequedad. El producto bruto fue triturado con hexano/Et₂O 1/1 y el precipitado fue filtrado para dar el compuesto del título II-p (360 mg, 80%). ¹H-NMR (300 MHz, acetone-d₆, ppm de TMS): δ 4.61 (bb, 1H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 2H), 2.64-2.18 (m, 5H), 1.94-1.46 (m, 8H), 1.32-1.18 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).

Preparación 15

30 2-N-Metilaminoetoxiamina diclorhidrato (III-a)

35 A una suspensión de hidróxido de potasio (19.7 g) en DMSO (200 mL), se añadió mediante agitación vigorosa oxima de benzofenona (20.2 g). A una solución de N-metil-2-cloroetilamina clorhidrato (5.2 g) en DMSO (40 mL), se añadió gota a gota. Después de 2.5 horas a la temperatura ambiente, la reacción fue vertida en agua helada (400 mL), acidificada con 37% HCl hasta un pH 2.5 y se lavó con Et₂O. El residuo acuoso fue tratado con KOH en polvo hasta pH 10 y extraído tres veces con Et₂O; los residuos orgánicos combinados fueron lavados con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a sequedad. La purificación mediante cromatografía flash (SiO₂, CHCl₃:MeOH:AcOH from 9:1:0.1 to 7:3:0.3) dio O-(2-N-metilaminoetil)oxima de benzofenona (4.65 g, 62%) como un aceite viscoso. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 7.51-7.25 (10H, m), 4.13 (2H, t), 2.72 (2H, t), 2.26 (3H, s), 1.60 (1H, bb). La O-(2-N-metilaminoetil)oxima de benzofenona (4.65 g) se suspendió en HCl 6N (24 mL) y la mezcla estuvo a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfrió y se extrajo con Et₂O. El residuo acuoso se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título III-a (1.78 g, 80%) como un sólido blanco higroscópico. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 10.5 (5H, bb), 4.26 (2H, t), 3.22 (2H, t), 2.55 (3H, s).

45 Preparación 16

3-N-Metilaminopropoxiamina diclorhidrato (III-b)

50 La O-(3-N-metilaminopropil)oxima de benzofenona fue preparada en un 62% de rendimiento a partir de oxima de benzofenona y clorhidrato de N-metil-3-cloropropilamina mediante el procedimiento descrito arriba para la preparación de O-(2-N-metilaminoetil)oxima de benzofenona (Prep. 15). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9.20 (2H, bb), 7.37 (1H, m), 4.14 (2H, t), 2.70 (2H, t), 2.36 (3H, s), 1.87 (2H, m), 1.83 (3H, s).

55 El compuesto del título III-b fue preparado en un 80% de rendimiento a partir de O-(3-N-metilaminopropil)oxima de benzofenona mediante el procedimiento arriba descrito para la preparación de 2-N-metilaminoetoxiamina diclorhidrato (III-a, Preparación 53). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 11.08 (3H, bb), 9.10 (2H, bb), 4.10 (2H, t), 2.91 (2H, m), 2.50 (3H, s), 1.96 (2H, m).

60 Preparación 17

3(R)-Pirrolidiniloxiamina diclorhidrato (III-c)

5 A una solución de (S)-3-hidroxi-pirrolidina clorhidrato (15.0 g), y trietilamina (37.3 mL) en MeOH (150 mL) a 0°C, se añadió di-tert-butil dicarbonato (29.2 g). Después de agitar a la temperatura ambiente durante 3 h, se evaporó el disolvente. El residuo fue diluido con CH₂Cl₂, se lavó con agua y se evaporó la fase orgánica a sequedad para obtener N-tert-butoxicarbonil-(S)-pirrolidinol (21.4 g, un 95% de rendimiento) y se usó sin ser purificado en el paso siguiente. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4.87 (1 H, d), 4.19 (1 H, m), 3.30-3.00 (4H, m), 1.90-1.60 (2H, 40 m), 1.37 (9H, s).

10 A una solución de N-tert-butoxicarbonil-(S)-pirrolidinol (10.0 g) y trietilamina (8.2 mL) en CH₂Cl₂ (150 mL) a 0° C, se añadió cloruro de metanosulfonil (4.34 mL). Después de agitar a la temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso al 5%, agua, salmuera, se secó y se evaporó a sequedad para dar un aceite, el cual solidificó después de estar la noche en la nevera. El sólido fue triturado con Et₂O para dar N-tert-butoxicarbonil-(S)-3-pirrolidinil metanosulfonato (13.0 g, 92%) como un sólido amarillo claro. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 5.23 (1 H, m), 3.60-3.10 (4H, m), 3.23 (3H, s), 2.11 (2H, m), 1.39 (9H, s).

20 A una suspensión de polvo de KOH (4.86 g) en DMSO (250 mL) se añadió mediante agitación vigorosa oxima de benzofenona (7.86 g). Después de agitar a la temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió una solución de N-tert-butoxicarbonil-(S)-3-pirrolidinil metanosulfonato (10 g) en DMSO (70 mL). Después de 18 h a la temperatura ambiente, la reacción fue vertida en agua helada (900 mL) y se extrajo con Et₂O. Los residuos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron y el disolvente se evaporó. Se obtuvo O-[(R)-3-pirrolidinil]oxima de benzofenona (13.0 g, 96%) como un sólido blanco y se usó sin ser purificada en el paso siguiente. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 7.50-7.20 (1 OH, m), 4.84 (1 H, m), 3.50-3.00 (4H, m), 2.01 (2H, m), 1.38 (9H, s).

30 La O-[(R)-3-pirrolidinil]oxima (13.0 g) de benzofenona se suspendió en HCl 6N (250 mL) y la mezcla estuvo a reflujo durante 2 h. Después de enfriarse, la reacción fue extraída con Et₂O. La capa acuosa se evaporó para dar un crudo marrón sólido que fue tratado con 0.34 g de carbón activado en EtOH absoluto (255 mL), a reflujo durante 2 h. El sólido obtenido después de la evaporación fue cristalizado con EtOH al 96% (40 mL) para dar el compuesto del título III-c (2.98 g, 72%), como un sólido blanco. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 11.22 (3H, bb), 9.74 (1 H, bb), 9.54 (1 H, bb), 4.98 (1 H, m), 3.60-3.00 (4H, m), 2.40-2.00 (2H, m).

Preparación 18

35 **3(E)-[2-(9H-Fluoren-9-ilmetilcarbonil)aminoetoxiimino]-6-aza -7a-homoandrostano-7, 17-diona (II-q) y 3 (Z)-[2-(9H-fluoren-9-ilmetilcarbonil)-aminoetoxiimino]-6-aza-7a-homoandrostano-7, 17-diona (II-r)**

40 Una mezcla de los compuestos del título fue preparada a partir de (E,Z) 3-(2-aminoetoxiimino)-6-aza-7a-homoandrostano-7, 17-diona clorhidrato (I-aa, Ejemplo 1, 1.24 g) mediante el procedimiento arriba descrito para la preparación de 3(E)-[2-(9Hfluoren-9-ilmetilcarbonil)aminoetoxiimino]-6-aza-6-metil-7a-homo-androstano-7, 17-diona (II-c) y 3(Z)-[2-(9Hfluoren-9-ilmetilcarbonil)-aminoetoxiimino]-6-aza-6-metil-7a-homoandrostano-7, 17-diona (II-d, Preparación 3). El producto bruto fue purificado mediante cromatografía flash (SiO₂, ciclohexano/iPrOH/CH₂Cl₂ 50/5/45) para dar 3(Z)-[2-(9Hfluoren-9-ilmetilcarbonil)aminoetoxiimino]-6-aza-7a-homoandrostano-7, 17-diona (II-r, 820 mg, 46%) y 3 (E)-[2-(9H-fluoren-9-ilmetilcarbonil)aminoetoxiimino]-6-aza -7a-homo-androstano-7, 17-diona (II-q, 830 mg, 47 %). II-r: ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 7.88 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.37 (bb, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.17 (bb, 2H), 4.10 (m, 3H), 3.93 (t, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.50-0.70 (m, 18H), 0.78 (s, 3H), 0.76 (s, 3H). II-q: ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 7.88 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.34 (bb, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.17 (bb, 1H), 4.25 (m, 3H), 3.93 (t, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.21 (m, 3H), 2.85 (m, 1H), 2.50-0.80 (m, 18H), 0.79 (s, 3H), 0.75 (s, 3H).

Preparación 19

55 **6-Oxa-7a-homoandrostano-3, 17-diona (II-s)**

60 A una suspensión agitada de LiAlH₄ (165 mg) en THF bajo N₂ a 0°C (14 mL), se añadió gota a gota una solución de 3 β , 17 δ -di(dimetiltertbutilsililoxi)-6-oxa-7a-homoandrostano-7-ona (Preparación 12, 240 mg) y BF₃.Et₂O (1.96 mL) en THF (14 mL) y después de 45 minutos la mezcla se reflujo durante 1 h. La suspensión se enfrió con un baño en hielo y luego se desactivó mediante la adición cuidadosa de una solución de THF/H₂O 1/1 y luego 2N HCl. La mezcla fue extraída con Et₂O (3 x) y luego con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con NaHCO₃ acuoso al 5%, se secaron sobre Na₂S₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (SiO₂, ciclohexano/CH₂Cl₂/acetona 1/1/1) para dar 6-oxa-7a-homoandrostano-3 β , 17 β -diol (50 mg, 25%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4.51 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 3.70-3.20 (m, 5H), 1.87-0.60 (m, 19H), 0.76 (s, 3H), 0.62 (s, 3H).

65

5 6-Oxa-7a-homoandrostando-3, 17-diona fue preparada a partir de 6-oxa-7a-homoandrostando-3, 17-diol mediante el procedimiento arriba descrito para la preparaci3n de 3 β , 17 β -di(dimetiltert-butilsililoxi)androstando-6-ona y 3 α , 17 β -di(dimetiltert-butilsililoxi)androstando-6-ona (Preparaci3n 12). La mezcla fue agitada durante 2 h y luego se a \tilde adi3 SiO₂. La mezcla fue purificada mediante cromatograf \tilde a flash (SiO₂, ciclohexano/acetona 85/15) para dar 6-oxa-7a-homoandrostando-3, 17-diona (35%). ¹H-NMR (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 3.90-3.50 (m, 3H), 2.06-0.90 (m, 19H), 1.11 (s, 3H), 0.88 (s, 3H).

Preparaci3n 20

10 7a-oxa-7a-homoandrostando-3.17-diona (II-t)

15 7a-Oxa-7a-homoandrostando-3 β , 17 β -diol fue preparado a partir de 7a-oxa-7a-homoandrostando-3,7,17-triona (Preparaci3n 45 13) mediante el procedimiento arriba descrito para la preparaci3n de 6-oxa-7a-homoandrostando-3 β , 17 β -diol (Preparaci3n 19). La mezcla fue agitada durante 2 h y luego se a \tilde adi3 SiO₂. La mezcla fue purificada mediante cromatograf \tilde a flash (SiO₂, ciclohexano/acetona/CH₂Cl₂ 1/1/1) para dar 7a-oxa-7a-homoandrostando-3,17-diol (65%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4.45 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 3.57-3.01 (m, 5H), 1.90-0.75 (m, 19H), 0.79 (s, 3H), 0.60 (s, 3H).

20 7a-Oxa-7a-homoandrostando-3, 17-diona fue preparada a partir de 7a-oxa-7a-homoandrostando-3, 17-diol mediante el procedimiento arriba descrito para la preparaci3n de 6-oxa-7a-homoandrostando-3,17-diona (Preparaci3n 19). La mezcla fue agitada durante 2 h y luego se a \tilde adi3 SiO₂. La mezcla fue purificada mediante cromatograf \tilde a flash (SiO₂, ciclohexano/acetona/CH₂Cl₂ 70/15/15) para dar el compuesto del t \tilde itulo II-t (85%). ¹H-NMR (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 3.75-3.50 (m, 3H), 2.15-1.15 (m, 19H), 1.18 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

25 Preparaci3n 21

6-Azaandrostando-3,7, 17-triona (II-u)

30 3 β -Hidroxi-6-azaandrostando-7,17-diona fue preparada a partir de 3 β -(t-butildimetilsililoxi)-6-azaandrostando 7, 17-diona (*Heterocycles*, 38 (1994) 5, 1053-1060) mediante el procedimiento arriba descrito para la preparaci3n de 3 β , 17 β -dihidroxi-7-oxa-7a-homoandrostando-6-ona y 3 α , 17 β -dihidroxi-7-oxa-7a-homoandrostando-6-ona (Preparaci3n 12). La mezcla fue agitada durante 2 h y luego se a \tilde adi3 SiO₂. La mezcla fue purificada mediante cromatograf \tilde a flash (SiO₂, EtOAc/EtOH/CH₂Cl₂ 50/10/40) para dar 3 β -hidroxi-6-azaandrostando-7,17-diona (83%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 7.25 (s, 1H), 4.46 (d, 1H), 3.39 (m, 1H), 2.91 (dd, 1H), 2.40-0.90 (m, 17H), 0.80 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

40 6-Azaandrostando-3,7,17-triona fue preparada a partir de 3 β -hidroxi-6-azaandrostando-7,17-diona mediante el procedimiento arriba descrito para la preparaci3n de 3 β , 17 β -di(dimetiltert-butilsililoxi)androstando-6-ona y 3 α , 17 β -di(dimetiltert-butilsililoxi)androstando-6-ona (Preparaci3n 12). La mezcla se agit3 durante 35 minutos, luego se a \tilde adi3 SiO₂ y se evapor3 a sequedad. La mezcla fue purificada por cromatograf \tilde a flash (SiO₂, acetona/tolueno 1/1) para dar 6-azaandrostando-3,7, 17-triona (75%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 7.34 (s, 1H), 3.31 (dd, 1H), 2.57-1.07 (m, 17H), 0.99 (s, 3H), 0.83 (s, 3H).

45 Estudios biol3gicos y resultados

50 Los compuestos de la presente invenci3n muestran afinidad e inhiben la actividad enzimática de la Na⁺,K⁺-ATPasa. Para comprobar la inhibici3n de actividad, la Na⁺,K⁺-ATPasa fue purificada con arreglo a Jorghensen (Jorghensen P., BBA, 1974,356,36) y Erdmann (Erdmann E. et al., *Arzneim. Forsh.*, 1984,34, 1314) y se midi3 la inhibici3n en % de hidr3lisis de 32P-ATP en presencia y en ausencia de los compuestos ensayados (Mall F. et al., *Biochem. Pharmacol.*,1984, 33, 47; véase la Tabla 1). Como referencia se incluye el compuesto 22b ((EZ) 3-(2-aminoetoxiimino)androstando-6,17-diona clorhidrato), ya descrito por S. De Munari et al. en *J. Med. Chem.* 2003, 46(17), 3644-3654.

55 Tabla 1 Inhibici3n de la Na⁺,K⁺-ATPasa renal en perros

Ejemplo	Inhibici3n	Ejemplo	Inhibici3n
---------	------------	---------	------------

n°	IC ₅₀ , μM	n°	IC ₅₀ , μM
I-aa	25	I-ac	19
I-ad	0.95	I-aj	6.5
I-ak	29	I-am	9.5
I-an	23	I-ap	35
I-aq	18	I-ar	7.5
I-as	5.9	I-at	48
I-au	68	I-av	27
I-aw	9.9	I-ax	4.8
I-ay	0.40	I-az	1.8
I-ba	0.14	I-bd	57
I-be	1.6	I-bf	1.9
I-bg	0.81	I-bh	0.24
I-bi	0.85	I-bj	2.2
I-bk	0.36	I-bl	2.5
I-bm	25	I-bn	61
I-bo	0.071	I-bp	0.040
I-bq	3.7	I-br	1.3
I-bs	0.13	I-bt	0.16
I-bu	1.1	I-bv	1.4
Compd. 22b	0.33		

5 La capacidad de estos compuestos para reducir la presión arterial fue testada mediante el uso de modelos animales con hipertensión arterial genética, en particular, ratas espontáneamente hipertensas de la Milán (MHS) (Bianchi G., Ferrari P., Barber B. *The Milan Hypertensive strain*. En *Handbook of hypertension*. Vol. 4: *Experimental and genetic models of hypertension*. Ed. W. de Jong-Elsevier Science Publishers B.V., 1984: 328-349) y ratas hechas hipertensas mediante la infusión crónica de ouabaína con arreglo a Ferrari P., et al. *J. Pharm. Exp. Ther.* 1998,285, 83-94.

10 El procedimiento adoptado para testar la actividad antihipertensiva de los compuestos en el modelo arriba mencionado fue la siguiente: la presión arterial sistólica (PAS) y la frecuencia cardíaca (FC) fueron medidas mediante un método indirecto de cola-manguito.

15 Para probar los compuestos en el modelo MHS, ratas hipertensas de un mes de edad (MHS) se subdividieron en dos grupos de al menos 7 animales cada uno, uno recibiendo el compuesto y el otro, el grupo de control, recibiendo sólo el vehículo. El compuesto, suspendido en Methocel 0,5% (w/v), se administró diariamente por vía oral, durante cinco semanas. La PAS y FC se midieron semanalmente 6 horas después del tratamiento.

20 Los compuestos de la presente invención poseen una mayor potencia y eficacia en comparación con el compuesto 22b ((EZ) 3- (2-aminoetoxiimino) androstánicos-6 ,17-diona clorhidrato) como informó S. De Munari et al. en en *J. Med. Chem.* 2003, 46 (17), 3644-3654. La actividad del compuesto de referencia 22b y algunos nuevos compuestos, en la reducción de la presión arterial en ratas espontáneamente hipertensas MHS, se muestra en la siguiente tabla y se expresa en la disminución de la presión arterial sistólica (expresadas ambas como disminución en mmHg y porcentaje) y la variación de la frecuencia cardíaca (latidos por minuto) al final del período de cinco semanas de tratamiento, frente al grupo de control que sólo recibió el vehículo.

25

Caída de presión arterial sistólica en ratas espontáneamente hipertensas (MHS)

Ejemplo n°	Ratas	Dosis* μg/kg/os	PAS	PAS	FC	FC
			- mm Hg	- %	latidos/min.	%
Comp. I-aa	8	10	12.3+/- 1.1	7.1	- 7.5	-2.1
Comp. I-aa	8	1	10.0 +/- 2.1	6.0	- 12.4	-3.6
Comp. I-aa	8	0.1	11.3 +/- 1.5	6.5	- 16.3	-4.8
Comp. I-aa	8	0.01	8.8 +/- 1.6	5.2	- 7.5	-4.8
Comp. I-aa	8	0.001	1.0 +/- 1.1	0.0	- 17.5	-5.0
Comp. I-ac	8	10	7.2 +/- 0.7	4.2	0.0	0.0
Comp. 22b	7	100	10.7 +/- 7.5	6.6	- 7.2	-2.0
Comp. 22b	7	10	3.6 +/- 4.8	2.2	- 15.8	-4.3

*en Methocel 0.5% w/v

5 Como demostración del efecto hipotensor en ratas hipertensas sensibles a la ouabaína, el compuesto, suspendido en Methocel 0,5% (w/v), se administró diariamente a la dosis de 10 µg/kg/día por vía oral durante cuatro semanas. La PAS y la FC se midieron semanalmente 6 horas después del tratamiento.

Caída de presión arterial sistólica en ratas hipertensas sensibles a la ouabaína (ratas OS)

10	Ejemplo nº	Ratas	PAS mmHg	PAS - mmHg	PAS - %	FC latidos/min.
	Comp. I-aa	8	153.0	17.0	10.0	385
	Comp. I-ap	8	154.0	15.0	9.4	387
	OS ratas	8	170.0	-	-	368
	Control	8	150.0	-	-	376

15 Además, los compuestos de la presente invención poseen características inotrópico-positivas, como se muestra en la infusión intravenosa lenta en conejillos de indias anestesiados, según Cerri et al. y tienen una baja toxicidad en comparación con los esteroides cardiotónicos estándar, por ejemplo, digoxina. Los compuestos de la presente invención poseen una mayor potencia y/o una mejor relación terapéutica y/o una mayor duración de acción en comparación con el compuesto 22b ((EZ) 3 - (2-aminoetoxiimino) androstánicos-6 ,17-diona clorhidrato), como informó S. De Munari et al.

20 La actividad de los compuestos I-ba y bk-en las pruebas mencionadas anteriormente se muestra en la siguiente Tabla 2. El efecto inotrópico se muestra como un aumento máximo de la fuerza contráctil (E_{max} medida como dP/dT_{max}), la dosis que induce el máximo efecto inotrópico positivo ($ED_{máx}$), la potencia inotrópica (ED_{80} , aumentando la dosis de $dP/dT_{máxima}$ en un 80%); la toxicidad como la relación entre la dosis letal y la potencia inotrópica (calculada en los animales muertos); la dosis máxima infundida en los animales supervivientes; la duración del efecto inotrópico como la disminución del efecto de la $ED_{máx}$ medido 20 minutos después del final de la infusión.

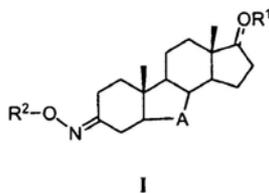
Tabla 2 Efecto inotrópico y dosis letal en conejillos de indias anestesiados. Infusión intravenosa lenta (más de 90 minutos) en conejillos de indias anestesiados

35	Ejemplo nº	E_{max} % de incremento en $+dP/dT_{máx}$	$ED_{máx}$ µmol/kg	ED_{80} µmol/kg	Muertos/ tratados	Dosis letal/ ED_{80}	Máxima dosis infundida µmol/kg	% de disminución E_{max} después de 20 minutos desde el fin de la infusión
	I-ba	218	10.1	1.68	0/3	nd	50.0	55
	I-bk	254	23.9	2.11	0/3	nd	25.3	50
40	digoxina	158	0.65	0.29	10/10	4.0	1.16	100
	compuesto 22b	182	5.74	1.82	7/8	22.6	32.1	100

45 Como se informó en la Tabla 2, los compuestos-ba y I-bk muestran efectos inotrópico-positivos con relaciones de seguridad más altas que las que se manifiestan con la digitoxina y el compuesto 22b. De hecho, la proporción de dosis letal/ ED_{80} no es determinable, ya que ningún animal murió. Además, I-ba y I-bk tienen acción prolongada, como lo demuestra la persistencia del efecto inotrópico después de suspender la infusión. No fueron testadas dosis más altas de I-ba y I-bk, ya que sus incrementos máximos de la fuerza contráctil fueron superiores a los obtenidos por digoxina y el compuesto 22b.

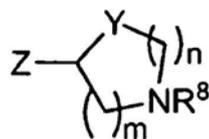
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la formula general (I):



Caracterizada porque en la misma:

- 5 A es un grupo bivalente seleccionado entre $\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---}$, $\text{---CH}(\text{OR}^3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---}$, $\text{---CH}_2\text{CH}(\text{OR}^3)\text{CH}_2\text{---}$, $\text{---C}(=\text{X})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---}$, $\text{---CH}_2\text{C}(=\text{X})\text{CH}_2\text{---}$, $\text{---BCH}_2\text{CH}_2\text{---}$, $\text{---CH}_2\text{BCH}_2\text{---}$, $\text{---BCH}_2\text{---}$, $\text{---BC}(=\text{X})\text{CH}_2\text{---}$, $\text{---C}(=\text{X})\text{BCH}_2\text{---}$, $\text{---BC}(=\text{X})\text{---}$, en donde el símbolo --- indica los enlaces simples α o β , los cuales conectan el grupo A con la estructura de androstano en la posición 5 u 8; B es oxígeno o NR^4 ;
- 10 R^3 es H o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;
- X es oxígeno, azufre o NOR^5 ;
- R^4 es H, un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; o cuando A es $\text{---BCH}_2\text{CH}_2\text{---}$, $\text{---CH}_2\text{BCH}_2\text{---}$, o $\text{---BCH}_2\text{---}$, R^4 es también formil; R^5 es H o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;
- 15 R^1 es H, un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o un grupo acilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cuando el enlace --- en posición 17 de la estructura de androstano es un enlace único; o
- R^1 no está presente cuando el enlace --- en la posición 17 es un enlace doble;
- R^2 es DNR^6R^7 o el grupo



con los grupos D o Z ligados al átomo de oxígeno;

- 20 D es un alcano lineal $\text{C}_2\text{-C}_6$ o ramificado o un cicloalcano $\text{C}_3\text{-C}_6$, conteniendo opcionalmente un anillo de fenilo;
- R^6 y R^7 , que son iguales o diferentes y son H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo fenil- $\text{C}_1\text{-C}_4$; o uno de R^6 y R^7 es $\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NHR}^{10}$ y el otro es H; o
- 25 R^6 y R^7 , junto con el átomo de nitrógeno, al que se encuentran unidos, forman un anillo heterocíclico mono de 4-, 5- o 6- eslabones, sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado, conteniendo opcionalmente otro heteroátomo seleccionado dentro del grupo que consiste en oxígeno, azufre o nitrógeno; R^6 y R^7 son sustituidos opcionalmente con uno o más grupos hidroxilo, metoxi o etoxi;
- R^8 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, sustituido opcionalmente con uno o más hidroxilo, metoxi, etoxi o $\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NHR}^{10}$;
- R^9 y R^{10} , que son los mismos o diferentes y son H, grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineales o ramificados; o
- 30 R^9 y R^{10} , junto con los átomos de nitrógeno y el átomo de carbono guanidínico, forman un anillo heterocíclico mono de 5- o 6- eslabones, sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado, conteniendo opcionalmente otro heteroátomo seleccionado dentro del grupo que consiste en oxígeno, azufre o nitrógeno;
- Z es un alcano $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal o ramificado o un enlace simple;
- Y es CH_2 oxígeno, azufre o NR^{11} ;

R¹¹ es H, grupo alquilo C₁-C₆;

n es el número 0, o 1, o 2, o 3;

m es el número 0, o 1, o 2 o 3;

5 El símbolo $\overset{\text{---}}{\text{---}}$ en las posiciones 17 es, independientemente, un enlace doble o simple, y cuando es un enlace simple exocíclico en las posiciones 17, es un enlace simple α o β .

2. El compuesto con arreglo a la reivindicación 1, caracterizado porque A es seleccionada entre $\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---}$, $\text{---BCH}_2\text{CH}_2\text{---}$, $\text{---BC(=X)CH}_2\text{---}$ y $\text{---C(=X)BCH}_2\text{---}$.

10 3. El compuesto con arreglo a las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque R⁶ y R⁷, que son iguales o diferentes, son seleccionadas entre H y alquilo C₁-C₆.

4.- El compuesto con arreglo a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque es seleccionado entre el grupo consistente en:

15

(E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-6-aza-7a-homoandrostano-7, 17-diona clorhidrato;

(E,Z) 3-(3-N-Metilaminopropoxiimino)-6-aza-7a-homoandrostano-7, 17-diona fumarato;

(E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-6-aza-7a-homoandrostano-7, 17-diona fumarato;

(E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-6-aza-7a-homo-7-tioxoandrostano-17-ona clorhidrato;

20 (E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-6-aza-7a-homoandrostano-17-ona diclorhidrato;

(E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-6-aza-7a-homoandrostano-17-ona diclorhidrato;

(E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-6-aza-6-formil-7a-homoandrostano-17-ona clorhidrato;

(E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-6-aza-6-formil-7a-homoandrostano-17-ona clorhidrato;

3-(E,Z)-(2-Aminoetoxiimino)-6-aza-7a-homo-7-(Z)-hidroxiiminoandrostano-17-ona clorhidrato;

25 3-(E,Z)-(3-N-Metilaminopropoxiimino)-6-aza-7a-homo-7-(Z)-hidroxiiminoandrostano-17-ona clorhidrato;

3-(E,Z)-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-6-aza-7a-homo-7-(Z)-hidroxiiminoandrostano-17-ona clorhidrato; (E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-6-aza-7a-homo-7-(Z)-metoxiiminoandrostano-17-ona clorhidrato;

3-(E,Z)-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-6-aza-7a-homo-7-(Z)-metoxiiminoandrostano-17-ona clorhidrato; (E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-7a-aza-7a-homoandrostano-7, 17-diona clorhidrato;

30 (E,Z) 3-(3-N-Metilaminopropoxiimino)-7a-aza-7a-homoandrostano-7, 17-diona clorhidrato;

(E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-7a-aza-7a-homoandrostano-7, 17-diona clorhidrato;

(E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-7a-aza-7a-homoandrostano-17-ona difumarato;

(E,Z) 3-(3-N-Metilaminopropoxiimino)-7a-aza-7a-homoandrostano-17-ona difumarato;

(E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-7a-aza-7a-homoandrostano-17-ona difumarato;

35 (E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-7a-aza-7a-formil-7a-homoandrostano-17-ona clorhidrato;

+(E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-6-oxa-7a-homoandrostano-7, 17-diona fumarato;

(E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-7-oxa-7a-homoandrostano-6, 17-diona clorhidrato;

(E,Z)-3-(3-N-Metilaminopropoxiimino)-7-oxa-7a-homoandrostano-6, 17-diona clorhidrato;

(E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-7-oxa-7a-homoandrostano-6, 17-diona clorhidrato;

40 (E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-7a-oxa-7a-homoandrostano-7, 17-diona clorhidrato;

(E,Z) 3-(3-N-Metilaminopropoxiimino)-7a-oxa-7a-homoandrostano-7, 17-diona clorhidrato;

(E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-7a-oxa-7a-homoandrostano-7, 17-diona clorhidrato;

(E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-6-oxa-5 β -androstan-7, 17-diona clorhidrato;

(E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-B-homoandrostano-17-ona clorhidrato;

45 (E,Z)-3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-B-homoandrostano-17-ona clorhidrato;

(E,Z)-3-(3-N-Metilaminopropoxiimino)-6-oxa-7a-homoandrostano-7, 17-diona fumarato;

(E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-6-oxa-7a-homoandrostano-7, 17-diona fumarato;

(E,Z)-3-(2-Aminoetoxiimino)-6-oxa-7a-homoandrostano-17-ona clorhidrato;

(E,Z)-3-(2-Aminoetoxiimino)-7a-oxa-7a-homoandrostano-17-ona clorhidrato;

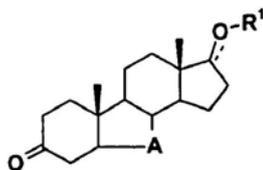
50 (E,Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-6-azaandrostano-7, 17-diona clorhidrato;

(E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-6-azaandrostano-7, 17-diona fumarato;

(E) 3-(2-Aminoetoxiimino)-6-aza-7a-homo-androstano-7, 17-diona fumarato; y

(Z) 3-(2-Aminoetoxiimino)-6-aza-7a-homo-androstano-7, 17-diona fumarato.

55 5. Un procedimiento para la preparación de los compuestos con arreglo a las reivindicaciones 1 a 4, que se caracteriza por consistir en hacer reaccionar a un compuesto de la fórmula general (II)



II

en donde los símbolos A, R¹, y --- tienen los significados definidos en la reivindicación 1, con u compuesto de la formula general (III)



- 5 en donde R² tiene el significado definido en la reivindicación 1, la reacción es llevada a cabo en un disolvente polar a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo.
6. El uso de cualquiera de los compuestos con arreglo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de un medicamento.
- 10 7. El uso de la reivindicación 6, caracterizado porque el medicamento sea útil para el tratamiento de una enfermedad cardiovascular.
8. El uso de la reivindicación 7, caracterizado porque la enfermedad cardiovascular sea insuficiencia cardiaca y/o hipertensión.
- 15 9. El uso de la reivindicación 6, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad causada por los efectos hipertensores de la ouabaína endógena.
- 20 10. El uso con arreglo a la reivindicación 9, caracterizado porque en el mismo la enfermedad causada por los efectos hipertensores de la ouabaína endógena, consiste en la insuficiencia renal progresiva causada por la enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ADPKD), hipertensión por preeclampsia y proteinuria y progresión de la insuficiencia renal en pacientes con polimorfismos de aducina.
- 25 II. Cualquier compuesto con arreglo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso como agentes antihipertensores.
12. Una composición farmacéutica consistente en uno o más de los compuestos con arreglo a las reivindicaciones 1 a 4 combinados con excipientes y/o diluyentes farmatológicamente aceptables.
- 30 13. Un procedimiento para la preparación del compuesto farmacéutico de la reivindicación 12, consistente en mezclar uno o más de los compuestos de cualquier reivindicación de la 1 a la 4, con excipientes adecuados, estabilizadores y/o diluyentes farmacológicamente aceptables.
- 35 14. Uno o más compuestos de cualquier reivindicación de la 1 a la 4 para su uso en un método de tratamiento de mamíferos que sufran una afección cardiovascular, consistente en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de los compuestos mencionados de cualquier reivindicación de la 1 a la 4.
- 40 15. Uno o más compuestos de cualquier reivindicación de la 1 a la 4 para su uso en un método de tratamiento de mamíferos que sufran una enfermedad causada por los efectos hipertensores de ouabain endógeno, consistente en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de los compuestos mencionados.

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es para comodidad del lector únicamente. No forma parte del documento de la patente europea. Aun cuando se tuvo gran cuidado al reunir las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la Oficina Europea de Patentes (EPO) declina toda responsabilidad a este respecto.

Los documentos de patente citados en la descripción

- GB 1175219 A [0005]
- US 3580905 A [0005]
- EP 0825197 B1 [0006]
- JP 45023140 B [0011]
- US 3059019 A [0011]
- CS 274530 [0012]
- US 3328408 A [0013]

Literatura no de patentes citada en la descripción

- Sharpe N. et al. *The Lancet*, 1998, vol. 352 (1), 3-17 [0002]
- *Eur. HeartJ.*, 2001, vol. 22, 1527-1560 [0002]
- Digitalis and Allied Cardiac Glycosides. Hoffman, B.F.; Bigger, J. T. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Pergamon Press, 1990, 814-839 [0002]
- S. De Munari et al. *J. Med. Chem.*, 2003, vol. 46 (17), 3644-3654 [0006] [0173] [0177] [0181]
- Ferrandi M et al. *Curr Pharm Des.*, 2005, vol. 11 (25), 3301-5 [0007]
- H. J. Ringold. *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, vol. 82, 961-963 [0011]
- L. Starka et al. *Sbornik Lekarski*, 1997, vol. 98, 21-25 [0012]
- R. K. Razdan et al. *J. Med. Chem.*, 1976, vol. 19, 719-721 [0014]
- S. De Munari et al. *J. Med. Chem.*, 2003, vol. 46 (17), 3644 [0028]
- Pui-Kai Li; R. W. Brueggemeier. *J. Med. Chem.*, 1990, vol. 33, 101-105 [0028]
- T. W. Greene ; P. G. M. Wuts. *Protective Groups in Organic Synthesis*. J. Wiley & Sons, Inc, 1999 [0052]
- J. March. *Advanced Organic Chemistry*. J. Wiley & Sons, Inc, 1992 [0053]
- Remington's *Pharmaceutical Sciences*. Mack Pub. Co, 1991 [0060]
- Wilson PD et al. *Am J Pathol*, 2000, vol. 156, 253-268 [0067]
- Grantham JJ et al. *J Clin. Invest.*, 1995, vol. 95, 195-202 [0067]
- Lopatin DA et al. *J. Hypertens.*, 1999, vol. 17, 1179-1187 [0068]
- Graves SV et al. *Am J Hypertens.*, 1995, vol. 8, 5-II [0068]
- Adair CD et al. *Am J Nephrol.*, 1996, vol. 16, 529-531 [0068]
- Vu HV et al. *Am J Nephrol.*, 2005, vol. 25, 520-528 [0068]
- Pullen MA. *JPET*, 2004, vol. 310, 319-325 [0068]
- Benzing T. *J Am Soc Nephrol*, 2004, vol. 15, 1382-1391 [0069]
- Gotoh H. *BBRC*, 2006, vol. 346, 600-605 [0069]
- Shima T et al. *JBC*, 2001, vol. 276, 42233-42240 [0069]
- Wang JG et al. *J Mol Med*, 2004, vol. 82, 715-722 [0069]
- Wang JG et al. *Am J Kidney Dis.*, 2001, vol. 38, 1158-1168 [0069]
- Ferrandi M. et al. *JBC*, 2004, vol. 279, 33306-14 [0069]
- Ferrari et al. *Am J Physiol Regul*, 2006, vol. 290, R529-535 [0069]
- Ferrari P. et al. *Med Hypothes.*, 2007, vol. 68, 1307-1314 [0069]
- H. J. Ringold. *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, vol. 961 [0114] [0115]
- Jorghensen P. *BBA*, 1974, vol. 356, 36 [0173]
- Erdmann E. et al. *Arzneim.Forsch.*, 1984, vol. 34, 1314 [0173]
- Mall F. et al. *Biochem. Pharmacol.*, 1984, vol. 33, 47 [0173]
- The Milan Hypertensive strain. Bianchi G. ; Ferrari P. ; Barber B. *Handbook of hypertension. Vol. A: Experimental and genetic models of hypertension*. Elsevier Science Publishers B.V, 1984, vol. 4, 328-349 [0174]
- Ferrari P. et al. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1998, vol. 285, 83-94 [0174]
- Cerri A. et al. *J. Med. Chem.*, 2000, vol. 43, 2332 [0181]