

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 403 366**

51 Int. Cl.:

C07J 43/00 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2007 E 07727989 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2013 EP 2004669**

54 Título: **Derivados azaheterociclilo de androstanos y androstenos como medicamentos para trastornos cardiovasculares**

30 Prioridad:

13.04.2006 EP 06112605

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

17.05.2013

73 Titular/es:

**SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE
RIUNITE S.P.A. (100.0%)
VIALE SHAKESPEARE 47
00144 ROMA, IT**

72 Inventor/es:

**CERRI, ALBERTO;
FEDRIZZI, GIORGIO;
BENICCHIO, ALESSANDRA;
BIANCHI, GIUSEPPE;
FERRARI, PATRIZIA;
GOBBINI, MAURO;
MICHELETTI, ROSAMARIA;
POZZI, MARCO y
SCOTTI, PIERO ENRICO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 403 366 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

Derivados azaheterociclilo de androstanos y androstenos como medicamentos para trastornos cardiovasculares.

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados azaheterociclilo en la posición 3 de androstanos y androstenos sustituidos en 5 y/o 6 y/o 7, a procesos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen para el tratamiento de trastornos cardiovasculares, tales como fallo cardiaco e hipertensión.

Antecedentes de la invención

10 Las enfermedades cardiovasculares todavía son la primera causa de morbilidad y mortalidad en el mundo occidental; entre éstas, la hipertensión y el fallo cardiaco son dos enfermedades frecuentes. La hipertensión es uno de los factores de riesgo cardiovasculares más importantes y más de un tercio de la población mayor de 60 años padece esta enfermedad. El fallo cardiaco congestivo afecta al 1-2% de la población e incluso al 10% de los muy ancianos; se espera que el porcentaje se eleve (Sharpe, N. et al., *The Lancet*, 1998, 352 (supl. 1), 3-17). Además, la hipertensión puede ser una de las causas más importantes de fallo cardiaco en los ancianos (*Eur. Heart J.*, 2001, 1527-1560).

15 Aunque están disponibles varios fármacos eficaces para el tratamiento tanto de la hipertensión como del fallo cardiaco, se están realizando investigaciones adicionales para encontrar compuestos más eficaces y seguros.

20 Varios fármacos se usan en combinación para el tratamiento del fallo cardiaco y, entre los agentes inotrópicos positivos, la digoxina es el glicósido cardiaco digitalis más recetado que puede mejorar el rendimiento miocárdico. Un inconveniente muy conocido de los fármacos digitalis es su efecto secundario arritmogénico. La evidencia de la toxicidad de digitalis surge a una concentración sérica de dos a tres veces mayor que la dosis terapéutica, tal como alteraciones de la conducción y arritmias cardiacas que son características de la toxicidad de digitalis (Hoffman, B.F.; Bigger, J.T. *Digitalis and Allied Cardiac Glycosides*. En *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8ª ed.; Goodman Gilman, A.; Nies, A.S.; Rall, T.W.; Taylor, P., Eds.; Pergamon Press, Nueva York, 1990, p 814-839).

25 La capacidad de los compuestos digitalis naturales para incrementar la fuerza miocárdica de la contracción está estrictamente relacionada con su estructura cardenólido que tiene una 17 β -lactona en un esqueleto 14-hidroxi-5 β ,14 β -androstano.

Descripción de la técnica anterior

En el campo de los derivados esteroideos se indica que algunos grupos de compuestos poseen propiedades inotrópicas positivas u otras actividades relacionadas con el sistema cardiovascular.

Particularmente, en los derivados pregnano son interesantes las siguientes publicaciones.

30 GB 868.303 describe derivados pregnano-20-ona que poseen acción progestacional y antifibriladora.

Otros aminoalquilésteres de derivados 3 β -hidroxipregn-5-en-20-ona se describen en GB 966.060, con actividades anoréxicas, antiarrítmicas y anti-aterogénicas y US 3.013.009 con actividades eurítmicas, anticonvulsivas y antihipertensoras.

35 US 5.144.017 describe "compuestos que se unen al receptor digitalis" incluyendo derivados androstano y pregnano. Según los inventores, la unión al receptor digitalis es paralela a la capacidad de inducir una respuesta celular característica. Los inventores se centran en la capacidad de las diferentes clases de esteroides de rendir derivados glicósidos con acción semejantes a la digoxina típicas en el corazón así como en otros tejidos, que parece ser una mejora importante de la toxicidad de estos compuestos. Aunque se indican algunos derivados androstano, los compuestos más interesantes son 3-glicósidos de derivados pregnano.

40 Las pregnano guanilhidrazonas con efecto cardiaco inotrópico positivo se indican por S. Shultz, et al., *Arzneimittel-Forschung*, 1969, 19, 69-75. Particularmente relevante para la actividad de estos compuestos es el sustituyente guanil-hidrazona, ya que el "reemplazo de los grupos guanil hidrazona por otros residuos relacionados resulta en una pérdida de actividad".

45 Se indica que otros derivados pregnano-20-ona, tales como acetato de clormadinona y acetato de megestrol inhiben la actividad de la ATPasa de Na⁺, K⁺ pero no fueron "capaces de inducir una acción inotrópica por sí mismos" (K. Temma, et al., *Research. Comm. Chem. en Pathology and Pharmacology*, 1983, 41, 51-63).

En el campo de los derivados 5 α , 14 α -androstano, se indica que algunos grupos de compuestos poseen propiedades inotrópicas positivas.

50 GB 1.175.219 y US 3.580.905 describen derivados 3-(aminoalcoxycarbonilalquileo)esteroide que poseen actividades semejantes a digitalis con una relación entre la dosis que produce síntomas tóxicos (inicio de arritmias cardiacas) y la dosis eficaz comparable con la relación según se mide para glicósidos cardiacos estándar. Además

en la que:

A es C=N \rightsquigarrow O, o CR⁶ \rightsquigarrow CH=CH \rightsquigarrow , en el que el átomo de carbono del extremo izquierdo en cualquiera de estos grupos está en la posición 3 del anillo androstano;

donde:

5 R⁶ es hidrógeno o hidroxilo;

B es un alquileo C₁-C₄ lineal o ramificado o puede ser un enlace sencillo de manera que la A está unida directamente al heterociclo que contiene nitrógeno;

Y es CH₂, oxígeno, azufre o NR¹, y cuando dos R¹ están presentes al mismo tiempo pueden ser iguales o diferentes;

10 R¹ es H, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, sustituido opcionalmente con uno o más hidroxilo, metoxi, etoxi, o R¹ es fenilalquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado o C(=NR₉)NHR¹⁰;

R⁹ y R¹⁰, que pueden ser iguales o diferentes, son H, grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, o R⁹ y R¹⁰ pueden tomarse conjuntamente con los átomos de nitrógeno y el átomo de carbono guanidínico para formar un anillo mono heterocíclico no sustituido o sustituido, saturado o no saturado de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, azufre o nitrógeno;

15 R² es H, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, ONO₂ o OR¹¹;

R¹¹ es H, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, sustituido opcionalmente con uno o más hidroxilo, metoxi, etoxi, o R¹¹ es alilo o propargilo;

20 cuando los enlaces = que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto androstano con R³ y el átomo de carbono en la posición 7 con R⁴ son independientemente un enlace doble, R³ y R⁴, siendo R³ y R⁴ iguales o diferentes, son O, con el significado de un grupo ceto, N \rightsquigarrow OR¹² o CR¹³R¹⁹.

R¹² es H, grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, sustituido opcionalmente con uno o más grupos hidroxilo, metoxi, etoxi, o R¹² es alilo o propargilo;

25 R¹³ y R¹⁴, que pueden ser iguales o diferentes, son H, grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, sustituido opcionalmente con uno o más hidroxilo, metoxi, etoxi, o R¹³ y R¹⁴, que pueden ser iguales o diferentes, son alilo, propargilo, F, COOR¹⁵, CN, CONR¹⁶R¹⁷, o R¹³ y R¹⁴ tomados conjuntamente forman un sustituyente cicloalquileo;

R¹⁵ es H, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, sustituido opcionalmente con uno o más hidroxilo, metoxi, etoxi;

R¹⁶ y R¹⁷, que pueden ser iguales o diferentes, son H, grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, o R¹⁶ y R¹⁷ pueden opcionalmente tomarse conjuntamente con el átomo de nitrógeno para formar un grupo heterocíclico;

30 cuando los enlaces = que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto androstano con R³ y el átomo de carbono en la posición 7 con R⁴ son independientemente enlaces sencillos, R³ y R⁴, que pueden ser iguales o diferentes, son H, grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, vinilo, etinilo, COOR¹⁵, CN, CONR¹⁶R¹⁷, OR¹⁸, ONO₂, NHCHO, NHCOCH₃, CH=N \rightsquigarrow OH, espirociclopropano, espirooxirano, en el que el grupo alquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más hidroxilo, metoxi, etoxi;

R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ son como se han definido anteriormente,

35 R¹⁸ es H, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, sustituido opcionalmente con uno o más hidroxilo, metoxi, etoxi;

R⁵ es H, grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o grupo acilo C₂-C₆ donde el enlace = en la posición 17 del esqueleto androstano es un enlace sencillo y, consecuentemente, el sustituyente restante en la posición 17 es H, y R⁵ no está presente cuando el enlace = en la posición 17 es un enlace doble con el significado de un grupo ceto;

n es el número 0 ó 1 ó 2 ó 3;

40 m es el número 0 ó 1 ó 2 ó 3;

R¹⁵, R¹⁶, y R¹⁷, cuando están presentes en el mismo compuestos en posiciones diferentes, pueden ser iguales o diferentes,

el símbolo = es un enlace sencillo α o β o un diastereoisómero E o Z cuando está unido a un enlace doble,

45 el símbolo = en las posiciones 4, 5, 6, 7 y 17 es, independientemente, un enlace sencillo o doble, y cuando es un enlace sencillo exocíclico en las posiciones 6, 7 ó 17, puede ser un enlace sencillo α o β ;

con las condiciones siguientes:

que al menos uno de R², R³ y R⁴ en la misma estructura no es hidrógeno.

Algunos compuestos de fórmula (I) también pueden ser profármacos de las formas activas.

También están incluidas en el alcance de la invención las sales farmacéuticamente aceptables.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables son sales que retienen la actividad biológica de la base y se obtienen a partir de los ácidos farmacológicamente aceptables conocidos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, fumárico, succínico, oxálico, málico, tartárico, maleico, cítrico, metanosulfónico o benzoico y otros usados comúnmente en la técnica.

Los grupos alquilo C₁-C₆ pueden ser grupos de cadena ramificada, lineal o cíclica, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

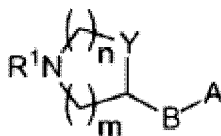
10 El alquileo C₁-C₄ es preferiblemente metileno, etileno, trimetileno, propileno, tetrametileno o dimetiletileno.

Los grupos acilo C₂-C₆ pueden ser grupos de cadena ramificada o lineal o cíclica y preferiblemente son acetilo, propionilo, butirilo, pivaloilo, ciclopentanocarbonilo.

15 Un objeto adicional de la presente invención es el uso de dichos compuestos de fórmula general (I) en la preparación de un medicamento, en particular en la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como fallo cardíaco e hipertensión.

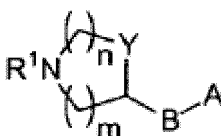
Descripción detallada de la invención

20 Según una realización preferida de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que los símbolos R² y R⁴ representan H, el símbolo R³ representa oxígeno, con el significado de ceto, metileno, difluorometileno, hidroxiimino, metoxiimino, cuando los símbolos = en la posición 6 que unen R³ y en la posición 17 representan un enlace doble, mientras los demás símbolos = representan enlaces sencillos, y el símbolo



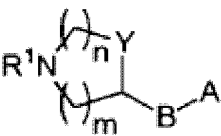
representa (R-3-pirrolidiniloxi)imino, (S-3-pirrolidiniloxi)imino, (RS-3-pirrolidinil-oxi)imino, 3-azetidiloxiimino, 3 α -[2-/pirrolidin-3-(R-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(pirrolidin-3-(S-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(azetidin-3-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(piperidin-4-il)-(Z)-vinil].

25 En una segunda realización preferida de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que los símbolos R² y R⁴ representan H, el símbolo R³ representa α -hidroxi, α -metilo, α -carbamoilo, α -metoxicarbonilo, α -hidroximetilo, α -(2-hidroxietilo), α -metoximetilo, α -nitroxi, α -formilamino, α -etinilo, β -hidroxi, el símbolo = en la posición 17 representa un enlace doble mientras que los demás símbolos = representan enlaces sencillos, y el símbolo



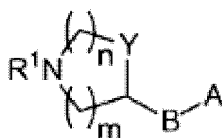
30 representa (R-3-pirrolidiniloxi)imino, (S-3-pirrolidiniloxi)imino, (RS-3-pirrolidinil-oxi)imino, 3-azetidiloxiimino, 3 α -[2-(pirrolidin-3-(R-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(pirrolidin-3-(S-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(azetidin-3-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(piperidin-4-il)-(Z)-vinil].

35 En una tercera realización preferida de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que el símbolo R² representa hidroxilo, el símbolo R⁴ representa H, el símbolo R³ representa oxígeno, con el significado de ceto, metileno, difluorometileno, hidroxiimino, metoxiimino, cuando los símbolos = en la posición 6 que unen R³ y en la posición 17 representan enlaces dobles, mientras que los demás símbolos = representan enlaces sencillos, y el símbolo



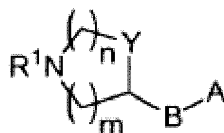
representa (R-3-pirrolidinil-oxi)imino, (S-3-pirrolidiniloxi)imino, (RS-3-pirrolidiniloxi)imino, 3-azetidinoxiiimino, 3 α -(pirrolidin-3-(R)-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(pirrolidin-3-(S)-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(azetidin-3-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(piperidin-4-il)-(Z)-vinil].

- 5 En una cuarta realización preferida de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que el símbolo R² representa hidroxilo, los símbolos R⁴ representan H, el símbolo R³ representa α -hidroxilo, α -metilo, α -carbamoilo, α -metoxicarbonilo, α -hidroximetilo, α -metoximetilo, α -nitroxilo, α -formilamino, α -etinilo, el símbolo = en la posición 17 representa un enlace doble mientras que los demás símbolos = representan enlaces sencillos, y el símbolo



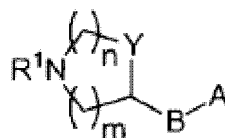
- 10 representa (R-3-pirrolidiniloxi)imino, (S-3-pirrolidinil-oxi)imino, (RS-3-pirrolidinil-oxi)imino, 3-azetidinoxiiimino, 3 α -[2-(pirrolidin-3-(R)-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(pirrolidin-3-(S)-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(azetidin-3-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(piperidin-4-il)-(Z)-vinil].

- 15 En una quinta realización preferida de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que los símbolos R² y R³ representan H, el símbolo R⁴ representa oxígeno, con el significado de ceto, metileno, difluorometileno, hidroxiiimino, metoxiiimino, cuando los símbolos = en la posición 7 que unen R⁴ y en la posición 17 representan un enlace doble, mientras que los demás símbolos = representan enlaces sencillos, y el símbolo



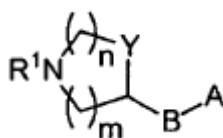
- 20 representa (R-3-pirrolidiniloxi)imino, (S-3-pirrolidiniloxi)imino, (RS-3-pirrolidinil-oxi)imino, 3-azetidinoxiiimino, 3 α -[2-(pirrolidin-3-(R)-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(pirrolidin-3-(S)-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(azetidin-3-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(piperidin-4-il)-(Z)-vinil].

- 25 En una sexta realización preferida de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que los símbolos R² y R³ representan H, el símbolo R⁴ representa α -hidroxilo, α -metilo, α -carbamoilo, α -metoxicarbonilo, α -hidroximetilo, α -metoximetilo, α -nitroxilo, α -formilamino, α -etinilo, β -hidroxilo, β -metilo, β -carbamoilo, β -metoxicarbonilo, β -hidroximetilo, β -metoximetilo, β -nitroxilo, β -formilamino, β -etinilo, el símbolo = en la posición 17 representa un enlace doble mientras que los demás símbolos = representan enlaces sencillos, y el símbolo



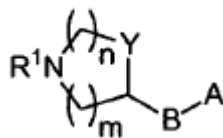
- 30 representa (R-3-pirrolidiniloxi)imino, (S-3-pirrolidinil-oxi)imino, (RS-3-pirrolidinil-oxi)imino, 3-azetidinoxiiimino, 3 α -[2-(pirrolidin-3-(R)-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(pirrolidin-3-(S)-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(azetidin-3-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(piperidin-4-il)-(Z)-vinil].

- 35 En una séptima realización preferida de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que el símbolo R² representa hidroxilo, los símbolos R³ representan H, el símbolo R⁴ representa oxígeno, con el significado de ceto, metileno, hidroxiiimino, metoxiiimino, cuando el símbolo = en la posición 7 que une R⁴ y en la posición 17 representa un enlace doble, mientras que los demás símbolos = representan enlaces sencillos, y el símbolo



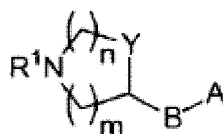
- 35 representa (R-3-pirrolidiniloxi)imino, (S-3-pirrolidiniloxi)imino, (RS-3-pirrolidiniloxi)imino, 3-azetidinoxiiimino, 3 α -[2-(pirrolidin-3-(R)-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(pirrolidin-3-(S)-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(azetidin-3-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(piperidin-4-il)-(Z)-vinil].

5 En una octava realización preferida de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que el símbolo R^2 representa hidroxilo, los símbolos R^3 representan H, el símbolo R^4 representa α -hidroxilo, α -metilo, α -carbamoilo, α -metoxicarbonilo, α -hidroximetilo, α -metoximetilo, α -nitroxilo, α -formilamino, α -etinilo, β -metilo, β -carbamoilo, β -metoxicarbonilo, β -hidroximetilo, β -metoximetilo, β -nitroxilo, β -formilamino, β -etinilo, el símbolo = en la posición 17 representa un enlace doble mientras que los demás símbolos = representan enlaces sencillos, y el símbolo



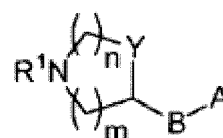
10 representa (R-3-pirrolidiniloxi)imino, (S-3-pirrolidiniloxi)imino, (RS-3-pirrolidiniloxi)imino, 3-azetidinoxiiimino, 3α -[2-(pirrolidin-3-(R)-il)-(Z)-vinil], 3α -[2-(pirrolidin-3-(S)-il)-(Z)-vinil], 3α -[2-(azetidin-3-il)-(Z)-vinil], 3α -[2-(piperidin-4-il)-(Z)-vinil].

En una novena realización preferida de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que el símbolo R^2 representa hidroxilo, los símbolos R^3 y R^4 representan H, el símbolo = en la posición 17 representa un enlace doble mientras que los demás símbolos = representan enlaces sencillos, y el símbolo



15 representa (R-3-pirrolidiniloxi)imino, (S-3-pirrolidiniloxi)imino, (RS-3-pirrolidiniloxi)imino, 3-azetidinoxiiimino, 3α -[2-(pirrolidin-3-(R)-il)-(Z)-vinil], 3α -[2-(pirrolidin-3-(S)-il)-(Z)-vinil], 3α -[2-(azetidin-3-il)-(Z)-vinil], 3α -[2-(piperidin-4-il)-(Z)-vinil].

20 En una décima realización preferida de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que el símbolo R^2 representa H, los símbolos R^3 representan α -hidroximetilo y R^4 representa α -hidroxilo o ceto, cuando el símbolo = en la posición 17 representa un enlace doble mientras que los demás símbolos = representan enlaces sencillos, y el símbolo



25 representa (R-3-pirrolidiniloxi)imino, (S-3-pirrolidiniloxi)imino, (RS-3-pirrolidinil-oxi)imino, 3-azetidinoxiiimino, 3α -[2-(pirrolidin-3-(R)-il)-(Z)-vinil], 3α -[2-(pirrolidin-3-(S)-il)-(Z)-vinil], 3α -[2-(azetidin-3-il)-(Z)-vinil], 3α -[2-(piperidin-4-il)-(Z)-vinil].

Los ejemplos preferidos de compuestos (I) específicos de la presente invención son:

EZ 3-(R-3-pirrolidiniloxi)imino-6-metilenandrostando-17-ona,

EZ 3-(S-3-pirrolidiniloxi)imino-6-metilenandrostando-17-ona,

EZ 3-(RS-3-pirrolidiniloxi)imino-6-metilenandrostando-17-ona,

30 EZ 3-(3-azetidinoxiiimino)-6-metilenandrostando-17-ona,

3α -[2-(pirrolidin-3-(R)-il)-(Z)-vinil]-6-metilenandrostando-17-ona,

3α -[2-(pirrolidin-3-(S)-il)-(Z)-vinil]-6-metilenandrostando-17-ona,

3α -[2-(azetidin-3-il)-(Z)-vinil]-6-metilenandrostando-17-ona,

3α -[2-(piperidin-4-il)-(Z)-vinil]-6-metilenandrostando-17-ona,

35 y los derivados 6-oxo, 6-difluorometileno, 6-hidroxiiimino y 6-metoxiiimino correspondientes;

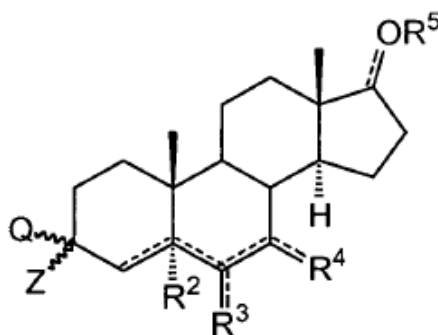
EZ 3-(R-3-pirrolidiniloxi)imino-6 α -metilandrostando-17-ona,

- EZ 3-(S-3-pirrolidiniloxi)imino-6 α -metilandrostando-17-ona,
 EZ 3-(RS-3-pirrolidiniloxi)imino-6 α -metilandrostando-17-ona,
 EZ 3-(3-azetidiniiloxiimino)-6 α -metilandrostando-17-ona,
 3 α -[2-(pirrolidin-3-(R)-il)-(Z)-vinil]-6 α -metilandrostando-17-ona,
 5 3 α -[2-(pirrolidin-3-(S)-il)-(Z)-vinil]-6 α -metilandrostando-17-ona,
 3 α -[2-(azetidini-3-il)-(Z)-vinil]-6 α -metilandrostando-17-ona,
 3 α -[2-(piperidin-4-il)-(Z)-vinil]-6 α -metilandrostando-17-ona,
 y los derivados 6 α -hidroxi, 6 α -carbamoilo, 6 α 6 α -hidroximetilo, 6 α -(2-hidroxietilo), 6 α -metoximetilo, 6 α -nitroxi, 6 α -formilamino, 6 α -etinilo, 6 β -hidroxi correspondientes;
- 10 EZ 3-(R-3-pirrolidiniloxi)imino-5 α -hidroxi-6-metilenandrostando-17-ona,
 EZ 3-(S-3-pirrolidiniloxi)imino-5 α -hidroxi-6-metilenandrostando-17-ona,
 EZ 3-(RS-3-pirrolidiniloxi)imino-5 α -hidroxi-6-metilenandrostando-17-ona,
 EZ 3-(3-azetidiniiloxiimino)-5 α -hidroxi-6-metilenandrostando-17-ona,
 3 α -[2-(pirrolidin-3-(R)-il)-(Z)-vinil]-5 α -hidroxi-6-metilenandrostando-17-ona,
 15 3 α -[2-(pirrolidin-3-(S)-il)-(Z)-vinil]-5 α -hidroxi-6-metilenandrostando-17-ona,
 3 α -[2-(azetidini-3-il)-(Z)-vinil]-5 α -hidroxi-6-metilenandrostando-17-ona,
 3 α -[2-(piperidin-4-il)-(Z)-vinil]-5 α -hidroxi-6-metilenandrostando-17-ona,
 y los derivados 6-oxo, 6-difluorometileno, 6-hidroxiimino y 6-metoxiimino correspondientes;
- EZ 3-(R-3-pirrolidiniloxi)imino-5 α -hidroxi-6 α -metilandrostando-17-ona,
 20 EZ 3-(S-3-pirrolidiniloxi)imino-5 α -hidroxi-6 α -metilandrostando-17-ona,
 EZ 3-(RS-3-pirrolidiniloxi)imino-5 α -hidroxi-6 α -metilandrostando-17-ona,
 3 α -[2-(pirrolidin-3-(R)-il)-(Z)-vinil]-5 α -hidroxi-6 α -metilandrostando-17-ona,
 3 α -[2-(pirrolidin-3-(S)-il)-(Z)-vinil]-5 α -hidroxi-6 α -metilandrostando-17-ona,
 3 α -[2-(azetidini-3-il)-(Z)-vinil]-5 α -hidroxi-6 α -metilandrostando-17-ona,
 25 3 α -[2-(piperidin-4-il)-(Z)-vinil]-5 α -hidroxi-6 α -metilandrostando-17-ona,
 y los derivados 6 α -carbamoilo, 6 α -metoxicarbonilo, 6 α -hidroximetilo, 6 α -metoximetilo, 6 α -nitroxi, 6 α -formilamino, 6 α -etinilo correspondientes;
- EZ 3-(R-3-pirrolidiniloxi)imino-7-metilenandrostando-17-ona,
 EZ 3-(S-3-pirrolidiniloxi)imino-7-metilenandrostando-17-ona,
 30 EZ 3-(RS-3-pirrolidiniloxi)imino-7-metilenandrostando-17-ona,
 EZ 3-(3-azetidiniiloxiimino)-7-metilenandrostando-17-ona,
 3 α -[2-(pirrolidin-3-(R)-il)-(Z)-vinil]-7-metilenandrostando-17-ona,
 3 α -[2-(pirrolidin-3-(S)-il)-(Z)-vinil]-7-metilenandrostando-17-ona,
 3 α -[2-(azetidini-3-il)-(Z)-vinil]-7-metilenandrostando-17-ona,
 35 3 α -[2-(piperidin-4-il)-(Z)-vinil]-7-metilenandrostando-17-ona,
 y los derivados 7-oxo, 7-difluorometileno, 7-hidroxiimino y 7-metoxiimino correspondientes;
- EZ 3-(R-3-pirrolidiniloxi)imino-7 α -metilandrostando-17-ona,

- EZ 3-(S-3-pirrolidiniloxi)imino-7 α -metilandrostan-17-ona,
 EZ 3-(RS-3-pirrolidiniloxi)imino-7 α
 EZ 3-(3-azetidiniiloxiimino) -7 α -metilandrostan-17-ona,
 3 α -[2-(pirrolidin-3-(R)-il)-(Z)-vinil]-7 α -metilandrostano-17-ona,
 5 3 α -[2-(pirrolidin-3-(S)-il)-(Z)-vinil]-7 α -metilandrostano-17-ona,
 3 α -[2-(azetidini-3-il)-(Z)-vinil]-7 α -metilandrostano-17-ona,
 3 α -[2-(piperidin-4-il)-(Z)-vinil]-7 α -metilandrostano-17-ona,
 y los derivados 7 α -hidroxi, 7 α -carbamoilo, 7 α -metoxicarbonilo, 7 α -hidroximetilo, 7 α -metoximetilo, 7 α -nitroxi, 7 α -formilamino, 7 α -etinilo y 7 β -hidroxi, 7 β -metilo, 7 β -carbamoilo, 7 β -metoxicarbonilo, 7 β -hidroximetilo, 7 β -metoximetilo,
 10 7 β -nitroxi, 7 β -formilamino, 7 β -etinilo correspondientes;
 EZ 3-(R-3-pirrolidiniloxi)imino-5 α -hidroxi-7-metilenandrostan-17-ona,
 EZ 3-(S-3-pirrolidiniloxi)imino-5 α -hidroxi-7-metilenandrostan-17-ona,
 EZ 3-(RS-3-pirrolidiniloxi)imino-5 α -hidroxi-7-metilenandrostan-17-ona,
 EZ 3-(3-azetidiniiloxiimino)-5 α -hidroxi-7-metilenandrostan-17-ona,
 15 3 α -[2-(pirrolidin-3-(R)-il)-(Z)-vinil]-5 α -hidroxi-7-metilenandrostano-17-ona,
 3 α -[2-(pirrolidin-3-(S)-il)-(Z)-vinil]-5 α -hidroxi-7-metilenandrostano-17-ona,
 3 α -[2-(azetidini-3-il)-(Z)-vinil]-5 α -hidroxi-7-metilenandrostano-17-ona,
 3 α -[2-(piperidin-4-il)-(Z)-vinil]-5 α -hidroxi-7-metilenandrostano-17-ona,
 y los derivados 7-hidroxiimino y 7-metoxiimino correspondientes;
 20 EZ 3-(R-3-pirrolidiniloxi)imino-5 α -hidroxi-7 α -metilandrostan-17-ona,
 EZ 3-(S-3-pirrolidiniloxi)imino-5 α -hidroxi-7 α -metilandrostan-17-ona,
 EZ 3-(RS-3-pirrolidiniloxi)imino-5 α -hidroxi-7 α -metilandrostan-17-ona,
 EZ 3-(3-azetidiniiloxiimino)-5 α -hidroxi-7 α -metilandrostan-17-ona,
 3 α -[2-(pirrolidin-3-(R)-il)-(Z)-vinil]-5 α -hidroxi-7 α -metilandrostano-17-ona,
 25 3 α -[2-(pirrolidin-3-(S)-il)-(Z)-vinil]-5 α -hidroxi-7 α -metilandrostano-17-ona,
 3 α -[2-(azetidini-3-il)-(Z)-vinil]-5 α -hidroxi-7 α -metilandrostano-17-ona,
 3 α -[2-(piperidin-4-il)-(Z)-vinil]-5 α -hidroxi-7 α -metilandrostano-17-ona,
 y los derivados 7 α -carbamoilo, 7 α -metoxicarbonilo, 7 α -hidroximetilo, 7 α -metoximetilo, 7 α -nitroxi, 7 α -formilamino, 7 α -etinilo y 7 β -carbamoilo, 7 β -metoxicarbonilo, 7 β -hidroximetilo, 7 β -metoximetilo, 7 β -nitroxi, 7 β -formilamino, 7 β -etinilo
 30 correspondientes;
 EZ 3-(R-3-pirrolidiniloxi)imino-5 α -hidroxiandrostan-17-ona,
 EZ 3-(S-3-pirrolidiniloxi)imino-5 α -hidroxiandrostan-17-ona,
 EZ 3-(RS-3-pirrolidiniloxi)imino-5 α -hidroxiandrostan-17-ona,
 EZ 3-(3-azetidiniiloxiimino)-5 α -hidroxiandrostan-17-ona,
 35 3 α -[2-(pirrolidin-3-(R)-il)-(Z)-vinil]-5 α -hidroxiandrostano-17-ona,
 3 α -[2-(pirrolidin-3-(S)-il)-(Z)-vinil]-5 α -hidroxiandrostano-17-ona,
 3 α -[2-(azetidini-3-il)-(Z)-vinil]-5 α -hidroxiandrostano-17-ona,
 3 α -[2-(piperidin-4-il)-(Z)-vinil]-5 α -hidroxiandrostano-17-ona,

- EZ 3-(R-3-pirrolidiniloxi)imino-6 α -hidroximetilandrostando-7,17-diona,
 EZ 3-(S-3-pirrolidiniloxi)imino-6 α -hidroximetilandrostando-7,17-diona,
 EZ 3-(RS-3-pirrolidiniloxi)imino-6 α -hidroximetilandrostando-7,17-diona,
 EZ 3-(3-azetidiniiloxiimino)-6 α -hidroximetilandrostando-7,17-diona,
 5 3 α -[2-(pirrolidin-3-(R)-il)-(Z)-vinil]-6 α -hidroximetilandrostando-7,17-diona,
 3 α -[2-(pirrolidin-3-(S)-il)-(Z)-vinil]-6 α -hidroximetilandrostando-7,17-diona,
 3 α -[2-(azetidini-3-il)-(Z)-vinil]-6 α -hidroximetilandrostando-7,17-diona,
 3 α -[2-(piperidin-4-il)-(Z)-vinil]-6 α -hidroximetilandrostando-7,17-diona,
 EZ 3-(R-3-pirrolidiniloxi)imino-6 α -hidroximetil-7 α -hidroxi-androstando-17-ona,
 10 EZ 3-(S-3-pirrolidiniloxi)imino-6 α -hidroximetil-7 α -hidroxi-androstando-17-ona,
 EZ 3-(R,S-3-pirrolidiniloxi)imino-6 α -hidroximetil-7 α -hidroxi-androstando-17-ona,
 EZ 3-(3-azetidiniiloxiimino)-6 α -hidroximetil-7 α -hidroxiandrostando-17-ona,
 3 α -[2-(pirrolidin-3-(R)-il)-(Z)-vinil]-6 α -hidroximetil-7 α -hidroxi-androstando-17-ona,
 3 α -[2-(pirrolidin-3-(S)-il)-(Z)-vinil]-6 α -hidroximetil-7 α -hidroxi-androstando-17-ona,
 15 3 α -[2-(azetidini-3-il)-(Z)-vinil]-6 α -hidroximetil-7 α -hidroxi-androstando-17-ona,
 3 α -[2-(piperidin-4-il)-(Z)-vinil]-6 α -hidroximetil-7 α -hidroxi-androstando-17-ona,

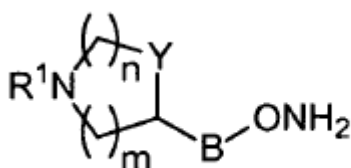
La invención proporciona además un proceso para la preparación de compuestos de fórmula general (I) empezando a partir de compuestos de fórmula general (II)



II

- 20 donde los símbolos R², R³, R⁴, R⁵ y = tienen los significados definidos anteriormente y Q y Z representan conjuntamente un grupo ceto (=O) cuando los símbolos \equiv se toman conjuntamente con el significado de enlace doble o, cuando los símbolos \equiv son enlaces sencillos, Q es CHO.

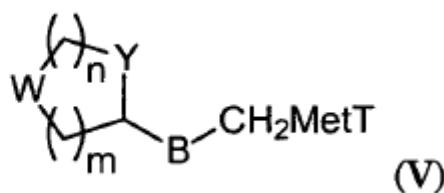
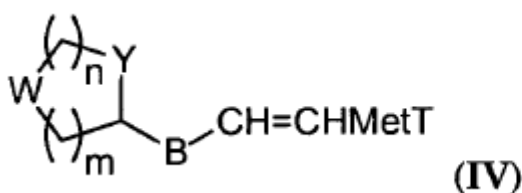
- Los compuestos de fórmula general (I) donde los símbolos R¹, R², R³, R⁴, R⁵, B, Y y = tienen los significados definidos anteriormente y A es C=N \equiv O pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula (II) donde Q y Z representan conjuntamente un grupo ceto (=O), donde los símbolos \equiv se toman conjuntamente con el significado de enlace doble, por reacción con compuestos de fórmula general (III),



(III)

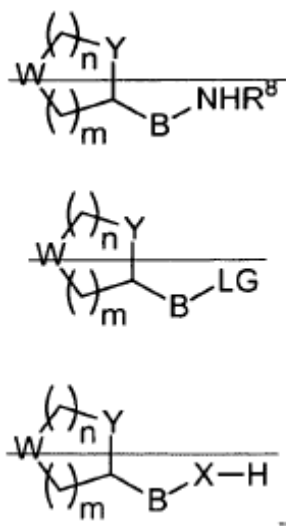
donde R^1 , B, Y, m y n tienen los significados definidos anteriormente, en la forma de la base libre o de una sal, tal como, por ejemplo, dihidrocloruro, en un disolvente tal como dioxano, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, agua o sus mezclas, a una temperatura que varía de 0°C y la temperatura de reflujo. La reacción puede realizarse en presencia de una base, tal como hidróxido de sodio o potasio, carbonato de sodio o potasio, hidrógenocarbonato de sodio o potasio, o de un ácido, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido acético, o de una sal, tal como acetato de sodio o potasio, fosfato de sodio o potasio, hidrógenofosfato de disodio o dipotasio, dihidrógenofosfato de sodio o potasio.

Los compuestos de fórmula general (I) donde los símbolos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , B, Y y = tienen los significados definidos anteriormente y A es $\text{CR}^6 \text{---} \text{CH}=\text{CH} \text{---}$, donde R^6 es hidroxilo, pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula (II) donde Q y Z representan conjuntamente un grupo ceto ($=\text{O}$), donde los símbolos --- se toman conjuntamente con el significado de enlace doble, por reacción con compuestos de fórmula general (IV) y (V)

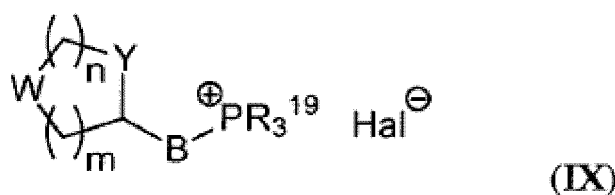


donde B, Y, m y n tienen los significados definidos anteriormente, Met es un átomo de metal y T no es nada, halógeno o un átomo de metal diferente dependiendo del estado de oxidación del átomo de metal Met, tal como, por ejemplo, Li, MgCl, MgBr, MgI y CuLi y W es $R^1\text{N}$ o PGN, donde R^1 es alquilo o fenilalquilo lineal o ramificado y PG es un grupo protector, tal como, por ejemplo, bencilo, Boc, Cbz, acetilo, para proporcionar compuestos de fórmula general (I) directamente o después de la transformación del grupo protector. La reacción organometálica puede realizarse en un disolvente tal como dioxano, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, dietil éter, hexano, tolueno o sus mezclas, a una temperatura que varía de -70°C y la temperatura de reflujo. La reacción puede realizarse en presencia de sales de metales de transición, tales como, por ejemplo, Li_2CuCl_4 , CeCl_3 .

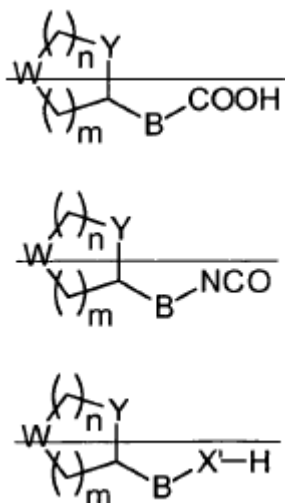
Cuando W contiene un grupo protector, el grupo protector puede eliminarse después de la reacción organometálica según procedimientos bien establecidos descritos en la química orgánica, para proporcionar compuestos de fórmula general (I).



Los compuestos de fórmula general (I) donde los símbolos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , B, Y y = tienen los significados definidos anteriormente y A es $\text{CR}^6 \text{---} \text{CH}=\text{CH} \text{---}$, donde R^6 es hidrógeno, pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula general (II) donde Q es CHO y Z es hidrógeno, por reacción con compuestos de fórmula general (IX),



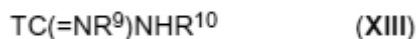
5 donde W es R¹N, PGN y R¹, Y, m, n y B son como se han definido anteriormente, PG es un grupo protector, tal como, por ejemplo, bencilo, Boc, Cbz, acetilo, R¹⁹ es un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o arilo, tal como, por ejemplo, metilo, n-butilo, fenilo, o-tolilo, y Hal es un halógeno, tal como, por ejemplo, cloro, bromo, yodo. La reacción puede realizarse en un disolvente tal como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, o sus mezclas, a una temperatura que varía de -78^oC y la temperatura de reflujo. La reacción se realiza en presencia de una base, tal como, por ejemplo, hidruro de sodio o potasio, metóxido de sodio o potasio, terc-butóxido de sodio o potasio. La reacción también puede realizarse en una mezcla de disolvente orgánico, tal como, por ejemplo, diclorometano, clorobenceno, tolueno, hexano y agua, en presencia de hidróxido de sodio o potasio y una sal de amonio cuaternario, tal como, por ejemplo, cloruro o bromuro o yoduro o hidrógenosulfato de tetrabutilamonio, a una temperatura que varía de 0^oC y la temperatura de reflujo de la mezcla.



15 Los compuestos de fórmula general (I) donde los símbolos A, B, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, e Y, tienen los significados definidos anteriormente, y = es un enlace sencillo pueden obtenerse por reducción de los compuestos correspondientes de fórmula general (I) donde el símbolo = es un enlace doble, por hidrogenación catalítica, bien con hidrógeno gas o en condiciones de transferencia de hidrógeno, en presencia de un catalizador metálico, tal como, Pd/C, PtO₂, Pt, Pt/C, Níquel de Raney. Como un reactivo de transferencia de hidrógeno, puede usarse formato de amonio, hipofosfito de sodio o ciclohexadieno. La reacción puede realizarse en un disolvente, tal como, por ejemplo, etanol, metanol, acetato de etilo, dioxano, tetrahidrofurano, ácido acético, N,N-dimetilformamida, agua o sus mezclas, a una temperatura que varía de 0^oC y la temperatura de reflujo, a una presión que varía de la presión atmosférica a 10 atm. Según el sustrato y las condiciones usadas, la hidrogenación puede afectar selectivamente a uno o más enlaces dobles.

25 Los compuestos de fórmula general (I) donde los símbolos B, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Y y = tienen los significados definidos anteriormente, y A es CR⁶ CH=CH, donde R⁶ es hidrógeno, pueden obtenerse a partir de los compuestos correspondientes de fórmula general (I) donde R⁶ es hidróxido por desoxigenación con uno de los métodos indicados en la bibliografía para dicha clase de reacción, tal como, por ejemplo, reacción con tiocarbonildiimidazol y tri-n-butilestanano, disulfuro de carbono en presencia de una base seguido de yoduro de metilo y tratamiento con tri-n-butilestanano, NaBH₃CN y ZnI₂, NaBH₄ en ácido acético.

30 Los compuestos de fórmula general (I) donde los símbolos A, B, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Y y = tienen los significados definidos anteriormente, R¹ es C(=NR⁹)NHR¹⁰, donde R⁹ y R¹⁰ tienen los significados indicados anteriormente, pueden obtenerse a partir de los compuestos correspondientes de fórmula general (I) donde R¹ es hidrógeno, por reacción con compuestos de fórmula general (XIII)

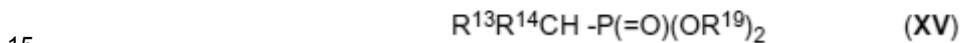
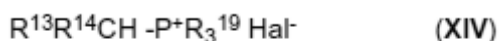


35 donde R⁹ y R¹⁰ tienen los significados indicados anteriormente y T es un grupo saliente, tal como, por ejemplo, metiltio, 1-pirazolilo. La reacción puede realizarse en un disolvente tal como dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, agua o sus mezclas, a una temperatura que varía de 0^oC y la temperatura de reflujo, opcionalmente en presencia de una base, tal como hidróxido de sodio o potasio, trietilamina, dietilisopropilamina.

40 Los compuestos de fórmula general (I) donde los símbolos A, B, R¹, R², R⁵, Y y = tienen los significados definidos anteriormente, y R³ y R⁴, independientemente, son N OR¹² cuando los enlaces = que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto androstano con R³ y el átomo de carbono en la posición 7 con R⁴, independientemente, son enlaces dobles, pueden obtenerse a partir de los compuestos correspondientes de fórmula general (I) donde R³ y R⁴, siendo R³ y R⁴ iguales o diferentes, son O, con el significado de un grupo ceto, con uno de

los métodos indicados en la bibliografía para dichas reacciones, tal como, por ejemplo, por reacción con compuestos de fórmula general H_2NOR^{12} donde R^{12} tiene los significados definidos anteriormente, en la forma de la base libre o de una sal, tal como, por ejemplo, hidrocloreto, en un disolvente tal como dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, piridina, agua o sus mezclas, a una temperatura que varía de 0°C y la temperatura de reflujo. La reacción puede realizarse en presencia de una base, tal como, hidróxido de sodio o potasio, carbonato de sodio o potasio, hidrógenocarbonato de sodio o potasio, o de un ácido, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido acético, o de una sal, tal como acetato de sodio o potasio, fosfato de sodio o potasio, hidrógenofosfato de disodio o dipotasio, dihidrógenofosfato de sodio o potasio.

Los compuestos de fórmula general (I) donde los símbolos A, B, R^1 , R^2 , R^5 , Y y = tienen los significados definidos anteriormente, y R^3 y R^4 , independientemente, son $CR^{13}R^{14}$ cuando los enlaces = que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto de androstano con R^3 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^4 son enlaces dobles, pueden obtenerse a partir de los compuestos correspondientes de fórmula general (I) donde R^3 y R^4 , siendo R^3 y R^4 iguales o diferentes, son O, con el significado de un grupo ceto, con uno de los métodos indicados en la bibliografía para dichas reacciones, tal como, por ejemplo, por reacción con compuestos de fórmula general (XIV) o (XV),



donde R^{13} , R^{14} y R^{19} son como se ha definido anteriormente y Hal es un halógeno, tal como, por ejemplo, cloro, bromo, yodo. La reacción con compuestos de fórmula general (XIV) o (XV) puede realizarse en un disolvente tal como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, n-pentano o sus mezclas, a una temperatura que varía de -78°C y la temperatura de reflujo. La reacción se realiza en presencia de una base, tal como, por ejemplo, hidruro de sodio o potasio, metóxido de sodio o potasio, terc-butoxido de sodio o potasio. La reacción también puede realizarse en una mezcla de disolvente orgánico, tal como, por ejemplo, diclorometano, clorobenceno, tolueno, hexano, pentano y agua, en presencia de hidróxido de sodio o potasio y una sal de amonio cuaternario, tal como, por ejemplo, cloruro o bromuro o yoduro o hidrógenosulfato de tetrabutilamonio, a una temperatura que varía de 0°C y la temperatura de reflujo de la mezcla. La reacción con compuestos de fórmula general (XV) también puede realizarse en agua o en una mezcla de los disolventes mencionados anteriormente con agua, a una temperatura que varía de 0°C y la temperatura de reflujo. Estas reacciones pueden realizarse en presencia de una base, tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio o potasio, hidrógenocarbonato de sodio o potasio, carbonato de sodio o potasio, trietilamina, diisopropiletilamina, opcionalmente en presencia de una sal, tal como cloruro de litio.

Los compuestos de fórmula general (I) donde los símbolos A, B, R^1 , R^2 , R^5 , Y y = tienen los significados definidos anteriormente, y R^3 y R^4 , independientemente, son grupos alquilo C_1-C_6 lineales o ramificados sustituidos con un grupo hidroxilo, en particular son hidroximetilo, cuando los enlaces = que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto de androstano con R^3 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^4 son enlaces sencillos, pueden obtenerse a partir de los compuestos correspondientes de fórmula general (I) donde R^3 y R^4 , siendo R^3 y R^4 iguales o diferentes, son $CR^{13}R^{14}$, donde R^{13} y R^{14} son hidrógenos, cuando los enlaces = que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto de androstano con R^3 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^4 son enlaces dobles, con uno de los métodos indicados en la bibliografía para dichas reacciones, tal como, por ejemplo, por reacción con un borano, tal como, por ejemplo, borano, o sus complejos con dimetilamina o dimetilsulfuro, 9-borabicyclononano, diisopinocanfenilborano, diisoamilborano, en un disolvente etéreo, tal como, por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, seguido de tratamiento con una disolución de peróxido de hidrógeno acuosa alcalina o perborato de sodio.

Con los mismos métodos, también los compuestos de fórmula general (I) donde los símbolos A, B, R^1 , R^2 , R^5 , Y y = tienen los significados definidos anteriormente, y R^3 y R^4 , independientemente, son grupos alquilo C_1-C_6 lineales o ramificados sustituidos con un grupo hidroxilo, en particular son hidroxietilo, cuando los enlaces = que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto de androstano con R^3 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^4 son enlaces sencillos, pueden obtenerse a partir de los compuestos correspondientes de fórmula general (I) donde R^3 y R^4 , siendo R^3 y R^4 iguales o diferentes, son vinilo, cuando los enlaces = que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto de androstano con R^3 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^4 son enlaces sencillos. Los compuestos de fórmula general (I) donde los sustituyentes R^3 y R^4 , independientemente, son vinilo, cuando los enlaces = que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto de androstano con R^3 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^4 son enlaces sencillos, pueden obtenerse por reacción de compuestos de fórmula general (I) donde R^3 y R^4 , independientemente, son CHO, con cloruro o bromuro o yoduro de metiltrifenilfosfonio usando las mismas condiciones de reacción descritas anteriormente que implican a los compuestos de fórmula general (XIV) o (XV).

Los compuestos de fórmula general (I) donde los símbolos A, B, R^1 , R^2 , R^5 , Y y = tienen los significados definidos anteriormente, y R^3 y R^4 , independientemente, siendo R^3 y R^4 iguales o diferentes, son O, con el significado de un grupo ceto, cuando los enlaces = que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto de androstano con R^3

y el átomo de carbono en la posición 7 con R^4 son enlaces dobles, pueden obtenerse a partir de los compuestos correspondientes de fórmula general (I) donde R^3 y R^4 , siendo R^3 y R^4 iguales o diferentes, son hidroxilo, cuando los enlaces = que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto de androstano con R^3 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^4 son enlaces sencillos, con uno de los reactivos indicados en la bibliografía para dichas oxidaciones, tal como, por ejemplo, ácido yodoxibenzoico, peryodinato de Dess-Martin, cloruro de oxalilo y trietilamina, CrO_3 en piridina o en ácido sulfúrico y acetona, clorocromato de piridinio, dicromato de piridinio.

Los compuestos de fórmula general (II), como se ha definido anteriormente, pueden prepararse empezado a partir de compuestos conocidos con funcionalidad apropiada en las diferentes posiciones, ya indicados en la bibliografía o a partir de compuestos disponibles comercialmente, tal como, por ejemplo, 3β -hidroxiandrost-5-en-17-ona, 3β -hidroxiandrost-5-eno-7,17-diona, siguiendo los procedimientos generales listados más adelante. La lista siguiente de compuestos es un ejemplo, que no limita el alcance de la invención, de métodos indicados de preparación de los compuestos (II): androstano-3,6,17-triona, 6α -hidroxiandrostano-3,17-diona, 6β -hidroxiandrostano-3,17-diona, 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstano-6 α -ol y 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstano-6-ona indicado en S. De Munari et al., J. Med. Chem., 2003, 3644; 3β -acetoxiandrost-5-eno-7,17-diona en E.S. Arsenou et al., Steroids 68 (2003) 407-4143; 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-5-androsten-7-ona en Pui-Kai Li y R.W. Brueggemeier, J. Med. Chem. 1990, 33, 101-105.

Los compuestos de fórmula general (II), donde R^2 y R^4 son, independientemente, alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general (II), donde R^2 y R^4 son hidrógeno y R^3 es oxígeno, cuando el símbolo = que une R^3 al esqueleto androstano es enlace doble, el símbolo = que une R^4 al esqueleto androstano es enlace sencillo y los símbolos = en las posiciones 4-5, 5-6 y 6-7 son enlaces sencillos, por tratamiento con una base, tal como, por ejemplo, hidruro de sodio o potasio, metóxido de sodio o potasio, terc-butóxido de sodio o potasio, diisopropilamida de litio en un disolvente tal como dietil éter, dioxano, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido o sus mezclas, a una temperatura que varía de $-78^\circ C$ y la temperatura de reflujo, seguido de parada con un alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado-LG, donde LG es un grupo saliente, tal como, por ejemplo, cloro, bromo, yodo, mesiloxi, p-toluenosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi, a una temperatura que varía de $-78^\circ C$ y la temperatura de reflujo. La reacción también puede realizarse en una mezcla de disolvente orgánico, tal como, por ejemplo, diclorometano, clorobenceno, tolueno, hexano y agua, en presencia de hidróxido de sodio o potasio y una sal de amonio cuaternario, tal como, por ejemplo, cloruro o bromuro o yoduro o hidrógenosulfato de tetrabutilamonio, a una temperatura que varía de $0^\circ C$ y la temperatura de reflujo de la mezcla.

Usando las mismas reacciones indicadas anteriormente, los compuestos de fórmula general (II), donde R^3 es alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, pueden prepararse por tratamiento de los compuestos correspondientes de fórmula general (II), donde R^3 es hidrógeno y R^4 es oxígeno, cuando el símbolo = que une R^3 al esqueleto androstano es enlace sencillo, el símbolo = que une R^4 al esqueleto androstano es enlace doble y los símbolos = en las posiciones 4-5, 5-6 y 6-7 son enlaces sencillos.

Los compuestos de fórmula general (II) donde R^2 es OR^{11} , pueden obtenerse por tratamiento del compuesto de fórmula general (II), donde R^2 es hidroxilo, cuando los símbolos = en las posiciones 4-5 y 5-6, son enlaces sencillos, con compuestos de fórmula general R^{11} -LG, donde LG es un grupo saliente, tal como, por ejemplo, cloro, bromo, yodo, mesiloxi, p-toluenosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi. La reacción puede realizarse en un disolvente tal como dietil éter, dioxano, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tolueno, o sus mezclas, a una temperatura que varía de $0^\circ C$ y la temperatura de reflujo, opcionalmente en presencia de una base, tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio o potasio, carbonato de sodio o potasio, hidrógenocarbonato de sodio o potasio, hidruro de sodio o potasio, metóxido de sodio o potasio, terc-butóxido de sodio o potasio, y, opcionalmente, de una sal, tal como, por ejemplo, yoduro de sodio o potasio.

La reacción también puede realizarse en una mezcla de disolvente orgánico, tal como, por ejemplo, diclorometano, clorobenceno, tolueno, hexano y agua, en presencia de hidróxido de sodio o potasio y una sal de amonio cuaternario, tal como, por ejemplo, cloruro o bromuro o yoduro o hidrógenosulfato de tetrabutilamonio, a una temperatura que varía de $0^\circ C$ y la temperatura de reflujo de la mezcla.

Usando las mismas reacciones indicadas anteriormente, los compuestos de fórmula general (II), donde R^3 y R^4 son, independientemente, OR^{18} , pueden obtenerse por tratamiento de los compuestos de fórmula general (II), donde R^3 y R^4 son hidroxilo, cuando los símbolos = en las posiciones 4-5, 5-6 y 6-7 son enlaces sencillos, con compuestos de fórmula general R^{18} -LG.

Usando las mismas reacciones indicadas anteriormente, los compuestos de fórmula general (II), donde R^5 es un grupo alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, pueden obtenerse por tratamiento de los compuestos de fórmula general (II), donde R^5 es H, cuando el símbolo = en la posición 17 es un enlace sencillo, con compuestos de fórmula general alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado-LG.

Los compuestos de fórmula general (II) donde R^2 , R^3 y R^4 son, independientemente, ONO_2 pueden obtenerse por tratamiento de los compuestos de fórmula general (II), donde R^2 , R^3 y R^4 son, independientemente, hidroxilo, cuando los símbolos = en las posiciones 4-5, 5-6 y 6-7 son enlaces sencillos, con ácido nítrico en anhídrido acético o ácido acético, ácido nítrico y ácido sulfúrico en diclorometano, fluoruro o tetrafluoroborato de nitrosilo en acetonitrilo.

Los compuestos de fórmula general (II), donde los sustituyentes R^3 y R^4 son, independientemente, $N \equiv OR^{12}$, donde los enlaces = que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto androstano con R^3 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^4 son enlaces dobles, y los símbolos = en las posiciones 4-5, 5-6 y 6-7 son enlaces sencillos, pueden obtenerse por tratamiento de los compuestos de fórmula general (II), donde R^3 y R^4 son, independientemente, oxígeno, con el significado de grupos ceto, siendo R^3 y R^4 iguales o diferentes, por reacción con compuestos de fórmula general H_2NOR^{12} , donde R^{12} tiene los significados definidos anteriormente, en la forma de la base libre o de una sal, tal como, por ejemplo, hidrocloreto, en un disolvente tal como dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, agua o sus mezclas, a una temperatura que varía de $0^\circ C$ y la temperatura de reflujo. La reacción puede realizarse en presencia de una base, tal como hidróxido de sodio o potasio, carbonato de sodio o potasio, hidrógenocarbonato de sodio o potasio, o de un ácido, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido acético, o de una sal, tal como acetato de sodio o potasio, fosfato de sodio o potasio, hidrógenofosfato de disodio o dipotasio, dihidrógenofosfato de sodio o potasio.

Los compuestos de fórmula general (II), donde los sustituyentes R^3 y R^4 son, independientemente, $CR^{13}R^{19}$, y los enlaces = que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto androstano con R^3 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^4 son enlaces dobles, y los símbolos = en las posiciones 4-5, 5-6 y 6-7 son enlaces sencillos, pueden obtenerse por reacción de los compuestos de fórmula general (II) donde R^3 y R^4 son, independientemente, oxígeno, con el significado de grupos ceto, siendo R^3 y R^4 iguales o diferentes, con compuestos de fórmula general (XIV) o (XV)



donde R^{13} , R^{14} y R^{19} son como se han definido anteriormente y Hal es un halógeno, tal como, por ejemplo, cloro, bromo, yodo, en las mismas condiciones de reacción descritas anteriormente para los compuestos de fórmula general (XIV) o (XV).

Los compuestos de fórmula general (II), donde los sustituyentes R^3 y R^4 son, independientemente, grupos alquilo C_1 - C_6 lineales o ramificados sustituidos con un grupo hidroxilo, en particular son hidroximetilo, cuando los enlaces = que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto androstano con R^3 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^4 son enlaces sencillos, pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula general (II) donde R^3 y R^4 , siendo R^3 y R^4 iguales o diferentes, son $CR^{13}R^{14}$, donde R^{13} y R^{14} son hidrógenos, cuando los enlaces = que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto androstano con R^3 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^4 son enlaces dobles, con uno de los métodos indicados en la bibliografía para dichas reacciones, tal como, por ejemplo, con un borano, tal como, por ejemplo, borano o sus complejos con dimetilamina o dimetilsulfuro, 9-boraciclononano, diisopinocanfenilborano, diisoamilborano, en un disolvente etéreo, tal como, por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, seguido de tratamiento con una disolución acuosa alcalina de peróxido de hidrógeno o perborato de sodio.

Con los mismos métodos, también pueden obtenerse los compuestos de fórmula general (II) en los que los sustituyentes R^3 y R^4 son, independientemente, grupos alquilo C_1 - C_6 lineales o ramificados sustituidos con un grupo hidroxilo, en particular son hidroxietilo, cuando los enlaces = que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto androstano con R^3 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^4 son enlaces sencillos, a partir de compuestos de fórmula general (II) donde R^3 y R^4 , siendo R^3 y R^4 iguales o diferentes, son vinilo, cuando los enlaces = que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto androstano con R^3 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^4 son enlaces sencillos.

Los compuestos de fórmula general (II), donde los sustituyentes R^3 y R^4 son, independientemente, vinilo, cuando los enlaces = que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto androstano con R^3 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^4 son enlaces sencillos, pueden obtenerse por reacción de los compuestos de fórmula general (II), donde R^3 y R^4 son, independientemente, CHO, con cloruro o bromuro o yoduro de metiltrifenilfosfonio usando las mismas condiciones de reacción descritas anteriormente que implican a los compuestos de fórmula general (XIV) o (XV).

Los compuestos de fórmula general (II), donde los sustituyentes R^3 y R^4 son, independientemente, etinilo, cuando los enlaces = que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto androstano con R^3 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^4 son enlaces sencillos, pueden obtenerse por reacción de los compuestos de fórmula general (II), donde R^3 y R^4 son, independientemente, CHO, con cloruro o bromuro o yoduro de clorometiltrifenilfosfonio y n-butil-litio de $-78^\circ C$ a temperatura ambiente seguido de tratamiento adicional con n-butil-litio.

Los compuestos de fórmula general (II) donde los sustituyentes R^3 y R^4 son, independientemente, grupos alquilo C_1 - C_6 lineales o ramificados, cuando los enlaces = que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto androstano con R^3 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^4 son enlaces sencillos, pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula general (II) donde R^3 y R^4 , siendo R^3 y R^4 iguales o diferentes, son $CR^{13}R^{14}$, donde R^{13} y R^{14} son hidrógeno o grupos alquilo C_1 - C_5 lineales o ramificados, cuando los enlaces = que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto androstano con R^3 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^4 son enlaces dobles,

con uno de los métodos indicados en la bibliografía para dichas reacciones, tal como por hidrogenación catalítica, en las condiciones de reacción descritas anteriormente para una transformación similar de compuestos de fórmula general (I).

5 Los compuestos de fórmula general (II) donde R^3 y R^4 son, independientemente, grupos alquilo C_1 - C_6 lineales o ramificados, en particular metilo y etilo, cuando los enlaces = que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto androstano con R^3 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^4 son enlaces sencillos, pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula general (II) donde R^3 y R^4 , siendo R^3 y R^4 iguales o diferentes, son hidroximetilo y 2-hidroxietilo con uno de los métodos indicados en la bibliografía para dichas reacciones, tal como tratamiento con cloruro de mesilo o tosilo, en presencia de una base, seguido de reducción con un hidruro, tal como, por ejemplo, borohidruro de sodio o hidruro de litio aluminio, o hidroxilo por desoxigenación con uno de los métodos indicados en la bibliografía para dicha clase de reacciones, tal como, por ejemplo, reacción con tiocarbonildiimidazol y tri-n-butilestanano, disulfuro de carbono en presencia de una base seguido de yoduro de metilo y tratamiento con tri-n-butilestanano, $NaBH_3CN$ y $ZnCl_2$, $NaBH_4$ en ácido acético.

15 Los compuestos de fórmula general (II) donde R^3 y R^4 son, independientemente, $COOR^{15}$, donde R^{15} es hidrógeno, cuando los enlaces = que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto androstano con R^3 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^4 son enlaces sencillos, pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula general (II) donde R^3 y R^4 , siendo R^3 y R^4 iguales o diferentes, son hidroximetilo, por oxidación con uno de los reactivos indicados en la bibliografía para dichas oxidaciones, tal como, por ejemplo ácido yodoxibenzoico, peryodinano de Dess-Martin, cloruro de oxalilo y trietilamina y dimetilsulfóxido en cloruro de metileno, CrO_3 en piridina o en ácido sulfúrico y acetona, clorocromato de piridinio, dicromato de piridinio, para proporcionar el intermedio aldehído, donde R^3 y R^4 son, independientemente, CHO , seguido de oxidación adicional al ácido carboxílico con uno de los reactivos indicados en la bibliografía para dichas oxidaciones, tal como, por ejemplo, permanganato de potasio, anhídrido crómico en ácido sulfúrico/acetona, dicromato de piridinio en N,N-dimetilformamida.

25 Los compuestos de fórmula general (II) donde R^3 y R^4 son, independientemente, $COOR^{15}$ o $CONR^{16}R^{17}$, donde R^{15} es un grupo alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado y R^{16} y R^{17} son como se han definido anteriormente, cuando los enlaces = que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto androstano con R^3 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^4 son enlaces sencillos, pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula general (II) donde R^3 y R^4 , siendo R^3 y R^4 iguales o diferentes, son $COOH$, por tratamiento con un compuesto de fórmula general $R^{15}OH$ o $HNR^{16}R^{17}$ con uno de los métodos indicados en la bibliografía para dichas transformaciones, tal como, por ejemplo, condensación en presencia de un reactivo de condensación tal como, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, hidrocioruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, $SOCl_2$, $POCl_3$ o PCl_5 o los compuestos de fórmula (II) pueden tratarse previamente con $SOCl_2$, Pocks, PCl_5 , opcionalmente en presencia de una base, tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio o potasio, carbonato de sodio o potasio, hidrógenocarbonato de sodio o potasio, trietilamina, piridina ó 4-dimetilaminopiridina.

35 Los compuestos de fórmula general (II) donde R^3 y R^4 son, independientemente, $CONR^{16}R^{17}$, donde R^{16} y R^{17} son como se han definido anteriormente, cuando los enlaces = que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto androstano con R^3 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^4 son enlaces sencillos, pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula general (II) donde R^3 y R^4 , siendo R^3 y R^4 iguales o diferentes, son $COOR^{15}$, donde R^{15} es un grupo alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, por tratamiento con un compuesto de fórmula general $HNR^{16}R^{17}$ con uno de los métodos indicados en la bibliografía para dichas transformaciones, tal como, por ejemplo, en agua, metanol o etanol, eventualmente en presencia de una cantidad catalítica de metóxido de sodio.

45 Los compuestos de fórmula general (II) donde R^3 y R^4 son, independientemente, $CH=N \equiv OH$, cuando los enlaces = que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto androstano con R^3 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^4 son enlaces sencillos, pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula general (II) donde R^3 y R^4 , siendo R^3 y R^4 iguales o diferentes, son CHO , por tratamiento con hidroxilamina como la base libre o en la forma de una sal, tal como hidrocioruro, sulfato, fosfato, en un disolvente tal como dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, agua o sus mezclas, a una temperatura que varía de $0^\circ C$ y la temperatura de reflujo. La reacción puede realizarse en presencia de una base, tal como hidróxido de sodio o potasio, carbonato de sodio o potasio, hidrógenocarbonato de sodio o potasio, o de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido acético, o de una sal, tal como acetato de sodio o potasio, fosfato de sodio o potasio, hidrógenofosfato de disodio o dipotasio, dihidrógenofosfato de sodio o potasio.

55 Los compuestos de fórmula general (II) donde R^3 y R^4 son, independientemente, CN , cuando los enlaces = que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto androstano con R^3 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^4 son enlaces sencillos, pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula general (II) donde R^3 y R^4 son oxígeno, con el significado de grupos ceto, siendo R^3 y R^4 iguales o diferentes, cuando los enlaces = que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto androstano con R^3 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^4 son enlaces dobles, y los símbolos = en las posiciones 4-5, 5-6 y 6-7 son enlaces sencillos, con uno de los métodos indicados en la bibliografía para dichas transformaciones, tal como, por ejemplo, tratamiento con isocianuro de tosilmétilo en presencia de una base.

Los compuestos de fórmula general (II) donde R^3 y R^4 son, independientemente, NHCHO y NHCOCH_3 , cuando los enlaces = que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto androstano con R^3 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^4 son enlaces sencillos, pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula general (II) donde R^3 y R^4 son $\text{N} \equiv \text{OR}^{12}$, donde R^{12} es hidrógeno, siendo R^3 y R^4 iguales o diferentes, cuando los enlaces = que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto androstano con R^3 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^4 son enlaces dobles, y los símbolos = en las posiciones 4-5, 5-6 y 6-7 son enlaces sencillos, con uno de los métodos indicados en la bibliografía para dichas reducciones, tal como, por ejemplo, tratamiento con hidruro de litio aluminio, hidrogenación catalítica, o sodio o litio o magnesio en un alcohol, seguido de formilación con ácido fórmico o acetilación con anhídrido acético, opcionalmente en presencia de una base tal como, por ejemplo, trietilamina, piridina ó 4-dimetilaminopiridina o ácido acético en presencia de un agente de condensación, tal como, por ejemplo, N,N'-diclohexilcarbodiimida, hidrocloreuro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida.

Los compuestos de fórmula general (II) donde R^3 y R^4 son, independientemente, espiroxirano, cuando los enlaces = que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto androstano con R^3 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^4 son enlaces sencillos, pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula general (II) donde R^3 y R^4 son $\text{CR}^{13}\text{R}^{14}$, donde R^{13} y R^{14} son hidrógeno, siendo R^3 y R^4 iguales o diferentes, cuando los enlaces = que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto androstano con R^3 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^4 son enlaces dobles, y los símbolos = en las posiciones 4-5, 5-6 y 6-7 son enlaces sencillos, con uno de los reactivos indicados en la bibliografía para dichas reacciones, tal como, por ejemplo, ácido perbenzoico, ácido m-cloroperbenzoico, perftalato de magnesio, ácido perftálico, ácido peracético o peróxido de hidrógeno e hidróxido de sodio en acetonitrilo.

Los compuestos de fórmula general (II) donde R^3 y R^4 son, independientemente, espirooxirano, cuando los enlaces = que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto androstano con R^3 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^4 son enlaces sencillos, pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula general (II) donde R^3 y R^4 son, independientemente, O, con el significado de grupos ceto, cuando los enlaces = que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto androstano con R^3 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^4 son enlaces dobles, siendo R^3 y R^4 iguales o diferentes, y los símbolos = en las posiciones 4-5, 5-6 y 6-7 son enlaces sencillos, con uno de los reactivos indicados en la bibliografía para dichas reacciones, tal como, por ejemplo, yoduro de trimetilsulfonio o yoduro de trimetilsulfoxonio en presencia de una base, tal como hidruro de sodio, metóxido de sodio, terc-butóxido de potasio.

Los compuestos de fórmula general (II) donde R^3 y R^4 son, independientemente, espirociclopropano, cuando los enlaces = que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto androstano con R^3 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^4 son enlaces sencillos, pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula general (II) donde R^3 y R^4 son $\text{CR}^{13}\text{R}^{14}$, donde R^{13} y R^{14} son hidrógeno, siendo R^3 y R^4 iguales o diferentes, cuando los enlaces = que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto androstano con R^3 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^4 son enlaces dobles, y los símbolos = en las posiciones 4-5, 5-6 y 6-7 son enlaces sencillos, con uno de los reactivos indicados en la bibliografía para dichas reacciones, tal como, por ejemplo, diyodometano y dietilestaño o aleación estaño-cobre.

Los compuestos de fórmula general (II) donde R^5 es un grupo acilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cuando el enlace = en la posición 17 del esqueleto androstano es un enlace sencillo, pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula general (II) donde R^5 es hidrógeno, con uno de los métodos indicados en la bibliografía para dichas reacciones, tal como, por ejemplo, por reacción con compuestos de fórmula general alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$ lineal o ramificado-COOH en presencia de un reactivo de condensación tal como, N,N'-diclohexilcarbodiimida, hidrocloreuro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, SOCl_2 , POCl_3 o PCl_5 o los compuestos de fórmula alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$ lineal o ramificado-COOH pueden tratarse previamente con SOCl_2 , POCl_3 , PCl_5 , opcionalmente en presencia de una base, tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio o potasio, carbonato de sodio o potasio, hidrógenocarbonato de sodio o potasio, trietilamina, piridina ó 4-dimetilamino-piridina.

Los compuestos de fórmula general (II) donde Q es CHO, donde los símbolos R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y = tienen los significados definidos anteriormente y Z es hidrógeno, pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula general (II) donde Q y Z representan conjuntamente un grupo ceto (=O), cuando los símbolos se toman conjuntamente con el significado de enlace doble, con uno de los métodos indicados en la bibliografía para dichas reacciones, tal como, por ejemplo, por reacción con cloruro de metoximetil trifenilfosfonio en presencia de una base fuerte, tal como, por ejemplo, hidruro de sodio o terc-butóxido de potasio, seguido de hidrólisis ácida del intermedio metil enoléter; por reacción con yoduro de trimetilsulfonio o yoduro de trimetilsulfoxonio en presencia de una base, tal como hidruro de sodio, metóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, seguido de tratamiento con trifluoruro eterato de boro; por reacción con yoduro de metiltrifenilfosfonio en presencia de una base, tal como hidruro de sodio, metóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, para proporcionar el derivado metileno, que con tratamiento con borano y perborato de sodio o peróxido de hidrógeno alcalino proporciona el derivado hidroximetilo, que puede oxidarse al carboxaldehído deseado con uno de los reactivos indicados en la bibliografía para dichas oxidaciones, tal como, por ejemplo, ácido yodoxibenzoico, peryodinano de Dess-Martin, cloruro de oxalilo y trietilamina, CrO_3 en piridina o en ácido sulfúrico y acetona, clorocromato de piridinio, dicromato de piridinio.

Los compuestos de fórmula general (III)-(XV) están disponibles comercialmente o pueden prepararse a partir de compuestos disponibles comercialmente por procedimientos estándar.

En todas estas transformaciones, cualquier grupo reactivo interferente puede protegerse y después desprotegerse según procedimientos bien establecidos descritos en la química orgánica (véase por ejemplo: T.W. Greene y P.G.M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis", J. Wiley and Sons, Inc., 3ª Ed., 1999) y muy conocidos para los expertos en la técnica.

Todas estas transformaciones sólo son ejemplos de procedimientos bien establecidos descritos en la química orgánica (véase por ejemplo: J. March "Advanced Organic Chemistry", J. Wiley and Sons, 4ª Ed., 1992) y muy conocidos para los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente son agentes útiles para el tratamiento de trastornos cardiovasculares, tales como fallo cardíaco e hipertensión. Además, dichos compuestos muestran afinidad e inhiben la actividad enzimática de la ATPasa de Na⁺, K⁺.

Como se muestra que los compuestos de la presente invención son capaces de antagonizar los efectos moleculares inducidos por concentraciones nanomolares de ouabaína en la ATPasa de Na-K, serán eficaces en el tratamiento de las enfermedades causadas por los efectos hipertensores de ouabaína endógena.

Según una realización preferida de la invención, las enfermedades causadas por los efectos hipertensores de la ouabaína endógena incluyen: progresión a fallo renal en enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ADPKD), hipertensión preecláptica y proteinuria y progresión a fallo renal en pacientes con polimorfismos de aducina.

En la enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ADPKD), la formación y agrandamientos de quistes se deben a la proliferación celular y a la secreción transepitelial de fluidos, que causan una función renal deteriorada progresiva y fallo renal. 1 de cada 1.000 sujetos padecen ADPKD que representa la primera causa genética de fallo renal. La ATPasa de Na-K renal es esencial para el transporte de iones y fluidos en las células ADPKD y se ha descrito su desubicación y alteración funcional en esta patología (Wilson PD et al., Am. J. Pathol. 2000; 156: 253-268). La ouabaína, el inhibidor de la ATPasa de Na-K, inhibe la secreción de fluidos en quistes de ADPKD (Grantham JJ et al., J. Clin. Invest. 1995; 95: 195-202) a concentraciones micromolares, al contrario, a concentraciones nanomolares, que son similares a las de ouabaína endógena circulante, la ouabaína estimula la proliferación de células ADPKD pero no afecta el crecimiento de células de riñón humanas normales (Nguyen AN et al., 2007; 18: 46-57). Se ha demostrado que la ouabaína estimula la proliferación de ADPKD por unión a la ATPasa de Na-K con alta afinidad y desencadena la activación de la ruta MEK-ERK (Nguyen AN et al., 2007; 18: 46-57).

La preeclampsia es un trastorno potencialmente devastador de hipertensión en el embarazo para el que todavía no existe un tratamiento eficaz. Se han indicado niveles circulantes elevados de cardenólidos y bufodienólidos en pacientes preeclápticos y en modelos de rata de la enfermedad (Lopatin DA et al., J. Hypertens. 1999; 17: 1179-1187; Graves SV et al., Am J Hypertens. 1995; 8: 5-11; Adair CD et al., Am J Nephrol. 1996; 16: 529-531). Los datos disponibles sugieren que en la preeclampsia las concentraciones plasmáticas elevadas de los inhibidores de la ATPasa de Na-K dan lugar a la vasoconstricción e hipertensión maligna (Vu HY et al., Am. J. Nephrol. 2005; 25: 520-528). Recientemente, se ha probado que Fab específico de Digoxina (Digibind) reduce la presión sanguínea e incrementa la natriuresis en pacientes preeclápticos (Pullen MA et al., JPET 2004; 310: 319-325).

La proteinuria asociada a glomerulosclerosis se debe a una alteración de la estructura poros de rendija formada por los procesos de pie de podocitos en el glomérulo. En particular, las proteínas del diafragma de la rendija tales como nefrina, ZO1, podocina, sinaptopodina y otras, además de sus funciones estructurales participan en rutas de señalización comunes reguladas por Fyn una tirosina quinasa de la familia de quinasas Src (Benzing T. J. Am. Soc. Nephrol. 2004; 15: 1382-1391). Recientemente, se ha atribuido un papel clave en la estructura de los de la rendija a la aducina beta, una proteína citoesquelética bajo el control de Fyn (Gotoh H BBRC 2006; 346: 600-605; Shima T et al., JBC 2001; 276: 42233-42240). Se ha encontrado que los polimorfismos de aducina unidos a los de ACE están asociados a función renal alterada en poblaciones europeas y chinas (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 ouabaína endógenos, son capaces de antagonizar el efecto molecular del polimorfismo de aducina en la señalización de tirosina quinasa (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).

Además, los compuestos de la invención poseen características inotrópicas positivas, como se muestra por la infusión intravenosa lenta en cobayas anestesiados según Cerri (Cerri A. et al., J. Med. Chem. 2000, 43, 2332) y tienen una baja toxicidad cuando se comparan con esteroides cardiotónicos estándar, por ejemplo, digoxina.

Las composiciones farmacéuticas contendrán al menos un compuesto de Fórmula (I) como un ingrediente activo, en una cantidad tal que produce un efecto terapéutico significativo. Las composiciones abarcadas por la presente invención son totalmente convencionales y se obtienen con métodos que son práctica común en la industria farmacéutica, tal como, por ejemplo, los ilustrados en Remington's Pharmaceutical Science Handbook, Mack Pub. N.Y.-última edición. Según la ruta de administración elegida, las composiciones estarán en forma sólida o líquida,

adecuada para administración oral, parenteral o intravenosa. Las composiciones según la presente invención contienen, junto con el ingrediente activo, al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Éstos pueden ser coadyuvantes particularmente útiles en la formulación, por ejemplo, agentes solubilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión y agentes emulsionantes.

- 5 De acuerdo con otro objeto de la presente invención, las composiciones farmacéuticas contienen al menos un compuesto de fórmula (I) como el ingrediente activo, en una cantidad tal que produce un efecto terapéutico significativo sin causar efectos secundarios cardiovasculares. Las composiciones abarcadas por la presente invención son totalmente convencionales y se obtienen usando métodos que son práctica común en la industria farmacéutica, tal como se ilustran, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Science Handbook, Mack Pub. N.Y.-
 10 última edición. Según la ruta de administración por la que se opta, las composiciones estarán en forma sólida o líquida, adecuada para administración oral, parenteral o intravenosa. Las composiciones según la presente invención contienen al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable junto con el ingrediente activo. Pueden ser agentes coadyuvantes particularmente útiles en la formulación, por ejemplo, agentes solubilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión y agentes emulsionantes.
- 15 Los ejemplos siguientes ilustran adicionalmente la invención.

Ejemplo 1

Hidrocloreto de (E) 3-(4-Piperidil)Doxiiminoandrostando-6,17-diona (I-aa)

- A una disolución de dihidrocloreto de 4-piperidiloxiamina (III-a, Prepn. 1, 100 mg) y Na₂HPO₄ 12 H₂O (380 mg) en agua (1,6 mL), se añadió una disolución de androstando-3,6,17-triona (160 mg) en THF (3,2 mL). Después de 2 horas
 20 a temperatura ambiente, se añadió NaCl (150 mg) y se agitó durante 15 min. La mezcla se extrajo con THF (2 x 2 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución salina concentrada (3 x 3 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂ CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ 9:1:0,1). A las fracciones concentradas se añadió 5M HCl en EtOAc. Después de diluir con Et₂O, el sólido se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título I-aa (140 mg, 60%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8,68 (2H, bb), 4,17 (1H, m), 3,15-2,90 (5H, m), 2,60-1,10 (23H, m), 0,79 (3H, s), 0,78 (3H, s).

Ejemplo 2

Fumarato de (E,Z) 3-(3-Azetidinil)oxiiminoandrostando-6,17-diona (I-ab)

- Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de androstando-3,6,17-triona (950 mg) y dihidrocloreto de 3-azetidiloxiamina (III-b, Prepn. 2, 500 mg), se obtuvo el compuesto del título I-ab (1,21 g, 80%)
 30 como un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 6,50 (2H, s), 4,87 (1H, m), 4,10-2,90 (5H, m), 2,50-1,20 (19H, m), 0,79 (6H, s).

Ejemplo 3

Hidrocloreto de (E) 3-[3-(RS)-Pirrolidinil]oxiiminoandrostando-6,17-diona (I-ac)

- Una disolución de dihidrocloreto de 3-(RS)-pirrolidiniloxiamina (III-c, Prepn. 3, 227 mg) y androstando-3,6,17-triona (495 mg) en THF:agua (2/1, 27 mL) se agitó durante 30 min. Se añadió NaCl y se agitó hasta que las dos fases se separaron. Después de extraer la capa acuosa con THF, las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución salina concentrada, se secaron y se evaporaron. El crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂ CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ 9:1:0,1). A las fracciones concentradas se añadió 5M HCl en EtOAc. Después de diluir con Et₂O,
 40 el sólido se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título I-ac (464 mg, 60%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9,59 (1H, bb), 9,41 (1H, bb), 4,74 (1H, m), 3,80-2,90 (5H, m), 2,60-1,20 (21H, m), 0,78 (6H, s).

Ejemplo 4

Hidrocloreto de (E,Z) 3-[3-(S)-Pirrolidinil]oxiiminoandrostando-6,17-diona (I-ad)

- Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de androstando-3,6,17-triona (605 mg) y dihidrocloreto de 3-(S)-pirrolidiniloxiamina (III-d, Prepn. 4, 350 mg), se obtuvo el compuesto del título I-ad como un sólido blanco a partir del crudo después de evaporación del THF, lavado del residuo con EtOAc y filtración (653 mg, 78%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9,23 (2H, bb), 4,74 (1H, m), 3,30-2,90 (5H, m), 2,60-1,20 (21H, m), 0,79 (3H, s), 0,78 (3H, s).

Ejemplo 5

- 50 Hidrocloreto de (E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiiminoandrostando-6,17-diona (I-ae)

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de androstando-3,6,17-triona (1,00 g) y dihidrocloreto de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5, 0,58 g), se obtuvo el compuesto del título I-ae como un

sólido blanco a partir del crudo después de evaporación del THF, lavado del residuo con EtOAc y filtración (1,00 g, 72%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9,20 (2H, bb), 4,74 (1H, m), 3,35-2,90 (5H, m), 2,60-1,20 (21H, m), 0,79 (6H, s).

Ejemplo 6

5 Hidrocloruro de (E) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiiminoandrostano-6,17-diona (I-af)

Se suspendió hidrocloruro de (E,Z) 3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiiminoandrostano-6,17-diona (I-ae, Ejemplo 5, 650 mg) en EtOAc (150 mL) y se agitó durante 3 h. Después de filtrar, el procedimiento se repitió en el sólido para proporcionar el compuesto del título I-af (300 mg, 46%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9,20 (2H, bb), 4,74 (1H, m), 3,30-2,90 (5H, m), 2,60-1,20 (21H, m), 0,79 (3H, s), 0,78 (3H, s).

10 Ejemplo 7 Hidrocloruro de (Z) 3-[3'-(R)-Pirrolidinil]oxiiminoandrostano-6,17-diona (I-as)

El licor madre de la primera filtración indicada en el Ejemplo 6, se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en EtOH, se filtró en carbón y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título I-ag (250 mg, 38%) como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9,22 (2H, bb), 4,75 (1H, m), 3,30-3,15 (6H, m), 3,10 (1H, m), 2,95 (1H, m), 2,50-1,00 (18H, m), 0,76 (3H, s), 0,75 (3H, s).

15 Ejemplo 8

Hidrocloruro de (E,Z) 3-[2-(R)-Pirrolidinil]metoxiiminoandrostano-6,17-diona (I-ah)

20 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de androstano-3,6,17-triona (100 mg) y dihidrocloruro de 2-[(R)-pirrolidinil]metoxiamina (III-f, Prepn. 6, 150 mg), se obtuvo el compuesto del título I-ah (130 mg, 57%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9,39 (1H, bb), 8,80 (1H, bb), 4,10 (2H, m), 3,70 (1H, m), 3,30-2,90 (3H, m), 2,60-1,20 (23H, m), 0,79 (6H, s).

Ejemplo 9

Hidrocloruro de (E,Z) 3-[2-(S)-Pirrolidinil]metoxiiminoandrostano-6,17-diona (I-ai)

25 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de androstano-3,6,17-triona (208 mg) y dihidrocloruro de 2-[(S)-pirrolidinil]metoxiamina (III-g, Prepn. 7, 130 mg), se obtuvo el compuesto del título I-ai (172 mg, 55%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9,56 (1H, bb), 8,75 (1H, bb), 4,11 (2H, m), 3,68 (1H, m), 3,30-2,90 (3H, m), 2,60-1,20 (23H, m), 0,79 (6H, s).

Ejemplo 10

Hidrocloruro de (E) 3-[3'-(R,S)-Piperidinil]oxiiminoandrostano-6,17-diona (I-aj)

30 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de androstano-3,6,17-triona (100 mg) y dihidrocloruro de 3-(R,S)-piperidiniloxiamina (III-h, Prepn. 8, 50 mg), se obtuvo el compuesto del título I-aj (110 mg, 76%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8,68 (2H, bb), 4,21 (1H, m), 3,30-2,90 (5H, m), 2,60-1,20 (23H, m), 0,79 (6H, s).

Ejemplo 11

35 Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3'-(S)-(1-Metil)pirrolidinil]oxiiminoandrostano-6,17-diona (I-ak)

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de androstano-3,6,17-triona (100 mg) y dihidrocloruro de 3-(S)-(1-metil)pirrolidiniloxiamina (III-i, Prepn. 9, 62 mg), se obtuvo el compuesto del título I-ak (65 mg, 45%) como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4,70-4,60 (bb, 1H), 3,30-2,90 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,50-1,20 (m, 25H), 0,79 (s, 3H), 0,77 (s, 3H).

40 Ejemplo 12

(E) 3-[3'-(R)-(1-Metil)pirrolidinil]oxiiminoandrostano-6,17-diona (I-al)

45 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de androstano-3,6,17-triona (300 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-(1-metil)pirrolidiniloxiamina (III-j, Prepn. 10, 190 mg), se obtuvo el compuesto del título I-al (384 mg, 85%) como un polvo amarillo claro. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4,57 (1H, m), 2,90 (1H, dd), 2,60-1,00 (25H, m), 2,19 (3H, s), 0,78 (3H, s), 0,76 (3H, s).

Ejemplo 13

Hemifumarato de (E,Z) 3-(3-(R)-Pirrolidinil)oxiimino-5α-hidroxiandrostano-17-ona (I-am)

Preparado con un rendimiento del 65% como se ha descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de 5 α -hidroxiandrostando-3,17-triona (II-aa, Prepn. 11) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5). El producto crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CHCl₃/MeOH/26% NH₄OH 90/10/0,1). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de la adición de una mezcla 1/1 de EtOAc/Et₂O, el precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título I-am. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9,00 (3H, bb), 6,38 (2H, s), 5,01 (1H, s), 4,75 (0,5H, s), 4,68 (0,5H, s), 3,45-1,00 (27H, m), 0,97 (1,5H, s), 0,94 (1,5H, s), 0,76 (1,5H, s), 0,75 (1,5H, s).

Ejemplo 14

Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-6 α -hidroxiandrostando-17-ona (I-an)

- 10 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de 6 α -hidroxiandrostando-3,17-diona (278 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5, 160 mg), se obtuvo el compuesto del título I-an como un sólido blanco a partir del crudo después de evaporación del THF, lavado del residuo con EtOAc que contenía 10% EtOH y filtración (270 mg, 70%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9,15 (2H, bb), 4,73 (1H, m), 4,52 (1H, d), 3,50-2,90 (6H, m), 2,60-0,60 (21H, m), 0,87 (1,5H, s), 0,85 (1,5H, s), 0,77 (3H, s).

15 Ejemplo 15

Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3-(S)-Pirrolidinil]oxiimino-6 α -hidroxiandrostando-17-ona (I-ao)

- 20 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de 6 α -hidroxiandrostando-3,17-diona (209 mg) y dihidrocloruro de 3-(S)-pirrolidiniloxiamina (III-d, Prepn. 4, 120 mg), se obtuvo el compuesto del título I-ao como un sólido blanco a partir del crudo después de evaporación del THF, lavado del residuo con EtOAc/5% EtOH y filtración (204 mg, 70%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9,13 (2H, bb), 4,72 (1H, m), 4,54 (1H, d), 3,50-2,90 (6H, m), 2,60-0,60 (21H, m), 0,86 (1,5H, s), 0,85 (1,5H, s), 0,77 (3H, s).

Ejemplo 16

Hidrocloruro de nitrato de (E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-17-oxoandrostando-6 α -ilo (I-ap)

- 25 Preparado con un rendimiento del 41% como se ha descrito en el Ejemplo 1 empezando a partir de nitrato de 3,17-dioxoandrostando-6 α -ilo (II-ab, Prepn. 12) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8,96 (2H, bb), 4,99 (1H, m), 4,74 (1H, m), 3,40-2,90 (5H, m), 2,45-0,74 (21H, m), 0,99 (1,5H, s), 0,98 (1,5H, s), 0,80 (3H, s).

Ejemplo 17

Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-6-metilenandrostando-17-ona (I-ag)

- 30 Preparado con un rendimiento del 75% como se ha descrito en el Ejemplo 1 empezando a partir de 6-metilenandrostando-3,17-diona (II-ac, Prepn. 13) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9,01 (2H, bb), 4,83 (0,5H, m), 4,81 (0,5H, bs), 4,74 (1H, m), 4,50 (1H, m), 4,09 (2H, m), 3,50-0,88 (26H, m), 0,77 (3H, s), 0,76 (3H, s).

Ejemplo 18

- 35 Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-6 α -hidroximetilandrostando-17-ona (I-ar)

- 40 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de 6 α -hidroximetilandrostando-3,17-diona (II-ad, Prepn. 14, 260 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5, 149 mg), se obtuvo el compuesto del título I-ar como un sólido blanco a partir del crudo después de lavar con EtOAc y Et₂O y filtración (190 mg, 57%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9,23 (2H, bb), 4,72 (1H, m), 4,37 (1H, t), 3,40-2,90 (7H, m), 2,50-0,60 (22H, m).

Ejemplo 19

Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-6 α -metoximetilandrostando-17-ona (I-as)

- 45 Preparado con un rendimiento del 60% como se ha descrito en el Ejemplo 1 empezando a partir de 6 α -metoximetilandrostando-3,17-diona (II-ae, Prepn. 15) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5). El crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ 9:1:0,1). Se añadió ácido fumárico a las fracciones concentradas para proporcionar el compuesto del título I-as (0,43 g, 60%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9,00 (3H, bb), 6,40 (2H, s), 4,71 (1H, m), 3,34-2,90 (7H, m), 3,22 (1,5H, s), 3,21 (1,5H, s), 2,44-0,59 (22H, m), 0,88 (3H, s), 0,78 (3H, s).

Ejemplo 20

Hidrocloruro de (Z,E) 3-(3-(R)-Pirrolidiniloxiimino)-6 α -carbamoilandrostando-17-ona (I-at)

5 Usando las mismas condiciones de reacción descritas en el Ejemplo 3 y empezando a partir de 6 α -carbamoilandrostando-3,17-diona (II-af, Prepn. 16, 500 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5, 262 mg). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró para proporcionar un sólido que se lavó con EtOAc hirviendo. El sólido se filtró para proporcionar, después de secar, el compuesto del título I-at (440 mg, 65%) como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 7,57 (2H, bb), 7,38 (0,5H, bb), 7,31 (0,5H, bb), 6,92 (0,5H, bb), 6,78 (0,5H, bb), 4,62 (1H, m), 2,98 (5H, m), 2,45-0,63 (22H, m), 0,89 (3H, s), 0,78 (3H, s).

Ejemplo 21

10 Hidrocloruro de (Z,E) 3-(3-(R)-Pirrolidiniloxiimino)-6 α -metoxicarbonilandrostando-17-ona (I-au)

15 Usando las mismas condiciones de reacción descritas en el Ejemplo 3 y empezando a partir de 6 α -metoxicarbonilandrostando-3,17-diona (II-ag, Prepn. 17, 325 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5, 167 mg). Después de 1 h, la mezcla de reacción se extrajo con THF. La capa orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El sólido resultante se lavó con Et₂O y se centrifugó para proporcionar, después de secar, el compuesto del título I-au (326 mg, 74%) como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8,88 (2H, bb), 4,72 (1H, m), 3,61 (1,5H, s), 3,60 (1,5H, s), 3,37-3,05 (4H, m), 2,99 (0,5H, m), 2,74 (0,5H, m), 2,46-0,70 (22H, m), 0,91 (1,5H, s), 0,90 (1,5H, s), 0,78 (3H, s).

Ejemplo 22

Hidrocloruro de (E,Z) 3-f3-(R)-Pirrolidiniloxiimino)-6(E) -hidroxiiminoandrostando-17-ona (I-av)

20 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de 6(E)-hidroxiiminoandrostando-3,17-diona (II-ah, Prepn. 18, 380 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5, 250 mg), se obtuvo el compuesto del título I-av como un sólido blanco después de filtrar de THF (404 mg, 77%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 10,56 (0,5H, s), 10,52 (0,5H, s), 9,25 (2H, bb), 4,74 (1H, m), 3,40-3,00 (6H, m), 2,50-1,00 (20H, m), 0,78 (6H, s).

25

Ejemplo 23

Fumarato de (E) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-6 α -metilandrostando-17-ona (I-aw)

30 Preparado con un rendimiento del 84% como se ha descrito en el Ejemplo 1 empezando a partir de 6 α -metilandrostando-3,17-diona (II-ai, Prepn. 19) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5). El producto crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CHCl₃/MeOH/26% NH₄OH 90/10/1). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de la adición de una mezcla 1/1 de EtOAc/Et₂O, el precipitado se trituró con Et₂O para proporcionar el compuesto del título I-aw. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8,50 (3H, bb), 6,41 (2H, m), 4,70 (1H, m), 3,30-2,90 (5H, m), 2,45-0,60 (22H, m), 0,88 (3H, s), 0,81 (3H, s), 0,77 (3H, s).

35 Ejemplo 24

Hidrocloruro de (Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-6 α -metilandrostando-17-ona (I-ax)

40 Preparado con un rendimiento del 70% como se ha descrito en el Ejemplo 1 empezando a partir de 6 α -metilandrostando-3,17-diona (II-ai, Prepn. 19) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5). El producto crudo se disolvió en H₂O y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título I-ax. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9,03 (2H, bb), 4,73 (1H, m), 3,30-3,02 (5H, m), 2,45-0,56 (22H, m), 0,87 (3H, m), 0,84 (3H, s), 0,78 (3H, s).

Ejemplo 25

Hidrocloruro de (E,Z) 3-f3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-6 α -formamidoandrostando-17-ona (I-ay)

45 Preparado con un rendimiento del 70% como se ha descrito en el Ejemplo 1 empezando a partir de 6 α -formamidoandrostando-3,17-diona (II-aj, Prepn. 20) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5). El producto crudo se disolvió en H₂O y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título I-ay. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9,38 (3H, bb), 8,42-7,50 (2H, m), 4,76 (0,5H, m), 4,71 (0,5H, m), 3,72 (1H, m), 3,29-2,93 (5H, m), 2,44-0,61 (21H, m), 0,93 (1,5H, s), 0,92 (1,5H, s), 0,78 (3H, s).

Ejemplo 26

Hidrocloreto de (E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-6-difluorometilenandrostano-17-ona (I-az)

Preparado con un rendimiento del 71% como se ha descrito en el Ejemplo 1 empezando a partir de 6-difluorometilenandrostano-3,17-diona (II-ak, Prepn. 21) y dihidrocloreto de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5). El producto crudo se trituró con EtOAc. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9,10 (2H, bb), 4,70 (1H, m), 3,20-2,90 (5H, m), 2,45-0,80 (21H, m), 0,89 (3H, s), 0,78 (3H, s).

Ejemplo 27

Hidrocloreto de (Z,E) 3-(3-(R)-Pirrolidiniloxiimino)-6-(espirociclopropano)androstano-17-ona (I-ba)

Preparado con un rendimiento del 91% como se ha descrito en el Ejemplo 1 empezando a partir de 6-(espirociclopropano)androstano-3,17-diona (II-al, Prepn. 22) y dihidrocloreto de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título I-ba. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9,02 (2H, bb), 4,72 (1H, m), 3,30-3,04 (4H, m), 2,98 (0,5H, m), 2,63 (0,5H, m), 2,43-0,71 (21H, m), 0,96 (1,5H, s), 0,95 (1,5H, s), 0,79 (3H, s), 0,52 (1H, m), 0,43 (1H, m), 0,25 (1H, m), 0,10 (1H, m).

Ejemplo 28

Hidrocloreto de (E,Z) 3-[3'-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-6α-etinilandrostano-17-ona (I-bb)

Seguendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de 6α-etinilandrostano-3,17-diona (II-am, Prepn. 23, 80 mg) y dihidrocloreto de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5, 46 mg), se obtuvo el compuesto del título I-bb (128 mg, 90%) como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8,98 (2H, bb), 4,75 (1H, m), 3,20-2,90 (6H, m), 2,49-0,85 (22H, m), 0,88 (1,5H, s), 0,87 (1,5H, s), 0,79 (3H, s)

Ejemplo 29

Hidrocloreto de (E,Z) 3-[3'-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-6α-(2-hidroxietil)androstano-17-ona (I-be)

Seguendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de 6α-(2-hidroxietil)androstano-3,17-diona (II-an, Prepn. 24, 310 mg) y dihidrocloreto de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5, 163 mg), se obtuvo el compuesto del título I-bc (350 mg, 78%) como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8,95 (2H, bb), 4,74 (1H, bs), 4,30 (1H, t), 3,59-3,20 (8H, m), 3,15 (0,5H, m), 3,00 (0,5H, m), 2,45-0,60 (22H, m), 0,89 (1,5H, s), 0,88 (1,5H, s), 0,76 (3H, s)

Ejemplo 30

Hidrocloreto de (E,Z) 3-(3'-(R)-Pirrolidiniloxiimino)-6-(E)-metoxiiminoandrostano-17-ona (I-bd)

Seguendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de 6-(E)-metoxiiminoandrostano-3,17-diona (II-ao, Prepn. 25, 390 mg) y dihidrocloreto de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5, 206 mg), se obtuvo el compuesto del título I-bd (363 mg, 70%) como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9,05 (bb, 2H), 4,65-4,55 (bs, 1H), 3,77 (s, 1,5H), 3,75 (s, 1,5H), 3,30-3,00 (s, 7H), 2,47-1,00 (m, 20H), 0,81 (s, 3H), 0,76 (s, 3H)

Ejemplo 31

Fumarato de (E,Z) 3-[3'-(S)-Pirrolidinil]oxiimino-6-(E)-metoxiiminoandrostano-17-ona (I-be)

Preparado con un rendimiento del 50% siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 empezando a partir de 6-(E)-metoxiiminoandrostano-3,17-diona (II-ao, Prepn. 25, 400 mg) y dihidrocloreto de 3-(S)-pirrolidiniloxiamina (III-d, Prepn. 4, 210 mg). El producto crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CHCl₃/MeOH/26% NH₄OH 90/10/0,1). A las fracciones concentradas se añadió la cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de la adición de una mezcla 1/1 de EtOAc/Et₂O, el precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título I-be como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 6,41 (s, 2H), 4,82-4,75 (m, 1H), 3,75 (s, 1,5H), 3,74 (s, 1,5H), 3,30-2,90 (m, 7H), 2,40-1,00 (m, 19H), 0,76 (s, 3H), 0,75 (s, 3H).

Ejemplo 32

Hidrocloreto de (E,Z) 3-[3'-(S)-1-Metil]pirrolidinil]oxiimino-6-(E)-metoxiimino-androstano-17-ona (I-bf)

Seguendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de 6-(E)-metoxiiminoandrostano-3,17-diona (II-ao, Prepn. 25, 386 mg) y dihidrocloreto de 3-(S)-(1-metil)pirrolidiniloxiamina (III-i, Prepn. 9, 220 mg), se obtuvo el compuesto del título I-bf (220 mg, 41%), después de liofilizar, como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz,

DMSO- d_6 , ppm de TMS): δ 4,80-4,60 (m, 1H), 4,76 (s, 1,5H), 4,75 (s, 1,5H), 3,25-3,15 (dd, 0,5H), 3,10-0,95 (dd, 0,5H), 2,75 (bs, 3H), 2,40-1,00 (m, 25H), 0,77 (s, 3H), 0,75 (s, 3H).

Ejemplo 33

Hidrocloreto de (E,Z) 3-[3'-(R)-1-Metil]pirrolidinil]oxiimino-(E)-6-metoxiimino-androstano-17-ona (I-bg)

- 5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de 6-(E)-metoxiiminoandrostano-3,17-diona (II-ao, Prepn. 25, 365 mg) y dihidrocloreto de 3-(R)-1-metil-pirrolidiniloxiamina (III-j, Prepn. 10, 208 mg), se obtuvo el compuesto del título I-bg (340 mg, 67%) como un polvo blanco. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm de TMS): δ 10,12 (bb, 1H), 4,80-4,60 (m, 1H), 3,76 (s, 1,5H), 3,75 (s, 1,5H), 3,25-3,15 (dd, 0,5H), 3,10-2,95 (dd, 0,5H), 2,75 (s, 3H), 2,45-1,00 (m, 25H), 0,77 (s, 3H), 0,76 (s, 3H).

10 Ejemplo 34

Hidrocloreto de (E,Z) 3-[3'-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-metilenandrostano-17-ona (I-bh)

- 15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de 5 α -hidroxi-6-metilenandrostano-3,17-diona (II-ap, Prepn. 26, 500 mg) y dihidrocloreto de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5, 280 mg), se obtuvo el compuesto del título I-bh (550 mg, 80%) como un polvo blanco. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm de TMS): δ 9,38 (2H, bb), 4,82 (1H, bs), 4,75 (1H, bs), 4,68 (1H, bs), 3,40-3,10 (6H, m), 3,15 (0,5H, m), 3,00 (0,5H, m), 2,70-1,00 (18H, m), 0,82 (3H, s), 0,75 (3H, s).

Ejemplo 35

- 20 Fumarato de (Z) 3-[3'-(S)-Pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-metilenandrostano-17-ona (I-bi)

El compuesto del título I-bi se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 empezando a partir de 5 α -hidroxi-6-metilen-androstano-3,17-diona (II-ap, Prepn. 26, 125 mg) y dihidrocloreto de 3-(S)-pirrolidiniloxiamina (III-d, Prepn. 4, 55 mg). El producto crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CHCl₃/MeOH/26% NH₄OH 90/10/0,1). A las fracciones concentradas menos polares se añadió la cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH.

- 25 Después de la adición de una mezcla 1/1 de EtOAc/Et₂O, el precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título I-bi (64 mg, 40%) como un polvo blanco. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm de TMS): δ 6,41 (s, 2H), 4,80 (1H, bs), 4,70 (2H, m), 4,63 (1H, bs), 3,35-3,20 (6H, m), 3,15 (1H, m), 2,40-1,00 (18H, m), 0,84 (3H, s), 0,75 (3H, s).

Ejemplo 36

Fumarato de (E) 3-[3'-(S)-Pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-metilenandrostano-17-ona (I-bj)

- 30 Aislado a partir de las fracciones concentradas más polares después de la cromatografía flash descrita en el Ejemplo 35. Se añadió la cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de la adición de una mezcla 1/1 de EtOAc/Et₂O, el precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título I-bj (60 mg, 37%) como un polvo blanco. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm de TMS): δ 6,41 (s, 2H), 4,78 (1H, bs), 4,70 (2H, m), 4,60 (1H, bs), 3,35-3,15 (6H, m), 3,02 (1H, m), 2,70-1,00 (18H, m), 0,82 (3H, s), 0,75 (3H, s).

35 Ejemplo 37

Fumarato de (E,Z) 3-[3'-(S)-Pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-metilenandrostano-17-ona (I-bk)

Aislado a partir de las fracciones no separadas de la cromatografía flash descrita en el Ejemplo 35. A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de la adición de una mezcla 1/1 de EtOAc/Et₂O, el precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título I-bk, después de liofilizar, como un polvo blanco. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm de TMS): δ 6,61 (s, 2H), 4,87 (0,5H, bs), 4,84 (0,5H, bs), 4,75 (2H, m), 4,69 (0,5H, bs), 4,67 (0,5H, bs), 3,40-3,10 (6H, m), 3,15 (0,5H, m), 3,00 (0,5H, m), 2,70-1,00 (18H, m), 0,84 (1,5H, s), 0,82 (1,5H, s), 0,75 (3H, s).

- 40

Ejemplo 38

Fumarato de (Z) 3-[3'-(R)-(1-Metil)pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-metilen-androstano-17-ona (I-bl)

- 45 El compuesto del título I-bl se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 empezando a partir de 5 α -hidroxi-6-metilen-androstano-3,17-diona (II-ap, Prepn. 26, 70 mg) y dihidrocloreto de 3-(R)-(1-metil)pirrolidiniloxiamina (III-j, Prepn. 10, 42 mg). El producto crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CHCl₃/MeOH/26% NH₄OH 90/10/0,1). A las fracciones concentradas menos polares se añadió la cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de la adición de una mezcla 1/1 de EtOAc/Et₂O, el

precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título I-bl (40 mg, 34%) como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 6,45 (s, 2H), 4,82 (1H, bs), 4,68 (2H, bs), 4,58 (1H, m), 3,30-3,20 (6H, m), 3,15-3,08 (1H, bs), 2,80-1,10 (18H, m), 2,26 (3H, s), 0,82 (3H, s), 0,76 (3H, s).

Ejemplo 39

5 Fumarato de (E) 3-[3'-(R)-(1-Metil)pirrolidinil]oxiimino-5α-hidroxi-6-metilen-androstano-17-ona (I-bm)

Aislado a partir de las fracciones concentradas más polares después de la cromatografía flash descrita en el Ejemplo 38. Se añadió la cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de la adición de una mezcla 1/1 de EtOAc/Et₂O, el precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título I-bm (64 mg, 55%) como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 6,45 (s, 2H), 4,81 (1H, bs), 4,65 (1H, bs), 4,60 (2H, m), 3,30-3,20 (6H, m), 2,98-2,88 (1H, m), 2,80-1,10 (18H, m), 2,24 (3H, s), 0,83 (3H, s), 0,76 (3H, s).

Ejemplo 40

Fumarato de (Z) 3-13'-(S)-(1-Metil)pirrolidinil]oxiimino-5α-hidroxi-6-metilen-androstano-17-ona (I-bn)

El compuesto del título I-bn se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 empezando a partir de 5α-hidroxi-6-metilen-androstano-3,17-diona (II-ap, Prepn. 26, 100 mg) y dihidrocloruro de 3-(S)-1-Metilpirrolidiniloxiamina (III-i, Prepn. 9, 60 mg). El producto crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CHCl₃/MeOH/26% NH₄OH 90/10/0,1). A las fracciones concentradas menos polares se añadió la cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de la adición de una mezcla 1/1 de EtOAc/Et₂O, el precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título I-bn (67 mg, 40%) como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 6,52 (2H,s), 4,81 (1H, bs), 4,66 (1H, bs), 4,59 (2H, m), 3,40-3,20 (6H, m), 3,10-2,98 (1H, m), 2,80-1,10 (18H, m), 2,31 (3H, s), 0,81 (3H, s), 0,75 (3H, s).

Ejemplo 41

Fumarato de (E) 3-[3'-(S)-(1-Metil)pirrolidinil]oxiimino)-5α-hidroxi-6-metilen-androstano-17-ona (I-bo)

Aislado a partir de las fracciones concentradas más polares después de la cromatografía flash descrita en el Ejemplo 40. Se añadió la cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de la adición de una mezcla 1/1 de EtOAc/Et₂O, el precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título I-bo (70 mg, 41%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 6,51 (2H,s), 4,82 (1H, bs), 4,67 (1H, bs), 4,61 (2H, m), 3,40-3,20 (6H, m), 3,05-3,00 (1H, bs), 2,90-1,10 (18H, m), 2,32 (3H, s), 0,79 (3H, s), 0,74 (3H, s).

Ejemplo 42

Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-5α-hidroxi-6-(E)-hidroxiimino-androstano-17-ona (I-bp)

Preparado con un rendimiento del 77% como se ha descrito en el Ejemplo 1 empezando a partir de 5α-hidroxiiminoandrostano-3,17-diona (II-aq, Prepn. 27) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título I-bp. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 10,67 (0,5H, s), 10,64 (0,5H, s), 9,01 (2H, bb), 5,08 (0,5H, s), 4,95 (0,5H, s), 4,73 (1H, m), 3,51-2,90 (6H, m), 2,62-1,10 (19H, m), 0,82 (3H, s), 0,76 (3H, s).

Ejemplo 43

Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3-(S)-Pirrolidinil]oxiimino-5α-hidroxi-6-(E)-hidroxiimino-androstano-17-ona (I-bg)

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de 5α-Hidroxi-6-(E)-hidroxiiminoandrostano-3,17-diona (II-aq, Prepn. 27, 100 mg) y dihidrocloruro de 3-(S)-pirrolidiniloxiamina (III-d, Prepn. 4, 50 mg) se obtuvo el compuesto del título I-bq (90 mg, 68%), después de liofilizar el hidrocloruro precipitado, como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 10,72 (0,5H, bs), 10,63 (0,5H, bs), 9,02 (2H, bb), 4,85 (1H, bs), 4,73 (1H, bs), 3,35-3,10 (6H, m), 3,15 (1H, m), 2,99 (1H, m), 2,70-1,00 (17H, m), 0,84 (1,5H, s), 0,83 (1,5H, s), 0,78 (3H, s).

Ejemplo 44

45 Hemifumarato de (Z) 3-[3'-(S)-(1-Metil)-pirrolidinil]oxiimino-5α-hidroxi-6-(E)-hidroxi-iminoandrostano-17-ona (I-br)

El compuesto del título I-cf se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de 5α-Hidroxi-6-(E)-hidroxiimino-androstano-3,17-diona (II-aq, Prepn. 27, 100 mg) y dihidrocloruro de 3-(S)-(1-metil)pirrolidiniloxiamina (III-i, Prepn. 9, 55 mg). El producto crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CHCl₃/MeOH/26% NH₄OH 90/10/1). A las fracciones concentradas menos polares se añadió la cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH, seguido de una mezcla 1/1 de EtOAc/Et₂O. El precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título I-br (70 mg, 48%), después de liofilizar, como un polvo blanco. ¹H-RMN (300

MHz, DMSO- d_6 , ppm de TMS): δ 10,62 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 3,20-1,00 (m, 25H), 2,22 (s, 3H), 0,80 (s, 3H), 0,78 (s, 3H).

Ejemplo 45

Fumarato de (E) 3-[3'-(S)-(1-Metil)pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-(E)-hidroxi-iminoandrostano-17-ona (I-bs)

- 5 Aislado a partir de las fracciones concentradas más polares después de la cromatografía flash descrita en el Ejemplo 44. Se añadió la cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH, seguido de una mezcla 1/1 de EtOAc/Et₂O. El precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título I-bs (50 mg, 32%), como un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm de TMS): δ 10,62 (s, 1H), 6,48 (s, 2H), 5,00 (s, 1H), 4,63-4,48 (m, 1H), 3,20-1,00 (m, 25H), 2,22 (s, 3H), 0,82 (s, 3H), 0,73 (s, 3H).

10 Ejemplo 46

Fumarato de (Z) 3-[3'-(R)-(1-Metil)pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-(E)-hidroxi-iminoandrostano-17-ona (I-bt)

- 15 El compuesto del título I-bt se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de 5 α -Hidroxi-6-(E)-hidroxiiminoandrostano-3,17-diona (II-aq, Prepn. 27, 100 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-(1-Metil)pirrolidiniloxiamina (III-j, Prepn. 10, 55 mg). El producto crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CHCl₃/MeOH/26% NH₄OH 90/10/1). A las fracciones concentradas menos polares se añadió la cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH, seguido de una mezcla 1/1 de EtOAc/Et₂O. El precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título I-bt (32 mg, 20%), después de liofilizar, como un polvo blanco amorfo. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm de TMS): δ 10,58 (s, 1H), 6,52 (s, 2H), 5,20-5,10 (m, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 3,20-1,00 (m, 25H), 2,32 (s, 3H), 0,82 (s, 3H), 0,75 (s, 3H).

20 Ejemplo 47

Fumarato de (E) 3-[3'-(R)-(1-Metil)pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-(E)-hidroxi-iminoandrostano-17-ona (I-bu)

- 25 Aislado a partir de las fracciones concentradas más polares después de la cromatografía flash descrita en el Ejemplo 46. Se añadió la cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH, seguido de una mezcla 1/1 de EtOAc/Et₂O. El precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título I-bu (70 mg, 44%), como un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm de TMS): δ 10,63 (s, 1H), 6,51 (s, 2H), 5,10 (bs, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 3,20-1,00 (m, 25H), 2,32 (s, 3H), 0,82 (s, 3H), 0,78 (s, 3H).

Ejemplo 48

Fumarato de (E,Z) 3-(3'-(S)-Pirrolidiniloxiimino)-5 α -hidroxi-6-(E)-metoxiimino-androstano-17-ona (I-bv)

- 30 El compuesto del título I-bv se obtuvo con un rendimiento del 40% siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de 5 α -hidroxi-6-(E)-metoxiiminoandrostano-3,17-diona (II-ar, Prepn. 28, 73 mg) y dihidrocloruro de 3-(S)-pirrolidiniloxiamina (III-d, Prepn. 4, 37 mg). El producto crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CHCl₃/MeOH/26% NH₄OH 90/10/0,1). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de la adición de una mezcla 1/1 de EtOAc/Et₂O, el precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título I-bv como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm de TMS): δ 6,41 (s, 2H), 5,35 (bs, 0,5H), 5,21 (bs, 0,5H), 4,70 (bs, 1H), 3,73 (s, 1,5H), 3,71 (s, 1,5H), 3,30-2,90 (m, 7H), 2,41-1,00 (m, 18H), 0,81 (s, 3H), 0,71 (s, 3H).

Ejemplo 49

Fumarato de (E,Z) 3-[3'-(R)-Pirrolidinil]oxiimino)-5 α -hidroxi-6-(E)-metoxiimino-androstano-17-ona (I-bw)

- 40 Preparado con un rendimiento del 40% siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 empezando a partir de 5 α -hidroxi-6-(E)-metoxiiminoandrostano-3,17-diona (II-ar, Prepn. 28, 420 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5, 210 mg). El producto crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CHCl₃/MeOH/26% NH₄OH 90/10/0,1). A las fracciones concentradas se añadió la cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de la adición de una mezcla 1/1 de EtOAc/Et₂O, el precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título I-bw, después de liofilizar, como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm de TMS): δ 6,41 (s, 2H), 5,30-5,20 (bs, 1H), 4,76-4,65 (m, 1H), 4,75 (s, 1,5H), 4,65 (s, 1,5H), 3,20-2,90 (m, 7H), 2,42-1,00 (m, 18H), 0,82 (s, 3H), 0,73 (s, 3H).

Ejemplo 50

Fumarato de (Z) 3-[3'-(S)-(1-Metil)pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-(E)-metoxi-iminoandrostano-17-ona (I-bx)

- 50 El compuesto del título I-bx se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 empezando a partir de 5 α -hidroxi-6-(E)-metoxiiminoandrostano-3,17-diona (II-ar, Prepn. 28, 100 mg) y dihidrocloruro de 3-(S)-(1-metil)pirrolidiniloxiamina (III-i, Prepn. 9, 55 mg). El producto crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂,

CHCl₃/MeOH/26% NH₄OH 90/10/0,1). A las fracciones concentradas menos polares se añadió la cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de la adición de una mezcla 1/1 de EtOAc/Et₂O, el precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título I-bx (49 mg, 30%) como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 6,41 (2H, s), 5,24 (1H, bb), 4,67 (1H, m), 3,72 (3H, s), 3,15-2,75 (6H, m), 2,43 (3H, s), 2,65-1,00 (19H, m), 0,83 (3H, s), 0,75 (3H, s).

Ejemplo 51

Fumarato de (E) 3-[3'-(S)-(1-Metil)pirrolidinil]oxiimino-5α-hidroxi-6-(E)-metoxi-iminoandrostando-17-ona (I-by)

Aislado a partir de las fracciones concentradas más polares después de la cromatografía flash descrita en el Ejemplo 50. Se añadió la cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de la adición de una mezcla 1/1 de EtOAc/Et₂O, el precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título I-by (50 mg, 30%), como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 6,41 (s, 2H), 5,20 (1H, bb), 4,58 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,15-2,75 (6H, m), 2,33 (3H, s), 2,60-1,10 (19H, m), 0,83 (3H, s), 0,75 (3H, s).

Ejemplo 52

Fumarato de (Z) 3-[3'-(R)-(1-Metil)pirrolidinil]oxiimino-5α-hidroxi-6-(E)-metoxi-iminoandrostando-17-ona (I-bz)

El compuesto del título I-bz se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 empezando a partir de 5α-hidroxi-6-(E)-metoxiimino-androstando-3,17-diona (II-ar, Prepn. 28, 70 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-(1-metil)pirrolidiniloxiamina (III-j, Prepn. 10, 37 mg). El producto crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CHCl₃/MeOH/26% NH₄OH 90/10/0,1). A las fracciones concentradas menos polares se añadió la cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de la adición de una mezcla 1/1 de EtOAc/Et₂O, el precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título I-bz (40 mg, 36%) como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 6,52 (s, 2H), 5,18 (1H, s), 4,58 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,30-3,20 (6H, m), 3,15-3,02 (1H, m), 2,80-1,10 (18H, m), 2,24 (3H, s), 0,82 (3H, s), 0,76 (3H, s).

Ejemplo 53

Fumarato de (E) 3-[3'-(R)-(1-Metil)pirrolidinil]oxiimino-5α-hidroxi-6-(E)-metoxi-iminoandrostando-17-ona (I-ca)

Aislado a partir de las fracciones concentradas más polares después de la cromatografía flash descrita en el Ejemplo 52. Se añadió la cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de la adición de una mezcla 1/1 de EtOAc/Et₂O, el precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título I-ca (56 mg, 50%), como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 6,51 (s, 2H), 5,28 (1H, bb), 4,62 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,30-3,20 (6H, m), 3,05-2,95 (1H, m), 2,90-1,10 (18H, m), 2,32 (3H, s), 0,82 (3H, s), 0,76 (3H, s).

Ejemplo 54

Fumarato de (E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiiminoandrostando-7,17-diona (I-cb)

Preparado con un rendimiento del 50% como se ha descrito en el Ejemplo 1 empezando a partir de androstando-3,7,17-triona (II-as, Prepn. 29) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8,00 (3H, bb), 6,40 (2H, s), 4,74 (1H, m), 3,35-0,94 (26H, m), 1,13 (3H, s), 0,78 (3H, s).

Ejemplo 55

Fumarato de (E,Z) 3-[3'-(S)-Pirrolidinil]oxiiminoandrostando-7,17-diona (I-cc)

Preparado con un rendimiento del 82% siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 empezando a partir de androstando-3,7,17-triona (II-as, Prepn. 29, 122 mg) y dihidrocloruro de 3-(S)-pirrolidiniloxiamina (III-d, Prepn. 4, 75 mg). El producto crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CHCl₃/MeOH/26% NH₄OH 90/10/0,1). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de la adición de una mezcla 1/1 de EtOAc/Et₂O, el precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título I-cc como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 6,41 (s, 2H), 5,75-5,65 (m, 1H), 3,30-3,00 (m, 6H), 2,95-2,80 (dd, 0,5H), 2,75-2,60 (dd, 0,5H), 2,45-1,05 (m, 19H), 1,12 (s, 3H), 0,78 (s, 3H).

Ejemplo 56

Fumarato de (E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-7(E)-hidroxiiminoandrostando-17-ona (I-cd)

Preparado con un rendimiento del 50% como se ha descrito en el Ejemplo 1 empezando a partir de 7-(E)-hidroxiiminoandrostando-3,17-diona (II-at, Prepn. 30) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 10,39 (0,5H, s), 10,36 (0,5H, s), 8,66 (3H, bb), 6,40 (2H, s), 4,66 (1H, m), 3,20-2,78 (6H, m), 2,45-0,83 (20H, m), 1,01 (3H, s), 0,80 (3H, s).

Ejemplo 57

Fumarato de (E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-7(E)-metoxiiminoandrostan-17-ona (I-ce)

- Preparado con un rendimiento del 50% como se ha descrito en el Ejemplo 1 empezando a partir de 7-(E)-metoxiiminoandrostan-3,17-diona (II-au, Prepn. 31) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8,00 (3H, bb), 6,40 (2H, s), 4,69 (1H, m), 3,72 (3H, s), 3,22-2,78 (6H, m), 2,61-0,87 (20H, m), 1,00 (3H, s), 0,80 (3H, s).

Ejemplo 58

- 10 Fumarato de (E,Z) 3-[3'-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-7(E)-aliloxiiminoandrostan-17-ona (I-cm)

- Preparado con un rendimiento del 49% como se ha descrito en el Ejemplo 1 empezando a partir de 7-(E)-aliloxiiminoandrostan-3,17-diona (II-av, Prepn. 32, 270 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5, 133 mg). El producto crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CHCl₃/MeOH/26% NH₄OH 90/10/0,1). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de la adición de una mezcla 1/1 de EtOAc/Et₂O, el precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título I-cf como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 7,48 (1H, bs), 6,42 (2H, s), 6,00-5,85 (1H, m), 5,30-5,10 (2H, m), 4,70 (1H, bs), 4,45 (2H, d), 3,20-2,80 (6H, m), 2,40-1,10 (20H, m), 1,00 (3H, s), 0,81 (3H, s).

Ejemplo 59

Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3'-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-7-metilenandrostan-17-ona (I-cg)

- 20 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de 7-metilenandrostan-3,17-diona (II-aw, Prepn. 33, 110 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5, 64 mg), se obtuvo el compuesto del título I-cg (134 mg, 87%) como un polvo amarillo claro. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8,91 (2H, bb), 4,72 (2H, bs), 4,67 (1H, bs), 3,30-3,15 (6H, m), 3,00 (0,5H, m), 2,85 (0,5H, m), 2,45-1,00 (19H, m), 1,00 (1,5H, s), 0,99 (1,5H, s), 0,81 (3H, s).

- 25 Ejemplo 60

Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3'-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-7 α -hidroximetilandrostan-17-ona (I-ch)

- 30 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de 7 α -hidroximetilandrostan-3,17-diona (II-av, Prepn. 34, 90 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5, 50 mg), se obtuvo el compuesto del título I-ch (100 mg, 80%) como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9,08 (2H, bb), 4,72 (1H, bs), 4,32 (1H, m), 3,60-3,15 (8H, m), 3,01 (0,5H, m), 2,75 (0,5H, m), 2,40-0,90 (20H, m), 0,89 (1,5H, s), 0,88 (1,5H, s), 0,76 (3H, s).

Ejemplo 61

Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3'-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-7 β -hidroximetilandrostan-17-ona (I-ci)

- 35 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de 7 β -hidroximetilandrostan-3,17-diona (II-aw, Prepn. 34, 80 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5, 44 mg), se obtuvo el compuesto del título I-ci (53 mg, 48%) como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9,08 (2H, bb), 4,76 (1H, bs), 4,40 (1H, m), 3,60-3,15 (8H, m), 3,05 (0,5H, m), 2,85 (0,5H, m), 2,40-0,90 (20H, m), 0,85 (3H, s), 0,79 (3H, s).

Ejemplo 62

- 40 Fumarato de (E,Z) 3-[3'-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-7 α -hidroxiandrostan-17-ona (I-cj)

- 45 Preparado con un rendimiento del 41% como se ha descrito en el Ejemplo 1 empezando a partir de 7 α -hidroxiandrostan-3,17-diona (II-ax, Prepn. 35, 210 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5, 120 mg). El producto crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CHCl₃/MeOH/26% NH₄OH 90/10/0,1). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de la adición de una mezcla 1/1 de EtOAc/Et₂O, el precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título I-cj como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 6,42 (2H, s), 4,62 (1H, bs), 4,32 (1H, bb), 3,75 (1H, m), 3,15-2,90 (5H, m), 2,40-1,00 (21H, m), 0,85 (3H, s), 0,72 (3H, s).

Ejemplo 63

Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3'-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-7 α -metilandrostan-17-ona (I-ck)

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de 7 β -metilandrostando-3,17-diona (II-ay, Prepn. 36, 31 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5, 21 mg), se obtuvo el compuesto del título (40 mg, 93%), después de liofilizar, como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8,94 (2H, bb), 4,72 (1H, m), 3,50-3,10 (6H, m), 3,01 (1H, m), 2,40-0,99 (20H, m), 0,92-0,83 (6H, m), 0,79 (3H, s).

5

Ejemplo 64

Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3'-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-7 β -metilandrostando-17-ona (I-cl)

Preparado con un rendimiento del 92% como se ha descrito en el Ejemplo 1 empezando a partir de 7 β -metilandrostando-3,17-diona (II-az, Prepn. 37, 512 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5, 282 mg). La fase orgánica se extrajo con THF, se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título I-cl como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9,08 (2H, bb), 4,71 (1H, m), 3,30-3,10 (6H, m), 3,05 (0,5H, m), 2,78 (0,5H, m), 2,40-0,90 (19H, m), 0,99 (3H, d), 0,82 (3H, s), 0,78 (3H, s), 0,80-0,70 (1H, m).

10

Ejemplo 65

15 Hidrocloruro de (E) 3-[3'-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-7 β -metilandrostando-17-ona (I-cm)

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 65 y empezando a partir de 7 β -metilandrostando-3,17-diona (II-az, Prepn. 37, 90 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5, 50 mg), se obtuvo el compuesto del título I-cm (46 mg, 36%), después de cristalización a partir de MeOH/EtOAc, como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8,94 (2H, bb), 4,72 (1H, m), 3,50-3,10 (6H, m), 3,01 (1H, m), 2,40-0,95 (20H, m), 0,98 (3H, d), 0,84 (3H, s), 0,78 (3H, s).

20

Ejemplo 66

Hidrocloruro de (Z) 3-[3'-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-7 β -metilandrostando-17-ona (I-cn)

El compuesto del título I-cn se obtuvo (50 mg, 40%) a partir del licor madre del Ejemplo 65, después de evaporación, trituración del residuo con EtOAc, como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9,14 (2H, bb), 4,72 (1H, m), 3,45-3,05 (6H, m), 2,78 (1H, m), 2,40-0,95 (20H, m), 0,98 (3H, d), 0,84 (3H, s), 0,79 (3H, s).

25

Ejemplo 67

Hidrocloruro de (Z,E) 3-(3'-(R)-Pirrolidinil]oxiimino)-7-(espirociclopropano)androstando -17-ona (I-co)

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de 7-(espirociclopropano)androstando-3,17-diona (II-ba, Prepn. 38, 55 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5, 30 mg), se obtuvo el compuesto del título I-co (61 mg, 80%) como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9,02 (2H, bb), 4,71 (1H, m), 3,30-3,15 (6H, m), 3,05 (0,5H, m), 2,70 (0,5H, dd), 2,42-0,84 (19H, m), 0,93 (1,5H, s), 0,92 (1,5H, s), 0,80 (3H, s), 0,75-0,70 (2H, m), 0,62 (1H, m), 0,34 (1H, m).

30

Ejemplo 68

Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-7 α -formamidoandrostando-17-ona (I-cp)

35 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de 7 α -formamidoandrostando-6,17-diona (II-bb, Prepn. 39, 70 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5, 40 mg), se obtuvo el compuesto del título I-cp (73 mg, 77%), después de centrifugación, como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9,15 (2H, bb), 8,12 (1H, m), 7,98 (1H, m), 4,73 (1H, m), 4,05 (1H, m), 3,30-3,10 (6H, m), 3,05 (0,5H, m), 2,70 (0,5H, m), 2,40-1,00 (19H, m), 0,90 (1,5H, s), 0,89 (1,5H, s), 0,79 (3H, s).

40

Ejemplo 69

Hidrocloruro de (E) 3-[3'-(E)-Pirrolidinil]oxiimino-7 α -metoxicarbonilandrostando-17-ona (I-cq)

45 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de 7 α -metoxicarbonilandrostando-3,17-diona (II-bc, Prepn. 40, 60 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5, 30 mg), se obtuvo el compuesto del título I-cq (26 mg, 32%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8,99 (2H, bb), 4,71 (1H, m), 3,57 (3H, s), 3,35-3,20 (6H, m), 3,15 (1H, m), 3,05 (1H, m), 2,74 (1H, m), 2,40-0,95 (18H, m), 0,89 (3H, s), 0,78 (3H, s).

45

Ejemplo 70

Hidrocloruro de (E,Z) 3-(3'-(R)-Pirrolidiniloxiimino)-6-(E)-hidroxiimino-7 α -hidroxi-androstando-17-ona (I-cr)

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de 6-(E)-hidroxiimino-7 α -hidroxiandrostano-3,17-diona (II-bd, Prepn. 41, 83 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5, 48 mg), se obtuvo el compuesto del título I-cr (75 mg, 66%) como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 10,72 (0,5H, bs), 10,63 (0,5H, bs), 9,02 (2H, bb), 5,17 (1H, d), 5,02 (1H, bs), 4,73 (1H, bs), 3,35-3,10 (6H, m), 3,15 (1H, m), 2,99 (1H, m), 2,70-1,00 (16H, m), 0,89 (3H, s), 0,88 (3H, s).

Ejemplo 71

Fumarato de (E,Z) 3-[3'-(R)-Pirrolidinil]oxiimino)-6 α -hidroximetilandrostando-7,17-diona (I-cs)

Preparado con un rendimiento del 67% como se ha descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de 6 α -hidroximetilandrostando-3,7,17-triona (II-be, Prepn. 42) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5). El producto crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CHCl₃/MeOH/26% NH₄OH 90/10/0,1). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de la adición de una mezcla 1/1 de EtOAc/Et₂O, el precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título I-cs como un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 6,41 (2H, s), 4,69 (1H, m), 4,18 (1H, bb), 3,70-3,00 (8H, m), 2,80-1,00 (19H, m), 1,15 (3H, s), 0,79 (3H, s).

Ejemplo 72

Fumarato de (E,Z) 3-[3'-(R)-(1-Metil)-pirrolidinil]oxiimino-6 α -hidroximetil-androstando-7,17-diona (I-ct)

Preparado con un rendimiento del 57% como se ha descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de 6 α -hidroximetilandrostando-3,7,17-triona (II-be, Prepn. 42) y dihidrocloruro de 3-(R)-(1-metil)pirrolidiniloxiamina (III-j, Prepn. 10). El producto crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CHCl₃/MeOH/26% NH₄OH 90/10/0,1). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de la adición de una mezcla 1/1 de EtOAc/Et₂O, el precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título I-ct como un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 6,56 (2H, s), 4,62 (1H, m), 4,17 (1H, bb), 3,70-3,30 (8H, m), 3,22-3,12 (1H, m), 3,06-2,92 (1H, m), 2,37 (1,5H, s), 2,35 (1,5H, s), 2,90-1,00 (17H, m), 1,17 (1,5H, s), 1,16 (1,5H, s), 0,78 (3H, s).

Ejemplo 73

Fumarato de (E,Z) 3-[3'-(S)-(1-Metil)-pirrolidinil]oxiimino-6 α -hidroximetil-androstando-7,17-diona (I-cu)

Preparado con un rendimiento del 72% como se ha descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de 6 α -hidroximetilandrostando-3,7,17-triona (II-be, Prepn. 42) y dihidrocloruro de 3-(S)-(1-metil)pirrolidiniloxiamina (III-i, Prepn. 9). El producto crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CHCl₃/MeOH/26% NH₄OH 90/10/0,1). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de la adición de una mezcla 1/1 de EtOAc/Et₂O, el precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título I-cu como un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 6,55 (2H, s), 4,62 (1H, m), 4,18 (1H, bb), 3,70-3,30 (8H, m), 3,20-3,10 (1H, m), 3,05-2,95 (1H, m), 2,32 (3H, s), 2,80-1,00 (17H, m), 1,16 (3H, s), 0,79 (3H, s).

Ejemplo de referencia 74

Hidrocloruro de 3 β -(3-(R,S)-Piperidinilcarboniloxi)androstando-6,17-diona (I-cv)

A una disolución de 3 β -[(R,S)-(1-terc-butoxicarbonilpiperidin-3-il)carboniloxi]androstando-6,17-diona (II-bf, Prepn. 43, 49 mg) en EtOAc (0,6 mL) a 0°C, se añadió 0,5N HCl en EtOAc (0,85 mL). Después de agitar durante 15 min a temperatura ambiente, la disolución se evaporó y el residuo se trituró con Et₂O para proporcionar el compuesto del título I-cv (21 mg, 50%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8,84 (1H, bb), 8,56 (1H, bb), 4,61 (1H, m), 3,50-1,20 (29H, m), 0,78 (3H, s), 0,69 (3H, s).

Ejemplo de referencia 75

Hidrocloruro de 3 β -(4-Piperidinilcarboniloxi)androstando-6,17-diona (I-cw)

Preparado con un rendimiento del 61% como se ha descrito en el Ejemplo 29 empezando a partir de 3 β -(N-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-ilcarboniloxi)androstando-6,17-diona (II-bg, Prepn. 44). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8,90 (1H, bb), 8,80 (1H, bb), 4,62 (1H, m), 3,50-1,20 (29H, m), 0,78 (3H, s), 0,69 (3H, s).

Ejemplo de referencia 76

Hidrocloruro de 3 β -(3-Azetidincarboniloxi)androstando-6,17-diona (I-cx)

Preparado con un rendimiento del 30% como se ha descrito en el Ejemplo 29 empezando a partir de 3 β -(N-(terc-butoxicarbonil)azetidín-3-ilcarboniloxi)androstando-6,17-diona (II-bh, Prepn. 45). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8,95 (2H, bb), 4,64 (1H, m), 4,22-1 (25H, m), 0,78 (3H, s), 0,69 (3H, s).

Ejemplo de referencia 77

Fumarato de 3 β -(3-(R,S)-Pirrolidinilcarboniloxi)androstano-6,17-diona (I-cy)

Preparado con un rendimiento del 50% como se ha descrito en el Ejemplo 29 empezando a partir de 3 β -(N-(terc-butoxicarbonil)-pirrolidin-3(R,S)-ilcarboniloxi)androstano-6,17-diona (II-bi, Prepn. 46). El producto crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CHCl₃/MeOH/26% NH₄OH 90/10/1). A las fracciones concentradas se añadió la cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH, seguido de una mezcla 1/1 de EtOAc/Et₂O. El precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título I-cy. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8,00 (3H, bb), 6,43 (2H, s), 4,60 (1H, m), 3,30-2,90 (5H, m), 2,45-1,13 (22H, m), 0,78 (3H, s), 0,69 (3H, s).

Ejemplo de referencia 78

10 Fumarato de 3 β -(2(R,S)-Morfolinilcarboniloxi)androstano-6,17-diona (I-cz)

Preparado con un rendimiento del 54% como se ha descrito en el Ejemplo 32 empezando a partir de 3 β -(N-(terc-butoxicarbonil)morfolin-2(R,S)-ilcarboniloxi)androstano-6,17-diona (II-bj, Prepn. 47). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8,00 (3H, bb), 6,43 (2H, s), 4,63 (1H, m), 4,09 (1H, m), 3,79 (1H, m), 3,50-2,60 (5H, m), 2,45-1,14 (20H, m), 0,78 (3H, s), 0,69 (3H, s).

15 Ejemplo de referencia 79

Dihidrocloreuro de 3 β -(2-(R,S)-Piperacinilcarboniloxi)androstano-6,17-diona (I-da)

Preparado con un rendimiento del 80% como se ha descrito en el Ejemplo 29 empezando a partir de 3 β -(N,N'-bis(terc-butoxicarbonil)piperacin-2(R,S)-ilcarboniloxi)androstano-6,17-diona (II-bk, Prepn. 48). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8,56 (4H, bb), 4,75 (1H, m), 4,53 (1H, m), 3,70-3,10 (6H, m), 2,60-1,15 (20H, m), 0,78 (3H, s), 0,71 (3H, s).

Ejemplo de referencia 80

Fumarato de 3 α -[3-(R,S)-Pirrolidiniltio]-6-metilenandrostano-17-ona (I-db)

A una disolución agitada de 3 α -mercapto-6-metilenandrostano-17-ona (II-bl, Prepn. 49) (100 mg) en DMF seco (2 mL), se añadió NaH al 60% en aceite (30 mg) a 0°C. Después de 5 min, se vertió una disolución de hidrocloreuro de (RS) 3-bromopirrolidina (Prepn. 64, 60 mg) en DMF (1 mL) en 30 min. a temperatura ambiente. Después de 2 h, se añadió una disolución de NaH₂PO₄ al 5%. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con disolución salina concentrada, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 93/7/0,7). A las fracciones concentradas se añadió la cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de la adición de EtOAc, el precipitado se filtró para proporcionar 0,10 g (62%) del compuesto del título I-db como un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9,01 (2H, bb), 6,42 (2H, s), 4,78 (1H, m), 4,73 (1H, m), 4,38 (1H, m), 3,57 (1H, m), 3,30-3,10 (6H, m), 2,45-0,95 (20H, m), 0,76 (3H, s), 0,63 (3H, s).

Ejemplo de referencia 81

Fumarato de 3 α -[3-(R,S)-Pirrolidiniltio]-6,17-diona (I-dc)

35 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 80 y empezando a partir de 3 α -mercaptoandrostano-6,17-diona (II-bm, Prepn. 50) (200 mg), se obtuvo fumarato de 3 α -[3-(R,S)-pirrolidiniltio]-6,17-diona a partir del producto crudo por adición de ácido fumárico (58 mg) y lavado del precipitado con EtOAc para proporcionar 130 mg (rendimiento del 60%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 6,42 (2H, s), 4,69 (1H, m), 3,57 (1H, m), 3,30-3,10 (6H, m), 2,45-0,95 (20H, m), 0,76 (3H, s), 0,63 (3H, s).

40 Ejemplo de referencia 82

Fumarato de 3 α -[3-(R,S)-Pirrolidiniltio]-6-(E)-hidroxiiminoandrostano-17-ona (I-dd)

45 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de fumarato de 3 α -[3-(R,S)-pirrolidiniltio]androstano-6,17-diona (I-dc, Ejemplo. 81, 115 mg) e hidrocloreuro de hidroxilamina (20 mg). El producto crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 9/1/0,1). A las fracciones concentradas se añadió la cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de la adición de EtOAc, el precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título I-dd como un sólido blanco con un rendimiento del 65%. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 10,72 (1H, bs), 6,42 (1H, m), 4,69 (1H, m), 3,57 (1H, m), 3,30-3,10 (6H, m), 2,40-0,95 (20H, m), 0,76 (3H, s), 0,63 (3H, s).

Ejemplo 83

50 Formato de 3 α -[2-(Pirrolidinil-3-(S)-il)-(Z)-vinil]androstano-6,17-diona (I-de)

Una disolución de 3 α -[1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-(S)-il]-(Z)-vinil]androstando-6,17-diona (II-bn, Prepn. 51, 110 mg) en ácido fórmico (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron 15 mL de agua destilada y la mezcla resultante se liofilizó para proporcionar el compuesto del título I-de como un sólido blanco, con un rendimiento del 95%. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9,01 (2H, bb), 5,82 (1H, t), 5,25 (1H, t), 3,55-3,05 (4H, m), 3,00-2,05 (7H, m), 2,00-1,10 (17H, m), 0,86 (3H, s), 0,78 (3H, s).

Ejemplo 84

Formato de 3 α -[2-(Pirrolidinil-3-(R)-il)-(Z)-vinil]androstando-6,17-diona (I-df)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 93% como se ha descrito en el Ejemplo 83 empezando a partir de 3 α -[1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-(R)-il]-(Z)-vinil]androstando-6,17-diona (II-bc, Prepn. 53). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8,99 (2H, bb), 5,80 (1H, t), 5,20 (1H, t), 3,55-3,05 (4H, m), 3,00-2,05 (7H, m), 2,00-1,10 (17H, m), 0,85 (3H, s), 0,77 (3H, s).

Ejemplo 85

Formato de 3 α -[2-(Pirrolidinil-4-il)-(Z)-vinil]androstando-6,17-diona (I-dg)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 90% como se ha descrito en el Ejemplo 83 empezando a partir de 3 α -[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-(Z)-vinil]androstando-6,17-diona (Prepn. 55, II-bp). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8,98 (2H, bb), 5,74 (1H, t), 5,19 (1H, t), 4,20-3,95 (2H, m), 3,00-1,05 (28H, m), 0,85 (3H, s), 0,77 (3H, s).

Ejemplo 86

Formato de 3 α -[2-Azetidin-3-il]-(Z)-vinil]androstando-6,17-diona (I-dh)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 70% como se ha descrito en el Ejemplo 83 empezando a partir de 3 α -[1-(terc-butoxicarbonil)azetidín-3-il]-(Z)-vinil]androstando-6,17-diona (Prepn. 57, II-bq). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8,99 (2H, bb), 5,82 (1H, t), 5,65 (1H, t), 4,15-3,95 (2H, m), 3,65-3,45 (3H, m), 2,60-1,10 (21H, m), 0,86 (3H, s), 0,77 (3H, s).

Ejemplo 87

Fumarato de (Z) 3-[3-(S)-Pirrolidinil]oxiimino]-6 α -hidroximetilandrostando-7,17-diona (I-di)

Preparado con un rendimiento del 67% como se ha descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de 6 α -hidroximetilandrostando-3,7,17-triona (II-be, Prepn. 42) y dihidrocloruro de 3-(S)-pirrolidiniloxiamina (III-d, Prepn. 4). El producto crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CHCl₃/MeOH/26% NH₄OH 90/10/0,1). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de la adición de Et₂O, el precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título I-di con un rendimiento del 35% como un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9,02 (2H, bb), 6,41 (2H, s), 4,69 (1H, m), 4,25 (1H, t), 3,55 (2H, m), 3,32-3,10 (6H, m), 2,51 (2H, m), 2,10 (1H, m), 1,90-1,10 (16H, m), 0,95 (3H, s), 0,80 (3H, s).

Ejemplo 88

Fumarato de (E) 3-[3-(S)-Pirrolidinil]oxiimino]-6 α -hidroximetilandrostando-7,17-diona (I-dj)

El compuesto del título se obtuvo a partir de las segundas fracciones de la columna descrita en el Ejemplo 87. A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de la adición de Et₂O, el precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título I-dj con un rendimiento del 40% como un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9,01 (2H, bb), 6,42 (2H, s), 4,69 (1H, m), 4,25 (1H, t), 3,55 (2H, m), 3,30-3,05 (6H, m), 2,51 (2H, m), 2,10 (1H, m), 1,90-1,10 (16H, m), 0,95 (3H, s), 0,80 (3H, s).

Ejemplo 89

Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino]-6 α -hidroximetil-7 α -hidroxi-androstando-17-ona (I-dk)

Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de 6 α -hidroximetil-7 α -hidroxiandrostando-3,17-diona (II-br, Prepn. 59) (280 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5) (150 mg). Después de 2 horas a temperatura ambiente, se añadió NaCl y se agitó durante 15 min. La mezcla se extrajo con THF (3 x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución salina concentrada, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El sólido precipitado del filtrado se centrifugó, se lavó con AcOEt/iPrOH 9:1, para proporcionar el compuesto del título I-dk con un rendimiento del 55%. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8,99 (2H, bb), 4,69 (1H, m), 4,35 (1H, t), 4,26 (1H, d), 3,86 (1H, m), 3,40 (2H, t), 3,25-3,00 (6H, m), 2,40-1,10 (19H, m), 1,00 (3H, s), 0,84 (3H, s).

Ejemplo 90

Hydrochloruro de (E,Z) 3-[3-(8)-Pirrolidinil]oxiimino-6 α -hidroximetil-7 α -hidroxi-androstano-17-ona (I-dl)

- Preparado con un rendimiento del 61% como se ha descrito en el Ejemplo 89 y empezando a partir de 6 α -hidroximetil-7 α -hidroxiandrostano-3,17-diona (II-br, Prepn. 59) (280 mg) y dihidrocloruro de 3-(S)-pirrolidiniloxiamina (III-d, Prepn. 4) (150 mg) como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9,02 (2H, bb), 4,69 (1H, m), 4,35 (1H, t), 4,26 (1H, d), 3,86 (1H, m), 3,40 (2H, t), 3,20-3,00 (6H, m), 2,40-1,10 (19H, m), 1,01 (3H, s), 0,82 (3H, s).

Ejemplo 91

Hydrochloruro de (E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-7 α -metoximetilandrostando-17-ona (I-dm)

- Preparado con un rendimiento del 80% como se ha descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de 7 α -metoximetilandrostando-3,17-diona (II-bs, Prepn. 60) (200 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5) (115 mg) como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9,01 (2H, bb), 4,69 (1H, m), 3,35 (3H, s), 3,28-3,00 (8H, m), 2,53-0,75 (21H, m), 1,10 (3H, s), 0,90 (3H, s).

Ejemplo 92

- 15 Fumarato de (E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-7 α -metoxiandrostando-17-ona (I-dn)

Preparado con un rendimiento del 75% como se ha descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de 7 α -metoxiandrostando-3,17-diona (II-bt, Prepn. 61) (150 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5) (110 mg) como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8,99 (2H, bb), 6,42 (2H, s), 4,69 (1H, m), 3,35 (3H, s), 3,20-3,00 (6H, m), 2,58-1,00 (21H, m), 0,96 (3H, s), 0,78 (3H, s).

- 20 Ejemplo 93

Hydrochloruro de (E,Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiiminoandrostando-6 α ,17 β -diol (I-do)

- Preparado con un rendimiento del 85% como se ha descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de 6 α ,17 β -dihidroxiandrostando-3-ona (preparado como se describe en EP 0825197 B1, 100 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5) (60 mg) como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9,01 (2H, bb), 4,69 (1H, m), 4,30-4,20 (2H, m), 3,70-3,50 (2H, m), 3,35-3,10 (6H, m), 2,50-1,00 (20H, m), 0,96 (3H, s), 0,78 (3H, s).

Ejemplo 94

Hydrochloruro de (E,Z) 3-[3'-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-6 β -hidroxiandrostando-17-ona (I-dp)

- Preparado con un rendimiento del 80% como se ha descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de 6 β -hidroxiandrostando-3,17-diona (100 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5) (60 mg) como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9,02 (2H, bb), 4,69 (1H, m), 4,34 (1H, d), 3,75 (1H, m), 3,35-3,10 (6H, m), 2,50-1,00 (20H, m), 0,96 (3H, s), 0,78 (3H, s).

Ejemplo 95

Fumarato de (E,Z) 3-[3'-(R)-(1-Metil)-pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-(E)-hidroxiiminoandrostando-17-ona (I-dq)

- Preparado con un rendimiento del 65% como se ha descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de 5 α -hidroxi-6-(E)-hidroxiiminoandrostando-3,17-diona (II-aq, Prepn. 27) (100 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-(1-metil)pirrolidiniloxiamina (III-j, Prepn. 10) (60 mg) como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 10,71 (1H, bs), 6,41 (2H, s), 5,28 (1H, bb), 4,69 (1H, m), 3,37-3,10 (7H, m), 2,32 (3H, s), 2,25-1,10 (18H, m), 0,85 (3H, s), 0,74 (3H, s).

- 40 Ejemplo 96

Fumarato de (Z) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-(E)-hidroxiimino-androstando-17-ona (I-dr)

- El compuesto del título I-dr se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de 5 α -hidroxi-6-(E)-hidroxiiminoandrostando-3,17-diona (II-aq, Prepn. 27, 3 g) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e, Prepn. 5, 1,7 g). El producto crudo (una mezcla 70/30 de los isómeros E/Z) se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/26% NH₄OH 90/10/1). A las fracciones concentradas menos polares se añadió la cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH, seguido de una mezcla 1/1 de EtOAc/Et₂O. El precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título I-dr con un rendimiento del 32%. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 10,67 (1H, s), 9,01 (2H, bb), 6,41 (2H, s), 5,08 (0,5H, s), 4,95 (0,5H, s), 4,73 (1H, m), 3,51-2,90 (6H, m), 2,62-1,10 (19H, m), 0,82 (3H, s), 0,76 (3H, s).

Ejemplo 97

Fumarato de (E) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-(E)-hidroxiimino-androstano-17-ona (I-ds)

5 Aislado a partir de las fracciones concentradas más polares después de cromatografía flash como se ha descrito en el Ejemplo 95. Se añadió la cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH, seguido de una mezcla 1/1 de EtOAc/Et₂O. El precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título I-ds con un rendimiento del 48% como un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 10,64 (0,5H, s), 9,01 (2H, bb), 6,41 (2H, s), 5,08 (0,5H, s), 4,95 (0,5H, s), 4,73 (1H, m), 3,51-2,90 (6H, m), 2,62-1,10 (19H, m), 0,82 (3H, s), 0,76 (3H, s).

Ejemplo 98

Fumarato de (Z) 3-[3-(S)-Pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-(E)-hidroxiimino-androstano-17-ona (I-dt)

10 A una disolución agitada de (Z) 3-[(S)-3-N-(9H-fluoren-9-ilmetil)pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-(E)-hidroxiimino-androstano-17-ona (II-bu, Prepn. 62, 920 mg) en THF seco (12 mL) a 0^oC, se añadió 1M fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1,7 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la disolución se concentró hasta un volumen pequeño y se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/26% NH₄OH 90/10/1). A las fracciones concentradas se añadió la cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. El precipitado se filtró para
15 proporcionar el compuesto del título I-dt con un rendimiento del 80%. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 10,72 (1H, bs), 9,02 (2H, bb), 6,41 (2H, s), 4,85 (1H, bs), 4,73 (1H, bs), 3,35-3,10 (6H, m), 3,15 (1H, m), 2,99 (1H, m), 2,70-1,00 (17H, m), 0,84 (3H, s), 0,78 (3H, s).

Ejemplo 99

Fumarato de (E) 3-[3-(S)-Pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-(E)-hidroxiimino-androstano-17-ona (I-du)

20 A una disolución agitada de (E) 3-[(S)-3-N-(9H-fluoren-9-ilmetil)pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-(E)-hidroxiimino-androstano-17-ona (II-bv, Prepn. 62, 930 mg) en THF seco (12 mL) a 0^oC, se añadió 1M fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1,7 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la disolución se concentró hasta un volumen pequeño y se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/26% NH₄OH 90/10/1). Se añadió la
25 cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH, el precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título I-du con un rendimiento del 80%. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 10,63 (1H, bs), 9,02 (2H, bb), 6,41 (2H, s), 4,85 (1H, bs), 4,73 (1H, bs), 3,35-3,10 (6H, m), 3,15 (1H, m), 2,99 (1H, m), 2,70-1,00 (17H, m), 0,83 (3H, s), 0,78 (3H, s).

Ejemplo 100

Fumarato de (E,Z) 3-[3-(S)-Pirrolidinil]oxiimino-6-(E)-hidroxiiminoandrost-4-eno-17-ona (I-dv)

30 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de 6-(E)-hidroxiiminoandrost-4-eno-3,17-diona (II-bw, Prepn. 63) (160 mg) y dihidrocloruro de 3-(S)-pirrolidiniloxiamina (III-d, Prepn. 4) (90 mg). El producto crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/26% NH₄OH 90/10/1). A las fracciones concentradas se
35 añadió la cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH, el precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título I-dv con un rendimiento del 70%. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 10,72 (1H, bs), 9,01 (2H, bb), 6,41 (2H, s), 6,16 (1H, bs), 3,37-3,10 (7H, m), 2,55-1,10 (16H, m), 0,95 (3H, s), 0,83 (3H, s).

Ejemplo 101

(Z) 3-[3-(S)-Pirrolidinil]oxiimino-6-(E)-hidroxiiminoandrost-4-eno-17-ona (I-dw)

40 El compuesto del título I-dw se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 100 y empezando a partir de 6-(E)-hidroxiiminoandrost-4-eno-3,17-diona (II-bw, Prepn. 63, 200 mg) y dihidrocloruro de 3-(S)-pirrolidiniloxiamina (III-d, Prepn. 4, 110 mg). El producto crudo (relación 1/1 de los isómeros E/Z) se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/26% NH₄OH 90/10/1). Las fracciones menos polares se evaporaron a
45 sequedad para proporcionar el compuesto del título I-dw con un rendimiento del 65%. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 10,72 (1H, bs), 6,16 (1H, bs), 4,69 (1H, m), 3,36-3,10 (7H, m), 2,60-1,10 (16H, m), 0,96 (3H, s), 0,83 (3H, s).

Ejemplo 102

(E) 3-[3-(S)-Pirrolidinil]oxiimino-6-(E)-hidroxiiminoandrostano-4-eno-17-ona (I-dx)

Aislado a partir de las fracciones concentradas más polares después de la cromatografía flash descrita en el Ejemplo 101, después de evaporación a sequedad, con un rendimiento del 55%. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 10,71 (1H, bs), 6,16 (1H, bs), 4,69 (1H, m), 3,36-3,10 (7H, m), 2,55-1,10 (16H, m), 0,95 (3H, s), 0,82 (3H, s).

50

Preparación 1

Dihidrocloruro de 4-piperidiloxiamina (III-a)

5 A una disolución de 4-hidroxi-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (1,00 g), trifenil fosfina (2,62 g) y N-hidroxitlalmida (1,63 g) en THF (55 mL) a 0°C, se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (2,16 mL). Después de agitar durante 6 h, el disolvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano:EtOAc, de 8:2 a 6:4) para proporcionar 1-terc-butoxicarbonil-4-ftalimidoxipiperidina (1,48 g, 85%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 7,87 (4H, m), 4,46 (1H, m), 3,82 (2H, m), 3,23 (2H, m), 1,98 (2H, m), 1,73 (2H, m), 1,45 (9H, s).

10 A una suspensión de 1-terc-butoxicarbonil-4-ftalimidoxipiperidina (430 mg) en MeOH (5 mL), se añadió hidrazina (26% en agua, 0,23 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, la mezcla se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 9:1) para proporcionar 1-terc-butoxicarbonil-4-piperidiloxiamina (120 mg, 46%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 5,86 (2H, bb), 3,55 (3H, m), 3,00 (2H, m), 1,75 (2H, m), 1,37 (9H, s), 1,32 (2H, m).

15 Se disolvió 1-terc-butoxicarbonil-4-piperidiloxiamina (120 mg) en una disolución 5M de HCl en EtOAc (3 mL). Después de 1 h, el disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título III-a (100 mg, 96%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 10,95 (3H, bb), 8,96 (2H, bb), 4,33 (1H, m), 3,13 (2H, m), 3,00 (2H, m), 2,09 (2H, m), 1,85 (2H, m).

Preparación 2

Dihidrocloruro de 3-azetidinoxiamina (III-b)

20 Se suspendió 1-(difenilmetil)-3-hidroxiacetidina (9,70 g) en 4,5 M HCl en EtOAc (35 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 10 min. El disolvente se evaporó a sequedad para proporcionar hidrocloreuro de 1-(difenilmetil)-3-hidroxiacetidina (12,0 g, 100%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 7,30-7,70 (10H, m), 5,85 (1H, s), 5,80 (1H, d), 4,46 (1H, m), 3,70-4,20 (4H, m).

25 Una disolución de hidrocloreuro de 1-(difenilmetil)-3-hidroxiacetidina (11,8 g) en etanol absoluto (700 mL) se hidrogenó a temperatura ambiente sobre Pd(OH)₂/C en un agitador Parr a 4 atm. Después de 12 h, el catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar hidrocloreuro de 3-hidroxiacetidina (4,20 g, 94%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9,07 (2H, bb), 6,19 (1H, bb), 4,49 (1H, m), 3,99 (2H, m), 3,71 (2H, m).

30 A una disolución de hidrocloreuro de 3-hidroxiacetidina (2,20 g) y trietilamina (4,0 mL) en MeOH (20 mL) a 0°C, se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (3,12 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 6 h, el disolvente se evaporó. El residuo se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con agua y la fase orgánica se evaporó a sequedad para proporcionar 3-hidroxi-1-azetidincarboxilato de terc-butilo (3,22 g, 93%) que se usó sin purificación en la etapa siguiente. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 5,62 (1H, d), 4,35 (1H, m), 3,96 (2H, m), 3,55 (2H, m), 1,35 (9H, s).

35 A una disolución de 3-hidroxi-1-azetidincarboxilato de terc-butilo (2,28 g), trifenil fosfina (6,80 g) y N-hidroxitlalmida (4,24 g) en THF (162 mL) a 0°C, se añadió 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (7,21 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 27 h, el disolvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano:EtOAc 6:4) para proporcionar 1-terc-butoxicarbonil-3-ftalimidoxiazetidina (2,10 g, 50%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 7,86 (4H, m), 4,98 (1H, m), 4,12 (2H, m), 3,95 (2H, m), 1,38 (9H, s).

40 Se disolvió 1-terc-butoxicarbonil-3-ftalimidoxiazetidina (1,00 g) en 5M EtOAc (10 mL). Después de 5 h, la mezcla se filtró y se obtuvo hidrocloreuro de 3-ftalimidoxiazetidina después de evaporar el filtrado (0,90 g, 100%) y se usó sin purificación en la etapa siguiente. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9,28 (2H, bb), 7,88 (4H, m), 5,09 (1H, m), 4,28 (2H, m), 4,13 (2H, m).

45 A una disolución de hidrocloreuro de hidrocloreuro de 3-ftalimidoxiazetidina (0,90 g) en MeOH (20 mL), se añadió hidrato de hidrazina (0,15 mL). Después de 6 h, se añadió agua, el disolvente se concentró y se añadió 1N HCl (10 mL). Después de 30 min, el sólido blanco se filtró y el filtrado se liofilizó para proporcionar el compuesto del título III-b (500 mg, 100%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 11,00 (3H, bb), 9,58 (1H, bb), 9,32 (1H, bb), 5,06 (1H, m), 4,18 (2H, m), 4,01 (2H, m).

Preparación 3

Dihidrocloruro de 3(RS)-pirrolidiniloxiamina (III-c)

50 Siguiendo el procedimiento descrito en la Prepn. 2 y empezando a partir de (RS) 3-hidroxi-pirrolidina (2,15 g), se obtuvo (RS) 1-terc-butoxicarbonil-3-pirrolidinil (4,10 g, 89%) y se usó sin purificación en la etapa siguiente. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4,98 (1H, d), 4,19 (1H, m), 3,30-3,00 (4H, m), 1,90-1,60 (2H, m), 1,37 (9H, s).

5 Siguiendo el procedimiento descrito en la Prepn. 2 y empezando a partir de (RS) 1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-3-ol (4,10 g), se obtuvo (RS) 1-terc-butoxicarbonil-3-ftalimidoxipirrolidina, después de purificar por cromatografía flash (SiO₂, CH₂Cl₂:n-hexano:acetona 5:4:1) (3,10 g, 40%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 7,86 (4H, m), 4,88 (1H, m), 3,65-3,35 (4H, m), 2,20-1,90 (2H, m), 1,41 (9H, s).

5 Siguiendo el procedimiento descrito en la Prepn. 1 y empezando a partir de (RS) 1-terc-butoxicarbonil-3-ftalimidoxipirrolidina (1,08 g), se obtuvo hidrocloreto de (RS) 1-terc-butoxicarbonil-3-pirrolidiniloxiamina como un aceite amarillo (480 mg, 74%), después de purificar por cromatografía flash (SiO₂, CH₂Cl₂:EtOAc 8:2). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 6,00 (2H, bb), 4,08 (1H, m), 3,45-3,05 (4H, m), 2,00-1,70 (2H, m), 1,38 (9H, s).

10 Siguiendo el procedimiento descrito en la Prepn. 1 y empezando a partir de hidrocloreto de (RS) 1-terc-butoxicarbonil-3-pirrolidiniloxiamina (480 mg), se obtuvo dihidrocloreto de (RS) 3-pirrolidiniloxiamina (III-c) (294 mg, 75%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 11,01 (3H, bb), 9,62 (1H, bb), 9,46 (1H, bb), 4,94 (1H, m), 3,50-3,05 (4H, m), 2,35-2,00 (2H, m).

Preparación 4

Dihidrocloreto de 3(S)-pirrolidiniloxiamina (III-d)

15 Siguiendo el procedimiento descrito en la Prepn. 2 y empezando a partir de (R)-3-pirrolidinol, se obtuvo (R)-N-terc-butoxicarbonil-3-pirrolidinol y se usó sin purificación en la etapa siguiente. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4,98 (1H, d), 4,19 (1H, m), 3,30-3,00 (4H, m), 1,90-1,60 (2H, m), 1,37 (9H, s).

20 Siguiendo el procedimiento descrito en la Prepn. 2 y empezando a partir de (R)-N-terc-butoxicarbonil-3-pirrolidinol (4,00 g), se obtuvo (S) 1-terc-butoxicarbonil-3-O-ftalimidoxipirrolidina (2,50 g, 35%), después de cromatografía flash (SiO₂, CH₂Cl₂:n-hexano:acetona 5:4:1). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 7,86 (10H, m), 4,88 (1H, m), 3,65-3,35 (4H, m), 2,22-1,88 (2H, m), 1,41 (9H, s).

25 Siguiendo el procedimiento descrito en la Prepn. 1 y empezando a partir de (S) 1-terc-butoxicarbonil-3-ftalimidoxipirrolidina (2,50 g), se obtuvo (S) 1-terc-butoxicarbonil-3-pirrolidiniloxiamina (1,49 g, 98%) como un aceite verde. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4,87 (1H, d), 4,19 (1H, m), 3,30-3,00 (4H, m), 1,90-1,60 (2H, m), 1,37 (9H, s).

Siguiendo el procedimiento descrito en la Prepn. 1 y empezando a partir de (S) 1-terc-butoxicarbonil-3-pirrolidiniloxiamina (1,67 g), se obtuvo dihidrocloreto de (S) 3-pirrolidiniloxiamina (1,04 g, 73%) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 11,09 (3H, bb), 9,64 (1H, bb), 9,47 (1H, bb), 4,95 (1H, m), 3,55-3,00 (4H, m), 2,35-1,95 (2H, m).

30 Preparación 5

Dihidrocloreto de 3(R)-pirrolidiniloxiamina (III-e)

35 Siguiendo el procedimiento descrito en la Prepn. 2 y empezando a partir de hidrocloreto de (S)-3-hidroxipirrolidina (15,0 g), se obtuvo N-terc-butoxicarbonil-(S)-pirrolidinol (21,4 g, rendimiento 95%) y se usó sin purificación en la etapa siguiente. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4,87 (1H, d), 4,19 (1H, m), 3,30-3,00 (4H, m), 1,90-1,60 (2H, m), 1,37 (9H, s).

40 A una disolución de N-terc-butoxicarbonil-(S)-pirrolidinol (10,0 g) y trietilamina (8,2 mL) en CH₂Cl₂ (150 mL) a 0°C, se añadió cloruro de metanosulfonilo (4,34 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con 5% NaHCO₃ acuoso, agua, disolución salina concentrada, se secó y se evaporó a sequedad para proporcionar un aceite que solidificó después de permanecer toda la noche en la nevera. El sólido se trituró con Et₂O para proporcionar metanosulfonato de N-terc-butoxicarbonil-(S)-3-pirrolidinilo (13,0 g, 92%) como un sólido amarillo claro. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 5,23 (1H, m), 3,60-3,10 (4H, m), 3,23 (3H, s), 2,11 (2H, m), 1,39 (9H, s).

45 A una suspensión de KOH en polvo (4,86 g) en DMSO (250 mL) con agitación vigorosa, se añadió benzofenona oxima (7,86 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió una disolución de metanosulfonato de N-terc-butoxicarbonil-(S)-3-pirrolidinilo (10 g) en DMSO (70 mL). Después de 18 h a temperatura ambiente, la reacción se vertió en agua helada (900 mL) y se extrajo con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, disolución salina concentrada, se secaron y el disolvente se evaporó. Se obtuvo benzofenona O-[(R)-3-pirrolidinil]oxima (13,0 g, 96%) como un sólido blanco y se usó sin purificación en la etapa siguiente. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 7,50-7,20 (10H, m), 4,84 (1H, m), 3,50-3,00 (4H, m), 2,01 (2H, m), 1,38 (9H, s).

50 Se suspendió la benzofenona O-[(R)-3-pirrolidinil]oxima (13,0 g) en 6N HCl (250 mL) y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 h. Después de enfriar, la reacción se extrajo con Et₂O. La capa acuosa se evaporó para proporcionar un sólido marrón crudo que se trató con 0,34 g de carbón activado en EtOH absoluto (255 mL) a reflujo durante 2 h. El sólido obtenido después de evaporar se cristalizó con 96% EtOH (40 mL) para proporcionar el compuesto del título

III-e (2,98 g, 72%) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 11,22 (3H, bb), 9,74 (1H, bb), 9,54 (1H, bb), 4,98 (1H, m), 3,60-3,00 (4H, m), 2,40-2,00 (2H, m).

Preparación 6

Dihidrocloruro de 2(R)-pirrolidinilmetoxiamina (III-f)

5 Siguiendo el procedimiento descrito en la Prepn. 1 y empezando a partir de (R)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinmetanol (1,50 g), se obtuvo (R)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-(ftalimidoximetil)pirrolidina (1,70 g, 66%) después de purificar por cromatografía flash (SiO₂, CH₂Cl₂:n-hexano:acetona 50:45:5). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 7,87 (4H, m), 4,34 (1H, m), 4,20-3,95 (2H, m), 3,32 (2H, m), 2,35-1,80 (4H, m), 1,37 (9H,s).

10 Siguiendo el procedimiento descrito en la Prepn. 1 y empezando a partir de (R)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-(ftalimidoximetil)pirrolidina (1,21 g), se obtuvo (R)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinilmetoxiamina (0,76 g, 100%) a partir del residuo de la evaporación por lavado con EtOAc y filtración y se usó sin purificación. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 6,01 (2H, bb), 4,00-3,00 (5H, m), 1,77 (4H, m), 1,38 (9H, s).

15 Siguiendo el procedimiento descrito en la Prepn. 1 y empezando a partir de (R)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinilmetoxiamina (0,76 g), se obtuvo dihidrocloruro de (R)-2- pirrolidinilmetoxiamina (III-f) a partir del crudo por lavado con EtOH y filtración (0,60 g, 90%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 11,07 (3H, bb), 9,84 (2H, bb), 4,26 (2H, m), 3,79 (1H, m), 3,14 (2H, m), 2,15-1,50 (4H, m).

Preparación 7

Dihidrocloruro de 2(S)-pirrolidinilmetoxiamina (III-g)

20 Siguiendo el procedimiento descrito en la Prepn. 1 y empezando a partir de (S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinmetanol (1,50 g), se obtuvo (S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-(ftalimidoximetil)pirrolidina (1,70 g, 66%) después de purificar por cromatografía flash (SiO₂, CH₂Cl₂:n-hexano:acetona 50:45:5). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 7,86 (4H, m), 4,25-3,80 (3H, m), 3,21 (2H, m), 2,20-1,70 (4H, m), 1,30 (9H,s).

25 Siguiendo el procedimiento descrito en la Prepn. 1 y empezando a partir de (S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-(ftalimidoximetil)pirrolidina (1,46 g), se obtuvo (S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinilmetoxi-amina (0,73 g, 80%) a partir del residuo de la evaporación por lavado con EtOAc y filtración y se usó sin purificación. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 6,02 (2H, bb), 3,86 (1H, m), 3,60-3,30 (2H, m), 3,18 (2H, m), 1,76 (4H, m), 1,38 (9H, s).

30 Siguiendo el procedimiento descrito en la Prepn. 1 y empezando a partir de (S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinilmetoxiamina (730 mg), se obtuvo dihidrocloruro de (S)-2-pirrolidinilmetoxiamina (III-g) a partir del crudo por lavado con EtOH (600 mg, 90%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 11,12 (3H, bb), 9,83 (2H, bb), 4,26 (2H, m), 3,79 (1H, m), 3,14 (2H, m), 2,10-1,50 (4H, m).

Preparación 8

Dihidrocloruro de 3(R,S)-piperidiniloxiamina (III-h)

35 Siguiendo el procedimiento descrito en la Prepn. 2 y empezando a partir de hidrocloreuro de (R,S) 3-hidroxipiperidina (1,00 g), se obtuvo (R,S) 3-hidroxi-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (1,50 g, 75%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4,82 (1H, d), 3,72 (1H, m), 3,60 (1H, m), 3,34 (1H, m), 2,76 (1H, m), 2,60 (1H, m), 1,85-1,20 (4H, m), 1,37 (9H, s).

40 Siguiendo el procedimiento descrito en la Prepn. 1 y empezando a partir de (R,S) 3-hidroxi-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (1,00 g), se obtuvo (R,S) terc-butoxicarbonil-3-ftalimidoxipiperidina (1,00 g, 70%), después de purificar por cromatografía flash (SiO₂, CH₂Cl₂:n-hexano:acetona 3:6:1). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 7,87 (4H, m), 4,20 (1H, m), 3,80-3,00 (4H, m), 2,00-1,30 (4H, m), 1,35 (9H,s).

45 Siguiendo el procedimiento descrito en la Prepn. 1 y empezando a partir de (R,S) terc-butoxicarbonil-3-ftalimidoxipiperidina (600 mg), se obtuvo 1-terc-butoxicarbonil-3-(R,S)-piperidiniloxiamina (335 mg, 90%) como un aceite. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 5,87 (2H, bb), 4,35 (1H, m), 3,60-3,10 (4H, m), 1,90-1,20 (4H, m), 1,37 (9H, s)..

Siguiendo el procedimiento descrito en la Prepn. 1 y empezando a partir de 1-terc-butoxicarbonil-3-(R,S)-piperidiniloxiamina (200 mg) y 2N HCl en Et₂O (1,5 mL), se obtuvo dihidrocloruro de 3-(RS)-piperidiniloxiamina (III-h) (138 mg, 100%) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 11,07 (3H, bb), 9,55 (1H, bb), 8,83 (1H, bb), 4,45 (1H, m), 3,31 (2H, m), 2,96 (2H, m), 2,00-1,50 (4H, m).

50

Preparación 9

Dihidrocloruro de 3-(S)-(1-metil)-pirrolidiniloxiamina (III-i)

5 Siguiendo el procedimiento descrito en la Prepn. 5 y empezando a partir de 3-(R)-(1-metil)pirrolidinol (3,2 g), se obtuvo metanosulfonato de 3-(R)-(1-metil)pirrolidinilo (5,0 g, 73%) como un sólido amarillo claro. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 5,18-5,08 (1H, m), 3,15 (3H, s), 2,80-2,55 (3H, m), 2,35-2,15 (5H, m), 1,95-1,80 (1H, m).

Siguiendo el procedimiento descrito en la Prepn. 5 y empezando a partir de benzofenona oxima (5,9 g) y metanosulfonato de 3-(R)-(1-metil)pirrolidinilo (5,0 g), se obtuvo benzofenona O-[3-(S)-(1-metil)pirrolidinil]oxima (7,8 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 7,50-7,20 (10H, m), 4,87 (1H, m), 2,80-2,60 (3H, m), 2,40-2,15 (5H, m), 1,95-1,80 (1H, m).

10 Siguiendo el procedimiento descrito en la Prepn. 5 y empezando a partir de benzofenona O-[3-(S)-(1-metil)pirrolidinil]oxima (7,8 g), se obtuvo el compuesto del título III-i (3,8 g, 70%), como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 11,50-10,50 (4H, bb), 5,00-4,85 (1H, bb), 3,60-3,00 (7H, m), 2,40-2,00 (2H, m).

Preparación 10

15 Dihidrocloruro de 3-(R)-(1-metil)-pirrolidiniloxiamina (III-j)

Siguiendo el procedimiento descrito en la Prepn. 5 y empezando a partir de 3-(S)-(1-metil)pirrolidinol (3,2 g), se obtuvo metanosulfonato de 3-(S)-(1-metil)pirrolidinilo (5,0 g, 73%) y se usó sin purificación en la etapa siguiente. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 5,18-5,08 (1H, m), 3,15 (3H, s), 2,80-2,55 (3H, m), 2,35-2,15 (5H, m), 1,95-1,80 (1H, m).

20 Siguiendo el procedimiento descrito en la Prepn. 5 y empezando a partir de metanosulfonato de 3-(S)-(1-metil)pirrolidinilo (5,0 g), se obtuvo benzofenona O-[3-(R)-(1-metil)pirrolidinil]oxima (7,8 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanco y se usó sin purificación en la etapa siguiente. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 7,50-7,20 (10H, m), 4,87 (1H, m), 2,80-2,60 (3H, m), 2,40-2,15 (5H, m), 1,95-1,80 (1H, m).

25 Siguiendo el procedimiento descrito en la Prepn. 5 y empezando a partir de benzofenona O-[3-(R)-(1-metil)pirrolidinil]oxima (7,8 g), se obtuvo el compuesto del título III-j (4,0 g, 74%), como un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 11,50-10,50 (4H, bb), 5,00-4,85 (1H, bb), 3,60-3,00 (7H, m), 2,40-2,00 (2H, m).

Preparación 11

5α-Hidroxiandrostano-3,17-diona (II-aa)

30 A una disolución agitada de 3β-hidroxiandrost-4-en-17-ona (0,81 g) en CH₂Cl₂ (7,4 mL) enfriada a 0°C, se añadió gota a gota una disolución de mCPBA (0,77 mg) en CH₂Cl₂ (13,6 mL). Después de 0,5 h a 0°C y 0,5 h a temperatura ambiente, se añadió una disolución acuosa al 10% de Na₂SO₃. La mezcla se neutralizó por adición de disolución de NaHCO₃ al 5% y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/CH₂Cl₂/acetona 60/20/20) para proporcionar 3β-hidroxi-5α,6α-epoxiandrostano-17-ona (0,64 g, 75%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4,62 (1H, d), 3,52 (1H, m), 2,87 (1H, d), 2,44-0,56 (19H, m), 1,00 (3H, s), 0,72 (3H, s).

40 A una suspensión agitada de LiAlH₄ (0,247 mg) en THF bajo N₂ (10,5 mL), se añadió gota a gota una disolución de 3β-hidroxi-5α,6α-epoxiandrostano-17-ona (0,64 g) en THF (20 mL) y la mezcla se agitó a reflujo durante 8 h. La suspensión se enfrió con un baño de hielo y se paró por la adición cuidadosa de H₂O (1 mL) y 4N NaOH (0,20 mL). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y la torta del filtro se lavó con THF (3 x 10 mL). El filtrado se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/CH₂Cl₂/acetona 40/30/30) para proporcionar androstano-3β,5α,17β-triol (0,48 g, 74%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4,37 (1H, d), 4,19 (1H, d), 3,78 (1H, m), 3,62 (1H, s), 3,39 (1H, m), 1,87-0,80 (21H, m), 0,86 (3H, s), 0,59 (3H, s).

50 Una disolución de androstano-3β,5α,17β-triol (0,48 g) e IBX (0,72 g) en DMSO (8 mL) se agitó a -15°C toda la noche y se paró a temperatura ambiente por adición de H₂O (40 mL). Después de agitar durante 15 min, la mezcla se filtró y la torta se lavó con EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/CH₂Cl₂/acetona 60/20/20) para proporcionar el compuesto del título II-aa (0,36 g, 75%). ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 3,48 (1H, s), 2,72 (1H, d), 2,60-1,18 (20H, m), 1,23 (3H, s), 0,86 (3H, s).

Preparación 12

Nitrate de 3,17-dioxoandrostano-6 α -ilo (II-ab)

5 A una disolución de anhídrido acético (2,53 mL) y 65% HNO₃ (0,592 mL) enfriada a 0°C, se añadió en una parte 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstano-6 α -ol (2,5 g). Después de 2 h, la mezcla se paró por adición cuidadosa de hielo y disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad para proporcionar nitrato de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstano-6 α -ilo como un sólido blanco (2,50 g, 89%). ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 4,94 (1H, m), 3,94-3,75 (8H, m), 2,24-0,74 (20H, m), 0,98 (3H, s), 0,85 (3H, s).

10 Una disolución de nitrato de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstano-6 α -ilo (2,50 g) y pTSA . H₂O (6,05 g) en acetona (150 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La disolución se neutralizó por adición de NaHCO₃ acuoso al 5% y la acetona se evaporó. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, ciclohexano /Acetona/CH₂Cl₂ 70/15/15) para proporcionar el compuesto del título II-ab como un sólido blanco (1,66 g, 75%). ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 5,09 (1H, ddd), 2,60-0,95 (17H, m), 1,25 (3H, s), 0,90 (3H, s).

Preparación 13

6-Metilenandrostano-3,17-diona (II-ac)

20 A una suspensión agitada de bromuro de metiltrifenilfosfonio (9,50 g) en THF seco (77 mL) enfriada a 0°C bajo N₂, se añadió terc-butóxido de potasio (2,91 g). Después de agitar durante 10 min, se añadió gota a gota una disolución de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstano-6-ona (2,60 g) en THF seco (77 mL) a temperatura ambiente durante 0,5 h. Después de 0,5 h a temperatura ambiente, la mezcla se paró por adición de una disolución acuosa de NaH₂PO₄ al 5% y se extrajo con Et₂O (2 x 60 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución acuosa de NaH₂PO₄ al 5%, disolución salina concentrada, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, ciclohexano/EtOAc 85/15) para proporcionar 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-metilenandrostano (2,66 g, 97%). ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 4,68 (1H, m), 4,36 (1H, m), 3,88-3,71 (8H, m), 2,27-0,78 (20H, m), 0,74 (3H, s), 0,62 (3H, s).

30 Una disolución de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-metilenandrostano (1,05 g) y pTSA . H₂O (2,46 g) en acetona (105 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La disolución se neutralizó por adición de NaHCO₃ acuoso al 5% y la acetona se evaporó. La suspensión acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título II-ac con un rendimiento del 87%. ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 4,85 (1H, m), 4,50 (1H, m), 2,63-1,02 (20H, m), 0,92 (3H, s), 0,86 (3H, s).

Preparación 14

6 α -Hidroximetilandrostano-3,17-diona (II-ad)

35 A una disolución agitada de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-metilenandrostano (Prepn. 13, 2,89 g) en THF seco (29 mL) a 0°C bajo N₂, se añadió complejo 1M BH₃ . THF en THF (5,21 mL). Después de completar la adición, la mezcla se agitó a 0°C durante 3 h. Se añadió gota a gota cuidadosamente H₂O (2,3 mL) seguido de 3N NaOH (3 mL) y 9,8 M H₂O₂ (0,91 mL). Después de agitar a temperatura ambiente toda la noche, se añadió H₂O (20 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución salina concentrada, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/EtOAc 45/55) para proporcionar 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 β -hidroximetilandrostano (2,86 g, 95%). ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 3,94-3,75 (8H, m), 3,52 (2H, m), 3,63 (1H, t), 2,05-0,65 (21H, m), 0,84 (3H, s), 0,81 (3H, s).

45 A una disolución de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 β -hidroximetil-androstano (0,63 g) en DMSO (6 mL) se añadió IBX (0,87 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se paró por adición de H₂O (30 mL) y Et₂O (30 mL). Después de agitar durante 15 min, la mezcla se filtró y la torta se lavó con Et₂O. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución salina concentrada, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/EtOAc 75/35) para proporcionar 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 β -formilandrostano (0,52 g, 83%). ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 9,92 (1H, d), 3,96-3,75 (8H, m), 2,32-0,68 (21H, m), 0,81 (3H, s), 0,77 (3H, s).

55 Una mezcla de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 β -formilandrostano (0,61 g), K₂CO₃ (0,90 g) en MeOH (57 mL) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Después de evaporar, el residuo se trató con H₂O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución salina concentrada (3 x 20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad para proporcionar 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -

formilandrostano (0,57 g, 94%). ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 9,41 (1H, d), 3,95-3,72 (8H, m), 2,24-0,73 (21H, m), 0,90 (3H, s), 0,84 (3H, s).

5 A una suspensión agitada de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6α-formil-androstano (0,52 g) en dioxano/H₂O 9/1 (25 mL), se añadió NaBH₄ (0,049 g) y la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. A la disolución, se añadió NaCl y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución salina concentrada, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad para proporcionar 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6α-hidroxi-metilandrostandano (0,45 g, 86%). ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 3,94-3,75 (8H, m), 3,57-3,25 (3H, m), 1,98-0,60 (21H, m), 0,86 (3H, s), 0,83 (3H, s).

10 El compuesto del título II-ad se preparó con un rendimiento del 85% a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6α-hidroxi-metilandrostandano por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 6-metilenandrostandano-3,17-diona (II-ac, Prepn. 13). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron y se evaporaron a sequedad. ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 3,50 (3H, m), 2,52-0,74 (21H, m), 1,11 (3H, s), 0,88 (3H, s).

15 Preparación 15

6α-Metoximetilandrostandano-3,17-diona (II-ae)

20 A una disolución agitada de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6α-hidroxi-metilandrostandano (Prepn. 14, 0,80 g) en THF seco (11 mL) a 0°C, bajo N₂, se añadió NaH (dispersión al 60%, 96 mg). Después de agitar la mezcla a 0°C durante 1 h, se añadió CH₃I (144 μL). Después de agitar toda la noche a temperatura ambiente, se añadió H₂O (10 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/acetona 90/10) para proporcionar 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6α-metoximetilandrostandano (0,70 g, 84%). ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 3,92-3,70 (8H, m), 3,25 (1H, dd), 3,23 (3H, s), 3,14 (1H, d), 1,97-0,59 (21H, m), 0,85 (3H, s), 0,82 (3H, s).

25 El compuesto del título II-ae se preparó con un rendimiento del 88% a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6α-metoximetilandrostandano por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 6-metilenandrostandano-3,17-diona (II-ac, Prepn. 13). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 3,25 (3H, s), 3,24 (2H, m), 2,53-0,75 (21H, m), 1,11 (3H, s), 0,87 (3H, s).

Preparación 16

30 6α-Carbamoilandrostandano-3,17-diona (II-af)

35 Se preparó 6α-Formilandrostano-3,17-diona con un rendimiento del 85% a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6α-formilandrostano (Prepn. 14) por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 6-metilenandrostandano-3,17-diona (II-ac, Prepn. 13). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad para proporcionar 6α-formilandrostano-3,17-diona. ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 9,50 (1H, d), 2,56-0,82 (21H, m), 1,16 (3H, s), 0,88 (3H, s).

40 A una suspensión agitada de 6α-formilandrostano-3,17-diona (1,77 g) en t-ButOH (35 mL) y disolución acuosa de Na₂HPO₄ al 5% (21,5 mL), se añadió 1N KMnO₄ acuoso (35 mL). Después de 5 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se paró por adición de disolución acuosa de NaHSO₃ al 40%. La suspensión se filtró, se lavó con H₂O y el filtrado se liofilizó. El residuo se recogió con H₂O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (4 x 70 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad para proporcionar 6α-carboxiandrostandano-3,17-diona (1,80 g, 96%). ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 11,99 (1H, bb), 2,46-0,73 (21H, m), 1,01 (3H, s), 0,79 (3H, s).

45 A una suspensión agitada de 6α-carboxiandrostandano-3,17-diona (1,20 g) en tolueno seco (12 mL), se añadió SOCl₂ (1,2 mL). Después de agitar 5,5 h a 85°C, la disolución se enfrió a 0°C y se añadió disolución 2M NH₃ en THF (6 mL). Después de agitar toda la noche a temperatura ambiente, la mezcla se evaporó a sequedad. El residuo se trató con CH₂Cl₂ y H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución de K₂CO₃ al 10%, disolución salina concentrada, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/acetona 50/50) para proporcionar el compuesto del título II-af (720 mg, 60%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 7,27 (1H, bs), 6,78 (1H, bs), 2,50-0,72 (21H, m), 1,00 (3H, s), 0,80 (3H, s).

Preparación 17

6α-Metoxicarbonilandrostandano-3,17-diona (II-ag)

A una disolución agitada de 6 α -carboxiandrostando-3,17-diona (Prepn. 16, 680 mg) en CH₂Cl₂ (30 mL) a 0°C, se añadieron MeOH (160 μ L), DMAP (20 mg) y EDAC (800 mg). Después de agitar toda la noche a temperatura ambiente, se añadió H₂O y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, disolución salina concentrada, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/EtOAc 60/40) para proporcionar el compuesto del título II-ag (500 mg, 70%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 3,59 (3H, s), 2,53-0,75 (21H, m), 1,02 (3H, s), 0,79 (3H, s).

Preparación 18

6-(E)-Hidroxiiminoandrostando-3,17-diona (II-ah)

A una disolución agitada de 3,3:17,17-bis(etilendioxo)androstando-6-ona (1,10 g) en THF (22 mL), se añadió una disolución de NH₂OH:HCl (0,33 g), Na₂HPO₄·2H₂O (1,71 g) en H₂O (7,2 mL). Después de agitar toda la noche a temperatura ambiente, se añadió NaCl y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución salina concentrada, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 3,3:17,17-bis(etilendioxo)-6-(E)-hidroxiiminoandrostando (1,08 g, 93%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 10,34 (1H, s), 3,88-3,71 (8H, m), 3,16 (1H, dd), 2,22-0,86 (19H, m), 0,74 (3H, s), 0,64 (3H, s).

El compuesto del título II-ah se preparó con un rendimiento del 70% a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxo)-6-(E)-hidroxiiminoandrostando por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 6-metilandrostando-3,17-diona (II-ac, Prepn. 13). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/acetona 70/30). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 10,61 (1H, s), 3,29 (1H, dd), 2,61-1,03 (19H, m), 0,88 (3H, s), 0,79 (3H, s).

Preparación 19

6 α -Metilandrostando-3,17-diona (II-ai)

A una disolución agitada de DABCO (0,55 g) y 3,3:17,17-bis(etilendioxo)-6 α -hidroximetilandrostando (Prepn. 14, 1,00 g) en CH₂Cl₂ seco (20 mL) bajo N₂ a 0°C, se añadió p-TSCI (0,703 g). Después de agitar 2 h a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y la torta se lavó con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con disolución salina concentrada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El producto crudo se trituró con n-hexano/EtOAc (60/40) y se filtró. Después de secar en vacío a 40°C, se obtuvo 3,3:17,17-bis(etilendioxo)-6 α -[4-metil(bencenosulfoniloxo)metil]androstando (1,11 g, 80%). ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 7,82 (2H, m), 7,49 (2H, m), 4,00-3,74 (10H, m), 2,46 (3H, s), 1,97-0,57 (21H, m), 0,82 (3H, s), 0,80 (3H, s).

A una disolución agitada de NaBH₄ (0,15 g) en DMSO seco (90 mL) bajo N₂, se añadió por partes 3,3:17,17-bis(etilendioxo)-6 α -[4-metil(bencenosulfoniloxo)metil]androstando (1,11 g) durante 15 min. Después de agitar durante 3 h a 80°C, la mezcla se paró a temperatura ambiente por la adición cuidadosa de H₂O (200 mL). La suspensión se extrajo con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución salina concentrada, se secaron sobre Na₂SO₄, y se evaporaron a sequedad. La mezcla se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/EtOAc 90/10) para proporcionar 3,3:17,17-bis(etilendioxo)-6 α -metilandrostando (0,70 g, 90%). ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 3,94-3,72 (8H, m), 1,98-0,53 (21H, m), 0,85 (3H, s), 0,83 (3H, s), 0,79 (3H, d).

El compuesto del título II-ai se preparó con un rendimiento del 94% a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxo)-6 α -metilandrostando por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 6-metilandrostando-3,17-diona (II-ac, Prepn. 13). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron y se evaporaron a sequedad. ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 2,77-0,75 (21H, m), 1,18 (3H, s), 0,98 (3H, d), 0,90 (3H, s).

Preparación 20

6 α -Formamidoandrostando-3,17-diona (II-aj)

A una disolución agitada de 3,3:17,17-bis(etilendioxo)-6-(E)-hidroxiiminoandrostando (Prepn. 18, 0,88 g) en n-PrOH (26 mL), se añadió Na (2,0 g) en pequeñas partes durante 20 min. La mezcla se agitó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se paró por la adición cuidadosa de MeOH. A la disolución, se añadió H₂O cuidadosamente y el disolvente orgánico se evaporó. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución salina concentrada, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. La mezcla se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CHCl₃/MeOH/26% NH₄OH 90/10/1) para proporcionar 3,3:17,17-bis(etilendioxo)-6 α -aminoandrostando (0,45 g, 53%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 3,87-3,70 (8H, m), 2,29 (1H, m), 1,98-0,50 (22H, m), 0,75 (3H, s), 0,74 (3H, s).

Una disolución 2M de ácido fórmico en CHCl₃ (0,67 mL) se añadió gota a gota a una disolución de DCC (106 mg) en CHCl₃ a 0°C. La mezcla se agitó durante 5 min adicionales y se añadió a una disolución enfriada en hielo de 3,3:17,17-bis(etilendioxo)-6 α -aminoandrostando (100 mg) en piridina (0,70 mL) durante 30 min. La mezcla se agitó en un baño de hielo durante 4 h. La evaporación del disolvente fue seguida de la adición de Et₂O. El precipitado se

retiró por filtración y se lavó con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se evaporaron a sequedad para proporcionar 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -formamidoandrostano (100 mg, 95%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 7,98-7,43 (2H, m), 3,89-3,00 (9H, m), 1,93-0,50 (20H, m), 0,81 (3H, s), 0,77 (3H, s).

- 5 El compuesto del título II-aj se preparó con un rendimiento del 96% a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -formamidoandrostano por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 6-metilenandrostano-3,17-diona (II-ac, Prepn. 13). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8,02-7,56 (2H, m), 3,74 (1H, m), 2,54-0,70 (20H, m), 1,04 (3H, s), 0,80 (3H, s).

Preparación 21

- 10 6-Difluorometilenandrostano-3,17-diona (II-ak)

15 A una disolución agitada de difluorometilfosfonato de dietilo (0,67 μ L) en DME (5,75 mL) en n-pentano (1,1 mL) a -78^oC, se añadió gota a gota una disolución 1,5 M de pentano de terc-butil-litio (2,75 mL) bajo argón. Después de 15 min a la misma temperatura, se añadió gota a gota una disolución de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstano-6-ona (0,50 g) en DME (4,5 mL) y n-pentano (1,25 mL). La mezcla se agitó a -78^oC durante 30 min adicionales y se calentó a temperatura ambiente. El n-pentano se eliminó por destilación y después de calentar a 80^oC durante 4 h la mezcla se paró con H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, ciclohexano/Et₂O 70/30) para proporcionar 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-difluorometilen-androstano (0,47 g, 85%). ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 3,85 (8H, m), 2,52-0,80 (20H, m), 0,83 (3H, s), 0,84 (3H, s).

- 20 El compuesto del título II-ak se preparó con un rendimiento del 99% a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-difluorometilenandrostano por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 6-metilenandrostano-3,17-diona (II-ac, Prepn. 13). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 2,85-0,95 (20H, m), 1,12 (3H, s), 0,88 (3H, s).

- 25 Preparación 22

6-(Espirociclopropano)androstano-3,17-diona (II-al)

30 A una disolución agitada de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-metilen-androstano (Prepn. 13, 200 mg) en tolueno seco (10 mL), bajo N₂, se añadió 1M Et₂Zn en n-hexano (2,5 mL). Después de calentar a 60^oC, se añadió por partes CH₂I₂ (0,42 mL) durante 15 min. Después de 26 h, la mezcla se enfrió y se paró por la adición cuidadosa de 1N HCl. La suspensión se extrajo con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución acuosa de NaHCO₃ al 5%, disolución salina concentrada, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El producto crudo se disolvió en acetona (20 mL) y se añadió pTSA . H₂O (39 mg) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La disolución se neutralizó por adición de NaHCO₃ acuoso al 5% y la acetona se evaporó. La suspensión acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/CH₂Cl₂/EtOAc 90/5/5) para proporcionar el compuesto del título II-al (78 mg, 48%). ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 2,51-0,83 (20H, m), 1,17 (3H, s), 0,88 (3H, s), 0,60 (1H, m), 0,41 (1H, m), 0,34 (1H, m), -0,08 (1H, m).

Preparación 23

- 40 6 α -Etililandrostano-3,17-diona (II-am)

45 A una disolución agitada de cloruro de (clorometil)trifenilfosfonio (1,20 g) en THF seco (20 mL) a -78^oC, bajo argón, se añadió gota a gota 1,6M n-butillitio en n-hexano (1,5 mL). Después de 30 min a temperatura ambiente, se añadió gota a gota una disolución de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -formilandrostano (Prepn. 14, 0,28 g) en THF seco (7 mL). La mezcla se calentó a 70^oC durante 1 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se paró por la adición de disolución salina concentrada y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El producto crudo se disolvió en THF seco (20 mL) y se agitó a -78^oC. A la disolución resultante, se añadió gota a gota 1,6 M n-butillitio en n-hexano (2,24 mL) bajo argón. Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se paró por la adición de disolución salina concentrada y se extrajo con Et₂O (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad para proporcionar 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -etilandrostano (160 mg, 46%), suficientemente puro para usarse en la etapa siguiente sin purificación adicional. ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 3,85 (8H, m), 2,46 (1H, d), 2,30-0,67 (21H, m), 0,82 (3H, s), 0,86 (3H, s).

- 55 El compuesto del título II-am se preparó con un rendimiento del 46% a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -etilandrostano por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 6-metilenandrostano-3,17-diona (II-ac, Prepn. 13). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se

evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, ciclohexano/CH₂Cl₂/acetona 80/10/10) ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 2,69-0,78 (22H, m), 1,12 (3H, s), 0,87 (3H, s).

Preparación 24

6α-(2-Hidroxietil)androstano-3,17-diona (II-an)

- 5 Se preparó 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6α-vinilandrostano con un rendimiento del 70% a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6α-formilandrostano (Prepn. 14) por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-metilandrostano (Prepn. 13). El crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/EtOAc 88/12). ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 5,47 (1H, m), 4,91 (2H, m), 3,94-3,73 (8H, m), 2,00-0,67 (21H, m), 0,88 (3H, s), 0,83 (3H, s).
- 10 Se preparó 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6α-(2-hidroxietil)androstano con un rendimiento del 96% a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6α-vinilandrostano por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6α-hidroximetil-androstano (Prepn. 14). El crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/acetona 80/20). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4,25 (1H, t), 3,86-3,70 (8H, m), 3,35 (2H, m), 1,91-0,42 (23H, m), 0,75 (3H, s), 0,74 (3H, s).
- 15 El compuesto del título II-an se preparó con un rendimiento del 100% a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6α-(2-hidroxietil)androstano por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 6-metilandrostano-3,17-diona (II-ac, Prepn. 13). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4,32 (1H, t), 3,39 (2H, m), 2,46-0,54 (23H, m), 0,98 (3H, s), 0,79 (3H, s).

20 Preparación 25

6-(E)-Metoxiiminoandrostano-3,17-diona (II-ao)

- 25 Se preparó 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-(E)-metoxiiminoandrostano con un rendimiento del 90% a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstan-6-ona (1,00 g) por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-(E)-hidroxiiminoandrostano (Prepn. 18). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución salina concentrada, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-(E)-metoxiiminoandrostano (1,04 g, 97%). ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 3,94-3,76 (8H, m), 3,73 (3H, s), 3,22 (1H, dd), 2,29-0,95 (19H, m), 0,82 (3H, s), 0,75 (3H, s).

- 30 El compuesto del título II-ao se preparó con un rendimiento del 70% a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-(E)-metoxiiminoandrostano por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 6-metilandrostano-3,17-diona (II-ac, Prepn. 13). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 3,78 (3H, s), 3,37 (1H, dd), 2,68-1,14 (19H, m), 1,01 (3H, s), 0,98 (3H, s).

Preparación 26

5α-Hidroxi-6-metilandrostano-3,17-diona (II-ap)

- 35 A una disolución agitada de 3β-hidroxiandrost-5-en-17-ona (0,81 g) en CH₂Cl₂ (7,4 mL) enfriada a 0°C, se añadió gota a gota una disolución de *m*CPBA (0,77 mg) en CH₂Cl₂ (14 mL). Después de 0,5 h a 0°C y 0,5 h a temperatura ambiente, se añadió una disolución acuosa de Na₂SO₃ al 10%. La mezcla se neutralizó por la adición de disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad para proporcionar 5α,6α-epoxiandrostan-17-ona y 5β,6β-epoxiandrostan-17-ona como una espuma blanca (mezcla 1/1; 1,24 g, 97%). ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): 3β-hidroxi-5α,6α-epoxiandrostan-17-ona δ 3,26 (1H, d), 2,96 (1H, d), 2,70-1,12 (18H, m), 1,36 (3H, s), 0,83 (3H, s); 3β-hidroxi-5β,6β-epoxiandrostan-17-ona: δ 2,98 (1H, d), 2,93 (1H, d), 2,71-1,13 (18H, m), 1,06 (3H, s), 0,84 (3H, s).
- 45 A una disolución de una mezcla 1/1 de 3β-hidroxi-5α,6α-epoxiandrostan-17-ona y 3β-hidroxi-5β,6β-epoxiandrostan-17-ona (2,10 g, 6,90 mmoles) en acetona (38 mL), se añadió gota a gota reactivo de Jones (8,35 mL), manteniendo la temperatura por debajo de 40°C. 5 min después de completar la adición, se añadió *i*-PrOH (10 mL) y, después de 10 min adicionales, la suspensión se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se trató con H₂O (300 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O (100 mL), disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% (100 mL), H₂O (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad para proporcionar 5α-hidroxiandrostano-3,6,17-triona como un sólido blanco (1,65 g, 75%). ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 5,00 (1H, s), 2,85 (2H, m), 2,45-1,25 (17H, m), 1,06 (3H, s), 0,88 (3H, s).
- 50 Una disolución de 5α-hidroxiandrostano-3,6,17-triona (2,23 g) y *p*TSA · H₂O (80 mg) en 2-metil-2-etil-1,3-dioxolano (29 mL) se agitó a 40°C durante 6 h. La disolución se neutralizó por la adición de Na₂HPO₄ acuoso al 5% y se

extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución salina concentrada, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, ciclohexano/acetona/CH₂Cl₂ 80/10/10) para proporcionar 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-5 α -hidroxiandrostano-6-ona (1,56 g, 55%). ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 4,36 (1H, s), 4,07-3,74 (8H, m), 2,64 (1H, m), 2,10-1,17 (18H, m), 0,82 (3H, s), 0,78 (3H, s).

A una suspensión agitada de bromuro de metiltrifenilfosfonio (14,1 g) en THF seco (240 mL) enfriada a 0°C bajo N₂, se añadió terc-butóxido de potasio (4,31 g). Después de agitar durante 10 min, se añadió gota a gota una disolución de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-5 α -hidroxiandrostano-6-ona (4,00 g) en THF seco (77 mL) a temperatura ambiente durante 0,5 h. Después de 2 h a temperatura ambiente, la mezcla se paró por la adición de disolución acuosa de NaH₂PO₄ al 5% y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución acuosa de NaH₂PO₄ al 5%, disolución salina concentrada, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/CH₂Cl₂/acetona 80/10/10) para proporcionar 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-5 α -hidroxi-6-metilenandrostano (2,40 g, 60%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4,71 (1H, bs), 4,51 (1H, bs), 4,12 (1H, s), 3,95-3,65 (8H, m), 2,10-1,10 (18H, m), 0,72 (3H, s), 0,70 (3H, s).

El compuesto del título II-ap se preparó con un rendimiento del 85% a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-5 α -hidroxi-6-metilenandrostano por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 6-metilenandrostano-3,17-diona (II-ac, Prepn. 13). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/AcOEt 60/40). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4,91 (1H, s), 4,81 (1H, bs), 4,58 (1H, bs), 2,82 (1H, d), 2,42-1,10 (17H, m), 0,94 (3H, s), 0,77 (3H, s).

Preparación 27

5 α -Hidroxi-6-(E)-hidroxiiminoandrostano-3,17-diona (II-aq)

Se preparó 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-5 α -hidroxi-6-(E)-hidroxiiminoandrostano con un rendimiento del 85% a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-5 α -hidroxiandrostano-6-ona (Prepn. 26) por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 6-(E)-hidroxiiminoandrostano-3,17-diona (II-ah, Prepn. 18). El crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, ciclohexano/acetona/CH₂Cl₂ 70/15/15). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 10,45 (1H, s), 4,33 (1H, s), 3,96-3,69 (8H, m), 2,96 (1H, dd), 2,02-1,08 (18H, m), 0,74 (3H, s), 0,71 (3H, s).

El compuesto del título II-aq se preparó con un rendimiento del 80% a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-5 α -hidroxi-6-(E)-hidroxiiminoandrostano por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 6-metilenandrostano-3,17-diona (II-ac, Prepn. 13). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/acetona/CH₂Cl₂ 60/20/20). ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 10,72 (1H, s), 5,35 (1H, s), 3,12 (1H, dd), 2,85-1,09 (18H, m), 0,94 (3H, s), 0,78 (3H, s).

Preparación 28

5 α -Hidroxi-6-(E)-metoxiiminoandrostano-3,17-diona (II-ar)

Se preparó 3,3:17,17-Bis(etilendioxi)-5 α -hidroxi-6-(E)-metoxiiminoandrostano con un rendimiento del 85% a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-5 α -hidroxiandrostano-6-ona (Prepn. 26) por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 6-(E)-hidroxiiminoandrostano-3,17-diona (II-ah, Prepn. 18). El crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, ciclohexano/Acetona/CH₂Cl₂ 70/15/15). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4,42 (1H, s), 3,95-3,75 (8H, m), 3,70 (3H, s), 2,87 (1H, dd), 2,00-1,10 (18H, m), 0,74 (3H, s), 0,72 (3H, s).

El compuesto del título II-ar se preparó con un rendimiento del 80% a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-5 α -hidroxi-6-(E)-metoxiiminoandrostano por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 6-metilenandrostano-3,17-diona (II-ac, Prepn. 13). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/acetona/CH₂Cl₂ 60/20/20). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 5,46 (1H, s), 3,75 (3H, s), 3,20-2,93 (1H, dd), 2,86-2,75 (1H, d), 2,30-1,10 (17H, m), 0,96 (3H, s), 0,77 (3H, s).

Preparación 29

Androstano-3,7,17-triona (II-as)

Una mezcla de 3 β -acetoxiandrost-5-eno-7,17-diona (7,97 g) y 10% Pd/C (0,80 g) en EtOH (0,5 L) se agitó bajo H₂ a presión atm durante 2 h. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó a sequedad. El producto crudo se cristalizó de Et₂O para proporcionar 3 β -acetoxiandrostano-7,17-diona (4,75 g, 60%). ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 4,57 (1H, m), 2,66-0,96 (20H, m), 1,96 (3H, s), 1,05 (3H, s), 0,77 (3H, s).

- 5 A una disolución de 3 β -acetoxiandrostando-7,17-diona en MeOH (156 mL), se añadió 5N NaOH (54 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, la disolución se evaporó y el residuo se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución salina concentrada, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 3 β -hidroxiandrostando-7,17-diona (1,70 g, 95%). ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 4,56 (1H, d), 3,35 (1H, m), 2,66-0,87 (20H, m), 1,02 (3H, s), 0,76 (3H, s).
- A una disolución agitada de 3 β -hidroxiandrostando-7,17-diona (1,60 g), TPAP (0,09 mg), NMNO (1,43 g) bajo N₂ en CH₂Cl₂ (100 mL), se añadió polvo de tamiz molecular tipo 4Å (2,6 g). Después de 0,5 h, la mezcla se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título II-as (1,29 g, 81%). ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 2,82-1,12 (20H, m), 1,39 (3H, s), 0,88 (3H, s).
- 10 Preparación 30
- 7-(E)-Hidroxiiminoandrostando-3,17-diona (II-at)
- Se preparó 3,3:17,17-Bis(etilendioxi)androstando-7-ona con un rendimiento del 82% a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-5-androsten-7-ona por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 3 β -acetoxiandrostando-7,17-diona (Prepn. 29) usando EtOAc en lugar de EtOH. El producto crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/EtOAc 6/4). ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 3,96-3,75 (8H, m), 2,54-1,10 (20H, m), 1,13 (3H, s), 0,83 (3H, s).
- 15 Se preparó 3,3:17,17-Bis(etilendioxi)-7-(E)-hidroxiiminoandrostando con un rendimiento del 95% a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstando-7-ona por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-(E)-hidroxiiminoandrostando (Prepn. 18). El producto crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 9/1). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 10,17 (1H, s), 3,88-3,70 (8H, m), 2,89 (1H, m), 2,23-0,71 (19H, m), 0,90 (3H, s), 0,77 (3H, s).
- 20 El compuesto del título II-at se preparó con un rendimiento del 50% a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7-(E)-hidroxiiminoandrostando por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 6-metilenandrostando-3,17-diona (II-ac, Prepn. 13). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/EtOAc 6/4). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 10,37 (1H, s), 2,99 (1H, m), 2,58-0,67 (19H, m), 1,12 (3H, s), 0,82 (3H, s).
- 25 Preparación 31
- 7-(E)-Metoxiiminoandrostando-3,17-diona (II-au)
- 30 Se preparó 3,3:17,17-Bis(etilendioxi)-7-(E)-metoxiiminoandrostando con un rendimiento del 90% a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstando-7-ona por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-(E)-hidroxiiminoandrostando (Prepn. 18). El producto crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 9/1). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 3,88-3,70 (8H, m), 3,69 (3H, s), 2,79 (1H, m), 2,28-0,72 (19H, m), 0,89 (3H, s), 0,77 (3H, s).
- 35 El compuesto del título II-au se preparó con un rendimiento del 55% a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7-(E)-metoxiiminoandrostando por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 6-metilenandrostando-3,17-diona (II-ac, Prepn. 13). El producto crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/EtOAc 6/4). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 3,72 (3H, s), 2,89 (1H, m), 2,63-0,93 (19H, m), 1,12 (3H, s), 0,82 (3H, s).
- Preparación 32
- 40 7-(E)-Aliloxiiminoandrostando-3,17-diona (II-av)
- Se preparó 3,3:17,17-Bis(etilendioxi)-7-(E)-aliloxiiminoandrostando con un rendimiento del 86% a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstando-7-ona por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-(E)-hidroxiiminoandrostando (Prepn. 18). El producto crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/EtOAc 6/4). ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 5,98 (1H, m), 5,23 (1H, m), 5,12 (1H, m), 4,48 (2H, ddd), 3,97-3,88 (8H, m), 2,98 (1H, m), 2,32 (1H, m), 2,24 (1H, t), 2,00-1,00 (16H, m), 1,00 (3H, s), 0,95 (1H, m), 0,85 (3H, s).
- 45 El compuesto del título II-av se preparó con un rendimiento del 76% a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7-(E)-aliloxiiminoandrostando por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 6-metilenandrostando-3,17-diona (II-ac, Prepn. 13). El producto crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/EtOAc 8/2). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 5,98 (1H, m), 5,24 (1H, m), 5,14 (1H, m), 4,48 (2H, m), 2,40-1,10 (20H, m), 1,00 (3H, s), 0,81 (3H, s).
- 50

Preparación 33

7-Metilenandrostando-3,17-diona (II-aw)

5 El 3,3:17,17-Bis(etilendioxi)-7-metilenandrostando se preparó con un rendimiento del 85% a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstando-7-ona por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-metilenandrostando (Prepn. 13). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 4,67 (1H, m), 4,60 (1H, m), 3,86 (8H, m), 2,20-1,10 (20H, m), 0,97 (3H, s), 0,86 (3H, s).

10 El compuesto del título II-aw se preparó con un rendimiento del 87% a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7-metilenandrostando por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 6-metilenandrostando-3,17-diona (II-ac, Prepn. 13). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4,70 (1H, m), 4,62 (1H, m), 2,20-1,10 (20H, m), 1,00 (3H, s), 0,88 (3H, s).

Preparación 34

7α-Hidroximetilandrostando-3,17-diona (II-av), y 7β-hidroximetilandrostando-3,17-diona (II-aw)

15 Se prepararon 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7α-hidroximetilandrostando y 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7β-hidroximetilandrostando con un rendimiento de 10% y 70% respectivamente, a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7-metilenandrostando (Prepn. 33, 2,9 g) por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6α-hidroximetilandrostando (Prepn. 14). El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/EtOAc 60/40). 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7α-hidroximetilandrostando ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 3,85-3,75 (8H, m), 3,67 (2H, m), 3,34 (1H, t), 2,00-0,90 (21H, m), 0,87 (3H, s), 0,81 (3H, s). 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7β-hidroximetilandrostando ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 3,90-3,75 (8H, m), 3,58 (2H, m), 3,31 (1H, t), 2,00-1,10 (21H, m), 0,84 (3H, s), 0,81 (3H, s).

25 Se preparó 7α-Hidroximetilandrostando-3,17-diona II-av con un rendimiento del 85% a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7α-hidroximetilandrostando por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 6-metilenandrostando-3,17-diona (II-ac, Prepn. 13). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 3,71 (2H, m), 3,30 (1H, t), 2,50-1,25 (21H, m), 1,12 (3H, s), 0,85 (3H, s).

30 Se preparó 7β-Hidroximetilandrostando-3,17-diona II-aw con un rendimiento del 85% a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7β-hidroximetilandrostando por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 6-metilenandrostando-3,17-diona (II-ac, Prepn. 13). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 3,70-3,60 (2H, m), 3,54 (1H, t), 2,50-0,90 (21H, m), 1,06 (3H, s), 0,86 (3H, s).

Preparación 35

7α-Hidroxiandrostando-3,17-diona (II-ax)

35 A una disolución agitada de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstando-7-ona (Prepn. 30, 762 mg) en THF seco (21 mL) a -78^oC bajo N₂, se añadió 1M selectride de litio en THF (2,34 mL). Después de completar la adición, la mezcla se agitó a -70^oC durante 0,5 h. Se añadió cuidadosamente gota a gota H₂O (7,8 mL) seguido de 6N NaOH (18,7 mL) y 9,8 M H₂O₂ (3,0 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió disolución salina concentrada (20 mL). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución salina concentrada, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/EtOAc 60/40) para proporcionar 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7α-hidroxiandrostando (578,6 mg, 75%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4,16 (1H, d), 3,85-3,65 (8H, m), 3,59 (1H, m), 2,00-1,00 (20H, m), 0,72 (6H, s).

45 El compuesto del título II-ax se preparó con un rendimiento del 89% a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7α-hidroxiandrostando por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 6-metilenandrostando-3,17-diona (II-ac, Prepn. 13). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4,32 (1H, bb), 3,75 (1H, m), 2,40-1,00 (20H, m), 0,96 (3H, s), 0,78 (3H, s).

Preparación 36

7α-Metilandrostando-3,17-diona (II-ay)

50 A una disolución de DABCO (70 mg) en CH₂Cl₂ seco (3 mL) a 0^oC, se añadió 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7α-hidroximetilandrostando (Prepn. 34, 90 mg), seguido de la adición de cloruro de 4-toluenosulfonilo (90 mg). Después de agitar toda la noche a temperatura ambiente, el precipitado se filtró, se lavó con CH₂Cl₂. El filtrado se evaporó a

sequedad y el residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, ciclohexano/AcOEt 80/20) para proporcionar 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7 α -[4-metil (bencenosulfonilo)metil]androstano (86 mg, 70%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 7,78 (2H, m), 7,49 (2H, m), 4,12 (1H, dd), 3,99 (1H, dd), 3,87-3,67 (8H, m), 2,42 (3H, s), 1,90-1,00 (21H, m), 0,73 (3H, s), 0,69 (3H, s).

- 5 A una disolución de NaBH₄ (30 mg) en DMSO (6 mL), se añadió 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7 α -[4-metil (bencenosulfonilo)metil]androstano (70 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió H₂O y la mezcla se extrajo con Et₂O (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, disolución salina concentrada, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, ciclohexano/Et₂O 75/25) para proporcionar 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7 α -metilandrostano
10 (34 mg, 70%). ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 3,85-3,75 (8H, m), 2,00-1,00 (21H, m), 0,92 (3H, d), 0,83 (3H, s), 0,80 (3H, s).

- Se preparó 7 α -metilandrostano-3,17-diona II-ay con un rendimiento del 90% a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7 α -metilandrostano por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 6-metilenandrostano-3,17-diona (II-ac, Prepn. 13). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 2,50-1,17 (21H, m), 1,10 (3H, s), 0,97 (3H, s), 0,87 (3H, s).

Preparación 37

7 β -Metilandrostano-3,17-diona (II-az)

- 20 Una mezcla de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7-metilenandrostano (Prepn. 33, 520 mg) y hexafluorofosfato de (1,5-ciclooctadieno) (piridina)(tríciclo hexilfosfina)iridio(I) (catalizador crabtree) (75 mg) en CH₂Cl₂ (52 mL) se agitó bajo H₂ a presión atm durante 4 h. La mezcla se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/EtOAc 85/15) para proporcionar 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7 β -metilandrostano (287,5 mg, 55%). ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 3,80-3,60 (8H, m), 2,00-1,00 (20H, m), 0,97 (3H, d), 0,89 (3H, s), 0,80 (3H, s), 0,73 (1H, m).

- 25 El compuesto del título II-az se preparó con un rendimiento del 90% a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7 β -metilandrostano por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 6-metilenandrostano-3,17-diona (II-ac, Prepn. 13). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 2,50-1,10 (20H, m), 1,07 (3H, d), 1,06 (3H, s), 0,89 (1H, m), 0,88 (3H, s).

- 30 Preparación 38

7-(Espirociclopropano)androstano-3,17-diona (II-ba)

- 35 El compuesto del título II-ba se preparó con un rendimiento del 45% a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7-metilenandrostano (Prepn. 35) por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 6-(espirociclopropano)androstano-3,17-diona (II-al, Prepn. 22). El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/EtOAc/acetona 10/10/1). ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 2,52-0,84 (20H, m), 1,16 (3H, s), 0,87 (3H, s), 0,60 (1H, m), 0,42 (1H, m), 0,35 (1H, m), -0,09 (1H, m).

Preparación 39

7 α -Formamidometilandrostano-6,17-diona (II-bb)

- 40 Se preparó 3,3:17,17-Bis(etilendioxi)-7 α -aminoandrostano a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7-(E)-hidroxiiminoandrostano (Prepn. 30, 1,61 g) por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -aminoandrostano (Prepn. 20). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90/10/1) para proporcionar una mezcla de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7 α -aminoandrostano y 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7 β -aminoandrostano (1,19 g, mezcla 35/65).

- 45 A una disolución agitada de una mezcla 35/65 de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7 α -aminoandrostano y 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7 β -aminoandrostano (1,17 g) bajo N₂ en CH₂Cl₂ (35 mL) a 0°C, se añadieron Et₃N (1,67 mL) y cloruro de 9-fluorenilmetoxicarbonilo (1,39 g). Después de agitar toda la noche a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con 5% NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/EtOAc 70/30) para proporcionar éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido [3,3:17,17-bis(etilendioxi)-androstano-7 α -il]carbámico (505 mg, 28%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 7,90 (2H, m), 7,71 (2H, m), 7,54 (1H, m), 7,43-7,22 (4H, m), 4,50-4,10 (3H, m), 3,90-3,80 (8H, m), 3,66 (1H, m), 1,90-0,80 (19H, m), 0,77 (6H, s), 0,70-0,65 (1H, m).

A una disolución agitada de éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido [3,3:17,17-bis(etilendioxi)-androstano-7 α -il]carbámico (464 mg) en THF seco (29 mL) a 0°C, se añadió 1M fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1,13 mL). Después de completar la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La disolución se concentró hasta un volumen pequeño y se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 26% 92/8/0,8) para proporcionar 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7 α -amino-metilandrostando (247 mg, 84%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 3,82-3,65 (8H, m), 2,81 (1H, m), 1,90-1,00 (22H, m), 0,77 (3H, s), 0,75 (3H, s).

Se preparó 3,3:17,17-Bis(etilendioxi)-7 α -formamidoandrostano con un rendimiento del 92% a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7 α -aminometilandrostando por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -formamidoandrostano (Prepn. 20). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8,10 (1H, m), 7,98 (1H, m), 4,05 (1H, m), 3,89-3,20 (8H, m), 1,93-0,50 (20H, m), 0,80 (3H, s), 0,78 (3H, s).

El compuesto del título II-bb se preparó con un rendimiento del 97% a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7 α -formamido androstano por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 6-metilenandrostando-3,17-diona (II-ac, Prepn. 13). El producto crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/Acetona 70/30). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 8,10 (1H, m), 7,98 (1H, m), 4,05 (1H, m), 2,50-0,70 (20H, m), 1,02 (3H, s), 0,80 (3H, s).

Preparación 40

7 α -Metoxicarbonilandrostando-3,17-diona (II-bc)

Se obtuvo 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7 α -hidroximetilandrostando (2,86 g, 95%) por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-hidroximetilandrostando (Prepn. 14) empezando a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7-metilenandrostando (Prepn. 33, 2,89 g). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución salina concentrada, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/EtOAc 45/55). ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 3,90-3,70 (8H, m), 3,50 (2H, m), 3,35 (1H, t), 2,05-0,66 (21H, m), 0,83 (3H, s), 0,80 (3H, s).

A una disolución de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7 α -hidroximetil-androstando (2,86 g) en DMSO (30 mL), se añadió IBX (3,95 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se paró por la adición de H₂O (150 mL) y Et₂O (150 mL). Después de agitar durante 15 min, la mezcla se filtró y la torta se lavó con Et₂O. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución salina concentrada, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/EtOAc 75/35) para proporcionar 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7 α -formilandrostando (2,36 g, 83%). ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 9,96 (1H, d), 3,95-3,75 (8H, m), 2,50 (1H, m), 2,30-0,69 (20H, m), 0,89 (3H, s), 0,84 (3H, s).

Se preparó 7 α -Formilandrostando-3,17-diona con un rendimiento del 85% a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7 α -formilandrostando (2,36 g) por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 6-metilenandrostando-3,17-diona (II-ac, Prepn. 13). ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 9,95 (1H, d), 2,57-0,80 (21H, m), 0,95 (3H, s), 0,80 (3H, s).

A una suspensión agitada de 7 α -formilandrostando-3,17-diona (1,77 g) en t-ButOH (35 mL) y disolución acuosa de Na₂HPO₄ al 5% (21,5 mL), se añadió KMnO₄ 1N acuoso (35 mL). Después de 5 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se paró por la adición de disolución acuosa de NaHSO₃ al 40%. La suspensión se filtró, se lavó con H₂O y el filtrado se liofilizó. El residuo se recogió con H₂O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (4 x 70 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad para proporcionar 7 α -carboxiandrostando-3,17-diona (1,80 g, 96%). ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 12,00 (1H, bb), 2,65 (1H, m), 2,45-0,70 (20H, m), 1,00 (3H, s), 0,79 (3H, s).

A una disolución agitada de 7 α -carboxiandrostando-3,17-diona (680 mg) en CH₂Cl₂ (30 mL) a 0°C, se añadieron MeOH (160 μ L), DMAP (20 mg) y EDAC (800 mg). Después de agitar toda la noche a temperatura ambiente, se añadió H₂O y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, disolución salina concentrada, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/EtOAc 60/40) para proporcionar el compuesto del título II-bc (500 mg, 70%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 3,63 (3H,s), 2,85 (1H, m), 2,50-0,75 (20H, m), 1,12 (3H, s), 0,86 (3H, s).

Preparación 41

6-(E)-Hidroxiimino-7 α -hidroxiandrostando-3,17-diona (II-bd)

Una disolución de clorotrimetilsilano (3,7 mL) y LDA (15,6 mL, 1,5M en THF) en THF seco (15 mL) a -78°C bajo nitrógeno se añadió gota a gota, en 30 minutos, a una disolución de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstando-6-ona (1,43 g) en THF (15 mL) a -78°C. Después de 2 h, se añadió TEA (7,3 mL) a -20°C seguido, después de 30', de la adición de NaHCO₃ sólido. Después de extraer con EtOAc (3 x), los extractos orgánicos combinados se lavaron con

disolución salina concentrada (3 x), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, ciclohexano/EtOAc 90/10) para proporcionar 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-trimetilsililoxiandrosto-6-eno (1,35 g, 80%). ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 4,67 (1H, m), 3,94-3,76 (8H,m), 2,31 (1H, m), 2,00-0,90 (17H, m), 0,86 (3H, s), 0,83 (3H, s), 0,17 (9H, s).

- 5 A una disolución agitada de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-trimetilsililoxi-androst-6-eno (940 mg) en CH₂Cl₂ (50 mL) a -15°C se añadió NaHCO₃ sólido (683 mg) a -15°C seguido de la adición de mCPBA (550 mg, 70%). Después de 1 h, se añadió TBAF (2,56 g) y se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla se paró por la adición de disolución salina concentrada y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/EtOAc 60/40) para proporcionar 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7α-hidroxiandrostando-6-ona (660 mg, 80%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 5,63 (1H, d), 3,90-3,70 (8H, m), 3,53 (1H, m), 3,13 (1H, m), 2,00-1,00 (17H, m), 0,74 (3H, s), 0,62 (3H, s).

- 15 Se obtuvo 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-(E)-hidroxiimino7α-hidroxiandrostando (628 mg, 92%) a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7α-hidroxiandrostando-6-ona (660 mg) por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 6-(E)-hidroxiiminoandrostando-3,17-diona (II-ah, Prepn. 18). El producto crudo se usó sin purificación en la etapa siguiente. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 10,42 (1H, s), 4,90 (1H, d), 4,80 (1H, m), 3,90-3,75 (8H, m), 2,75 (1H, m), 1,90-1,00 (17H, m), 0,73 (3H, s), 0,61 (3H, s).

- 20 El compuesto del título II-bd se preparó (500 mg, 60%) a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-(E)-hidroxiimino-7α-hidroxiandrostando-6-ona (628 mg) por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 6-metilenandrostando-3,17-diona (II-ac, Prepn. 13). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución salina concentrada, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/acetona/CH₂Cl₂ 40/30/30). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 10,76 (1H, s), 5,14 (1H, d), 5,02 (1H, m), 2,84 (1H, m), 2,70-1,10 (17H, m), 0,85 (3H, s), 0,78 (3H, s).

Preparación 42

- 25 6α-hidroximetilandrostando-3,7,17-triona (II-be)

- Se preparó 3,3:17,17-Bis(etilendioxi)-7-trimetilsililoxiandrosto-6-eno (1,82 g, 84%) a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstando-7-ona (1,86 g) por el procedimiento descrito para la preparación de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-trimetilsililoxiandrosto-6-eno (Prepn. 41). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/EtOAc 92/8). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4,35 (1H, m), 3,90-3,70 (8H, m), 2,20-2,05 (1H, m), 1,90-0,90 (17H, m), 0,79 (3H, s), 0,69 (3H, s), 0,15 (9H, s).

- 35 A una disolución de 2,6-difenilfenol (3,80 g) en DCM (50 mL), se añadió trimetilaluminio (4 mL, 2M en hexanos). Después de 1 h, la mezcla se calentó a 0°C y se añadió una disolución de trioxano (231 mg) en DCM (1 mL). Después de 1 h, la mezcla se enfrió a -78°C y se añadió una disolución de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7-trimetilsililoxiandrosto-6-eno (1,21 g) en DCM (15 mL) y se agitó toda la noche a -20°C. La reacción se paró por la adición de una disolución saturada de NaHCO₃. La mezcla se filtró en una almohadilla de celite y se lavó con DCM. El filtrado se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta un volumen pequeño. Se añadió TBAF (2,8 mL, 1M en THF) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La disolución verde oliva se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/EtOAc 30/70) para proporcionar 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6α-hidroximetilandrostando-7-ona (783 mg, 72%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4,05 (1H, t), 3,90-3,70 (8H, m), 3,50 (2H, m), 2,45-2,28 (2H, m), 2,10-1,95 (1H, m), 1,90-1,10 (16H, m), 1,05 (3H, s), 0,75 (3H, s).

- 45 El compuesto del título II-be se preparó (570 mg, 92%) a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6α-hidroximetilandrostando-7-ona (780 mg) por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de 6-metilenandrostando-3,17-diona (II-ac, Prepn. 13). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución salina concentrada, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El residuo se usó sin purificación en la etapa siguiente. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4,25 (1H, t), 3,55 (2H, m), 2,51 (2H, m), 2,10 (1H, m), 1,90-1,10 (16H, m), 0,95 (3H, s), 0,80 (3H, s).

Preparación 43

- 50 3β-[(R,S)-1-terc-Butoxicarbonilpiperidin-3-il]carboniloxi]androstando-6,17-diona (II-bf)

- 55 A una suspensión agitada de 3β-terc-butildimetilsililoxiandrostando-6a,17β-diol (EP 0825197 A2, 6,21 g) en DMSO (160 mL), se añadió IBX (16,45 g) a temperatura ambiente. Después de 1,5 h, la mezcla se paró a temperatura ambiente por la adición de H₂O (300 mL). Después de 15 min, la mezcla se filtró y la torta se lavó con H₂O. La torta se extrajo con Et₂O (4 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad para proporcionar 3β-terc-butildimetil-sililoxiandrostando-6,17-diona (0,36 g, 75%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 3,54 (1H, m), 2,47-1,08 (20H, m), 0,84 (9H, s), 0,77 (3H, s), 0,66 (1H, s), 0,01 (6H, s).

A una suspensión agitada de 3 β -terc-butildimetilsiloxiandrostando-6,17-diona (2,00 g) en EtOH (20 mL), se añadió HCl al 37% (40 μ L). Después de 3 h, la disolución se paró con NaHCO₃ acuoso al 5% a pH 7. El disolvente orgánico se evaporó y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 350 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NH₄Cl acuoso saturado, disolución salina concentrada, H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad.

- 5 El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, ciclohexano/EtOAc 90/10) para proporcionar 3 β -hidroxiandrostando-6,17-diona (1,25 g, 86%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4,56 (1H, d), 3,31 (1H, m), 2,45-1,15 (20H, m), 0,77 (3H, s), 0,65 (3H, s).

Una disolución de 3 β -hidroxiandrostando-6,17-diona (60, 15 mg), EDAC (75,7 mg), ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-3-piperidinacarboxílico (50,7 mg), DMAP (1,2 mg) en THF (1,9 mL) y H₂O (100 μ L) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con THF, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, ciclohexano/EtOAc 10/90) para proporcionar el compuesto del título II-bf (49 mg, 50%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4,62 (1H, m), 3,50-1,20 (29H, m), 1,35 (9H, s), 0,78 (3H, s), 0,69 (3H, s).

Preparación 44

- 15 3 β -(N-(terc-Butoxicarbonil)piperidin-4-ilcarboniloxi)androstando-6,17-diona (II-bg)

Preparado con un rendimiento del 62% a partir de 3 β -hidroxiandrostando-6,17-diona y ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinacarboxílico por el procedimiento descrito en la Prepn. 43. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4,65 (1H, m), 3,60-1,20 (29H, m), 1,35 (9H, s), 0,78 (3H, s), 0,69 (3H, s).

Preparación 45

- 20 3 β -(N-(terc-Butoxicarbonil)azetidín-3-ilcarboniloxi)androstando-6,17-diona (II-bh)

Preparado con un rendimiento del 65% a partir de 3 β -hidroxiandrostando-6,17-diona y ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-3-azetidínacarboxílico por el procedimiento descrito en la Prepn. 43. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4,66 (1H, m), 4,50-1,00 (29H, m), 1,35 (9H, s), 0,78 (3H, s), 0,69 (3H, s).

Preparación 46

- 25 3 β -(N-(terc-Butoxicarbonil)pirrolidín-3R,S-ilcarboniloxi)androstando-6,17-diona (II-bi)

Preparado con un rendimiento del 75% a partir de 3 β -hidroxiandrostando-6,17-diona y ácido 3R,S-[1-(terc-butoxicarbonil)-pirrolidín]-carboxílico por el procedimiento descrito en la Prepn. 43. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4,59 (1H, m), 3,45-2,85 (5H, m), 2,40-1,10 (22H, m), 0,78 (3H, s), 0,69 (3H, s).

Preparación 47

- 30 3 β -N-(terc-Butoxicarbonil)morfolin-2(R,S)-ilcarboniloxi)androstando-6,17-diona (II-bj)

Preparado con un rendimiento del 77% a partir de 3 β -hidroxiandrostando-6,17-diona y ácido R,S N-(terc-butoxicarbonil)morfolin-2-il carboxílico por el procedimiento descrito en la Prepn. 43. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4,66 (1H, m), 4,15-2,50 (7H, m), 2,50-1,10 (20H, m), 1,35 (9H, s), 0,78 (3H, s), 0,69 (3H, s).

Preparación 48

- 35 3 β -(N,N'-Bis(terc-butoxicarbonil)piperacín-2(R,S)-ilcarboniloxi)androstando-6,17-diona (II-bk)

Preparado con un rendimiento del 85% a partir de 3 β -hidroxiandrostando-6,17-diona y ácido R,S N,N'-bis(terc-butoxicarbonil)piperacín-2-ilcarboxílico por el procedimiento descrito en la Prepn. 43. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4,72 (1H, m), 4,40-3,20 (7H, m), 2,60-1,15 (20H, m), 1,35 (18H, s), 0,78 (3H, s), 0,69 (3H, s).

Preparación 49

- 40 3 α -Mercapto-6-metilenandrostando-17-ona (II-bl)

A una disolución de trifenílfosfina (2,38 g) en THF (140 mL) enfriada a 0°C, se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,79 mL) gota a gota. Después de agitar durante 30 minutos, se añadieron ácido tioacético (0,65 mL) y androstando-3 β ,6 α ,17 β -triol (2,00 g). Después de 2 h a 0°C y toda la noche a temperatura ambiente, se añadió EtOAc. La mezcla se lavó con agua y la capa orgánica se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, ciclohexano/EtOAc 55:45) para proporcionar 3 α -acetiltioandrostando-6 α ,17 β -diol (1,60 g, 66%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4,42 (1H, bb), 4,28 (1H, bb), 3,91 (1H, bb), 3,42 (1H, m), 3,11 (1H, m), 2,28 (3H, s), 2,00-0,80 (20H, m), 0,74 (3H, s), 0,60 (3H, s).

- 45

5 A una suspensión agitada de 3 α -acetiltioandrostano-6 α ,17 β -diol (1,40 g) en CH₂Cl₂ (50 mL), se añadieron NMNO (1,37 g), TPAP (68 mg) y tamices moleculares 4Å en polvo (2,1 g) a temperatura ambiente. Después de 2 h, se añadieron de nuevo NMNO (0,7 g), TPAP (34 mg) y tamices moleculares 4Å (1 g) y la reacción se agitó durante 1,5 h adicionales. El producto crudo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, ciclohexano/EtOAc 7:3) para proporcionar 3 α -acetiltioandrostano-6,17-diona (1,07 g, 76%). ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 3,99 (1H, bb), 2,55-1,20 (23H, m), 0,86 (3H, s), 0,79 (3H, s).

10 A una disolución agitada de 3 α -acetiltioandrostano-6,17-diona (600 mg) en THF (8 mL) enfriada a -50°C, se añadió una disolución de iluro preparada a partir de bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,47 g) en THF seco (8 mL) a -50°C y terc-butóxido de potasio (484 mg). Después de 2 h, la temperatura se subió hasta temperatura ambiente. La mezcla se paró por la adición de disolución acuosa de NaH₂PO₄ al 5% y se extrajo con EtOAc (2 x 60 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución acuosa de NaH₂PO₄ al 5%, disolución salina concentrada, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash (n-hexano/EtOAc 9/1) para proporcionar 3 α -acetiltio-6-metilenandrostano-17-ona (210 mg, rendimiento del 35%) y 3 α -mercapto-6-metilenandrostano-17-ona (208 mg, rendimiento del 35%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): 3 α -acetiltio-6-metilenandrostano-17-ona: δ 4,73 (1H, m), 4,39 (1H, m), 3,96 (1H, m), 2,44-0,84 (20H, m), 2,29 (3H, s), 0,75 (3H, s), 0,66 (3H, s); . 3 α -mercapto-6-metilenandrostano-17-ona: δ 4,73 (1H, m), 4,38 (1H, m), 3,57 (1H, m), 2,52 (1H, d), 2,45-0,95 (20H, m), 0,76 (3H, s), 0,63 (3H, s).

20 A una disolución de 3 α -acetiltio-6-metilenandrostano-17-ona (210 mg) en MeOH (3 mL), se añadió 1N NaOH (0,6 mL). Después de 1 h a temperatura ambiente se añadió una disolución acuosa de NaH₂PO₄ al 5% y la mezcla se extrajo con Et₂O (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución salina concentrada, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (185 mg, 100%).

Preparación 50

3 α -Mercaptoandrostano-6,17-diona (II-bm)

25 A una suspensión de 3 α -acetiltioandrostano-6,17-diona (1,07 g) en MeOH (30 mL), se añadió propanotiolato de sodio (0,28 g) y la reacción se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó con 1N HCl. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con disolución salina concentrada, y se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad para proporcionar 3 α -mercaptoandrostano-6,17-diona (943 mg, 100%), usado sin purificación adicional. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 3,54 (1H, m), 2,77 (1H, m), 2,54 (1H, d), 2,45-1,10 (19H, m), 0,78 (3H, s), 0,66 (3H, s).

30 Preparación 51

3 α -[1-(terc-Butoxicarbonil)pirrolidin-3(S)-il]-(Z)-vinil]androstano-6,17-diona (II-bn)

35 Siguiendo el procedimiento descrito en EP 0825197 A2 y empezando a partir de androstano-3,6,17-triona (3,90 g), se obtuvieron 3 β -formilandrostano-6,17-diona (2,40 g, 62%) y 3 α -formilandrostano-6,17-diona (0,78 g, 20%) después de separar por cromatografía flash (SiO₂; CH₂Cl₂:EtOAc 9:1). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): isómero β : δ 9,57 (1H, d), 2,45-1,10 (21H, m), 0,78 (3H, s), 0,66 (3H, s); isómero α : δ 9,56 (1H, bs), 2,60-0,95 (21H, m), 0,76 (3H, s), 0,60 (3H, s).

40 Siguiendo el procedimiento descrito en US 006100279A y empezando a partir de 3 α -formilandrostano-6,17-diona (117 mg) y yoduro de [3-(S)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-pirrolidinilmetil]trifenilfosfonio (Prepn. 52, 318 mg), se obtuvo el compuesto del título II-bn después de cromatografía flash (SiO₂, EtOAc/n-hexano 1/1) con un rendimiento del 73%. ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 5,82 (1H, t), 5,25 (1H, t), 3,55-3,05 (4H, m), 3,00-2,05 (7H, m), 2,00-1,10 (26H, m), 0,86 (3H, s), 0,78 (3H, s).

Preparación 52

Yoduro de [3-(S)-1-(terc-Butoxicarbonil)-3-pirrolidinilmetil]trifenilfosfonio

45 Siguiendo el procedimiento descrito en US 006100279A y empezando a partir de (S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinmetanol (1,1 g), se obtuvo el compuesto del título (1,50 g) como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 7,95-7,60 (15H, m), 3,95-3,65 (2H, m), 3,10-2,60 (3H, m), 1,90-1,70 (1H, m), 1,60-1,40 (1H, m), 1,30 (11H, m).

Preparación 53

3 α -[1-(terc-Butoxicarbonil)pirrolidin-3(R)-il]-(Z)-vinil]androstano-6,17-diona (II-bo)

50 Siguiendo el procedimiento descrito en US 006100279A y empezando a partir de 3 α -formilandrostano-6,17-diona (II-bp, Prepn. 51, 50 mg) y yoduro de [3-(R)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-pirrolidinilmetil]trifenilfosfonio (II-br, Prepn. 56, 136 mg), se obtuvo el compuesto del título II-bo después de cromatografía flash (SiO₂; EtOAc/n-hexano 1/1), con un

rendimiento del 62%. ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 5,80 (1H, t), 5,20 (1H, t), 3,55-3,05 (4H, m), 3,00-2,05 (7H, m), 2,00-1,10 (26H, m), 0,85 (3H, s), 0,77 (3H, s).

Preparación 54

Yoduro de [3-(R)-1-(terc-Butoxicarbonil)-3-pirrolidinilmetil]trifenil-fosfonio

- 5 Siguiendo el procedimiento descrito en US 006100279A y empezando a partir de (R)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinmetanol (1,10 g), se obtuvo el compuesto del título (1,00 g) como un aceite viscoso. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 7,95-7,60 (15H, m), 3,95-3,65 (2H, m), 3,10-2,60 (3H, m), 1,90-1,70 (1H, m), 1,60-1,40 (1H, m), 1,30 (11H, m).

Preparación 55

- 10 3α-[1-(terc-Butoxicarbonil)piperidin-4-il]-(Z)-vinil]androstano-6,17-diona (II-bp)

Siguiendo el procedimiento descrito en US 006100279A y empezando a partir de 3α-formilandrostano-6,17-diona (Prepn. 51, 66 mg) y yoduro de [1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinilmetil]trifenilfosfonio (Prepn. 56, 189 mg), se obtuvo el compuesto del título después de cromatografía flash (SiO₂; EtOAc/n-hexano 1/1), con un rendimiento del 50%. ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 5,74 (1H, t), 5,19 (1H, t), 4,20-3,95 (2H, m), 3,00-1,05 (37H, m), 0,85 (3H, s), 0,77 (3H, s).

- 15

Preparación 56

Yoduro de [1-(terc-Butoxicarbonil)-4-piperidinilmetil]trifenilfosfonio

- 20 Siguiendo el procedimiento descrito en US 006100279A y empezando a partir de 1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinmetanol (2,00 g), se obtuvo el compuesto del título (3,00 g) como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 7,95-7,60 (15H, m), 3,80-3,50 (4H, m), 2,70-2,50 (2H, m), 2,00-1,80 (1H, m), 1,50-1,30 (11H, m), 1,30-1,10 (2H, m).

Preparación 57

3α-[1-(terc-Butoxicarbonil)azetidín-3-il]-(Z)-vinil]androstano-6,17-diona (II-bq)

- 25 Siguiendo el procedimiento descrito en US 006100279A y empezando a partir de 3α-formilandrostano-6,17-diona (Prepn. 51, 100 mg) y yoduro de [1-(terc-butoxicarbonil)-3-azetidínilmetil]trifenilfosfonio (Prepn. 58, 265 mg), se obtuvo el compuesto del título después de cromatografía flash (SiO₂; EtOAc/n-hexano 1/1), con un rendimiento del 70%. ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 5,82 (1H, t), 5,65 (1H, t), 4,15-3,95 (2H, m), 3,65-3,45 (3H, m), 2,60-1,10 (30H, m), 0,86 (3H, s), 0,77 (3H, s).

Preparación 58

- 30 Yoduro de [1-(terc-Butoxicarbonil)-3-azetidínilmetil]trifenilfosfonio

Siguiendo el procedimiento descrito en US 006100279A y empezando a partir de 1-(terc-butoxicarbonil)-3-azetidínmetanol (600 mg), se obtuvo el compuesto del título (1,10 g) como un polvo blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 7,95-7,60 (15H, m), 4,10-3,90 (2H, m), 3,75-3,60 (2H, m), 3,50-3,30 (2H, m), 3,10-2,90 (1H, m), 1,35 (9H, s).

- 35 Preparación 59

6α-Hidroximetil-7α-hidroxiandrostano-3,17-diona (II-br)

- 40 A una disolución agitada de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6α-hidroximetilandrostano-7-ona (Prepn. 42) (2,00 g) en MeOH (100 mL), se añadió NaBH₄ (270 mg) a 0°C y la temperatura se subió hasta rt. Después de 1 h, la mezcla se paró por la adición de NaH₂PO₄ al 5% y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución salina concentrada, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El residuo se disolvió en dioxano (25 mL) y se añadió 1N HCl (8 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/CH₂Cl₂/acetona 50/25/25) para proporcionar el compuesto del título II-br con un rendimiento del 73%. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4,36 (1H, t), 4,26 (1H, d), 3,86 (1H, m), 3,43 (2H, m), 2,40-1,10 (19H, m), 0,99 (3H, s), 0,79 (3H, s).

- 45 Preparación 60

7α-Metoximetilandrostano-3,17-diona (II-bs)

Siguiendo el procedimiento descrito en la Prepn. 15 y empezando a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7α-hidroximetilandrostano (Prepn. 34, 2,00 g), se obtuvo el compuesto del título II-bs con un rendimiento del 70%. ¹H-

RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 3,30 (3H, s), 3,28 (2H, m), 2,53-0,75 (21H, m), 1,13 (3H, s), 0,90 (3H, s).

Preparación 61

7α-Metoxiandrostando-3,17-diona (II-bt)

- 5 Siguiendo el procedimiento descrito en la Prepn. 15 y empezando a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7α-hidroxiandrostando (Prepn. 35, 1,50 g), se obtuvo el compuesto del título II-bt con un rendimiento del 68%. ¹H-RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm de TMS): δ 3,35 (3H, s), 2,58-1,00 (21H, m), 0,96 (3H, s), 0,78 (3H, s).

Preparación 62

- 10 (Z) 3-[(S)-3-N-(9H-Fluoren-9-ilmetil)pirrolidinil]oxiimino-5α-hidroxi-6-(E)-hidroxiiminoandrostando-3,17-diona (II-bu) y (E) 3-[(S)-3-N-(9H-Fluoren-9-ilmetil)pirrolidinil]oxiimino-5α-hidroxi-6-(E)-hidroxiiminoandrostando-3,17-diona (II-bv)

- 15 Los compuestos del título se obtuvieron siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y empezando a partir de 5α-hidroxi-6-(E)-hidroxiiminoandrostando-3,17-diona (II-aq, Prepn. 27, 1,6 g) y dihidrocloruro de 3-(S)-pirrolidiniloxiamina (III-d, Prepn. 4, 840 mg). Al producto crudo (1,8 g, relación 55/45 de los isómeros E/Z) y Et₃N (1,4 mL) en CH₂Cl₂ (18 mL) se añadió, bajo N₂, a 0°C, cloruro de 9-fluorenilmetoxicarbonilo (1,2 g). Después de agitar toda la noche a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ al 5%, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CH₂Cl₂/acetona 85/15) para proporcionar (Z) 3-[(S)-3-N-(9H-fluoren-9-ilmetil)pirrolidinil]oxiimino-5α-hidroxi-6-(E)-hidroxiiminoandrostando-3,17-diona (II-bu, 920 mg) y (E) 3-[(S)-3-N-(9H-fluoren-9-ilmetil)pirrolidinil]oxiimino-5α-hidroxi-6-(E)-hidroxiiminoandrostando-3,17-diona (II-bv, 930 mg). II-bu: ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 10,70 (1H, bs), 7,90-6,90 (9H, m), 4,87 (1H, bs), 4,73 (1H, bs), 4,46-4,10 (2H, m), 3,35-3,10 (6H, m), 3,15 (1H, m), 3,00 (1H, m), 2,70-1,00 (17H, m), 0,84 (3H, s), 0,78 (3H, s). II-bv: ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 10,60 (1H, bs), 7,90-6,90 (9H, m), 4,86 (1H, bs), 4,73 (1H, bs), 4,46-4,10 (2H, m), 3,35-3,10 (6H, m), 3,15 (1H, m), 3,00 (1H, m), 2,70-1,00 (17H, m), 0,84 (3H, s), 0,78 (3H, s).

Preparación 63

- 25 6-(E)-Hidroxiiminoandrostando-4-eno-3,17-diona (II-bw)

- 30 Una disolución de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-5α-hidroxi-6-(E)-hidroxiiminoandrostando (Prepn. 27) (1,05 g) y pTSA H₂O (4,00 g) en acetona (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La disolución se neutralizó por la adición de NaHCO₃ acuoso al 5% y la acetona se evaporó. La suspensión acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/CH₂Cl₂/acetona 80/10/10) para proporcionar el compuesto del título II-bw con un rendimiento del 67%. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 11,60 (1H, s), 5,90 (1H, s), 3,36 (1H, d), 2,60-1,15 (16H, m), 1,08 (3H, s), 0,82 (3H, s).

Preparación 64

Hidrocloruro de (RS) 3-Bromopirrolidina

- 35 A una disolución de (RS) 1-terc-butoxicarbonil-3-pirrolidinol (Prepn. 3) (3,00 g) en THF (90 mL), se añadió trifetilfosfina (12,4 g), y se vertió una disolución de CBr₄ (15,4 g) en THF (90 mL) y la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente orgánico se evaporó y el residuo se extrajo con EtOAc (4 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂, ciclohexano/EtOAc 80/20) para proporcionar (RS) 1-terc-butoxicarbonil-3-bromopirrolidina con un rendimiento del 80% como un aceite amarillo. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 4,85 (1H, m), 3,70-3,59 (1H, m), 3,55-2,10 (5H, m), 1,35 (9H, s).

El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 75% siguiendo el procedimiento descrito en la Prepn. 1. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm de TMS): δ 9,50 (2H, bb), 4,85 (1H, m), 3,70-3,59 (1H, m), 3,55-2,10 (5H, m).

Resultados Biológicos

- 45 Para ensayar la inhibición de la actividad enzimática de la ATPasa de Na⁺,K⁺, la ATPasa de Na⁺,K⁺ se purificó según Jorghensen (Jorghensen P., BBA, 1974, 356, 36) y Erdmann (Erdmann E. et al., *Arzneim. Forsh.*, 1984, 34, 1314) y la inhibición se midió como % de hidrólisis de ³²P-ATP en presencia y en ausencia del compuesto ensayado (Mall F. et al., *Biochem. Pharmacol.*, 1984, 33, 47; véase la Tabla 1).

50

Tabla 1. Inhibición de la ATPasa de Na⁺,K⁺ de Riñón de Perro

Ejemplo n°	Inhibición de la ATPasa de Na ⁺ ,K ⁺ , Cl ₅₀ , μM	Ejemplo n°	Inhibición de la ATPasa de Na ⁺ ,K ⁺ , Cl ₅₀ , μM
I-aa	4,1	I-ab	0,26
I-ac	0,11	I-ad	0,83
I-ae	0,026	I-af	0,016
I-ag	0,11	I-ah	23
I-ai	11	I-aj	33
I-ak	41	I-al	1,3
I-am	0,21	I-an	0,58
I-ao	2,3	I-ap	0,38
I-aq	0,046	I-ar	0,026
I-as	0,32	I-at	0,14
I-au	0,16	I-av	0,016
I-aw	0,34	I-ax	0,26
I-ay	0,041	I-az	0,021
I-ba	0,22	I-bb	0,11
I-bc	0,058	I-bd	0,018
I-be	0,26	I-bf	7,6
I-bg	5,7	I-bh	0,012
I-bi	6,0	I-bj	0,48
I-bk	0,48	I-bl	92
I-bm	1,4	I-bn	95
I-bo	21	I-bp	0,041
I-bq	0,081	I-br	86
I-bs	1,9	I-bt	13
I-bu	0,11	I-bv	0,15
I-bw	0,039	I-bx	96
I-by	12	I-bz	94
I-ca	6,0	I-cb	0,089
I-cc	0,57	I-cd	0,038
I-ce	3,0	I-cf	4,0
I-cg	0,24	I-ch	0,16
I-ci	0,33	I-cj	0,22
I-ck	0,21	I-cl	0,15
I-cm	0,14	I-cn	0,34
I-co	0,024	I-cp	4,6

I-cq	0,96	I-cr	1,0
I-cs	0,013	I-ct	0,27
I-cu	2,6	I-cv	92
I-cw	11	I-cx	4,2
I-cy	4,2	I-cz	12
I-da	68	I-db	20
I-dc	95	I-dd	24
I-de	0,39	I-df	0,36
I-dg	0,89	I-dh	0,83
I-di	0,21	I-dj	0,036
I-dk	0,0058	I-dl	0,17
I-dm	8,1	I-dn	5,9
I-do	0,49	I-dp	1,2
I-dq	1,1	I-dr	0,87
I-ds	0,0067	I-dt	3,8
I-du	0,030	I-dv	0,22
I-dw	1,1	I-dx	0,050
digoxina	0,40	compuesto 22b	0,33

5 Además, los compuestos de la invención poseen características inotrópicas positivas, como se muestra por la infusión intravenosa lenta en cobayas anestesiados según Cerri (Cerri A. et al., J. Med. Chem. 2000, 43, 2332) y tienen una baja toxicidad, es decir, una relación terapéutica mejor, cuando se comparan con esteroides cardiotónicos estándar, por ejemplo, digoxina.

Los compuestos de la presente invención muestran una mayor eficacia y/o una relación terapéutica mejor y/o una duración de la acción más larga comparados con el compuesto 22b (hidrocloruro de (EZ) 3-(2-aminoetoxiimino)androstano-6,17-diona) indicado por S. De Munari et al., en J. Med. Chem. 2003, 64, 3644-3654.

10 Se determinó la actividad de algunos compuestos de fórmula general (I) en los ensayos mencionados anteriormente y los resultados se muestran en la Tabla 2 siguiente. La actividad inotrópica se muestra como el máximo incremento en la fuerza contráctil (E_{max} medido como $+dP/dT_{max}$), dosis que induce el máximo efecto inotrópico positivo (DE_{max}), potencia inotrópica (DE_{80} , dosis que incrementa $+dP/dT_{max}$ un 80%); la toxicidad, como relación entre la dosis letal y la potencia inotrópica, o relación de seguridad, (calculada para los animales muertos); la dosis máxima infundida en los animales supervivientes; la duración del efecto inotrópico como la disminución del efecto de la DE_{max} medido 20 minutos después del final de la infusión.

Tabla 2. Efecto Inotrópico y Dosis Letal en Cobayas Anestesiados.

Ejemplo N°	E_{max} incremento en $+dP/dT_{max}$	%	DE_{max} $\mu\text{mol/kg}$	DE_{80} $\mu\text{mol/kg}$	Muertos/tratados	Dosis letal/ DE_{80} (relación de seguridad)	Dosis máxima infundida	% disminución de E_{max} después de 20 min desde el final de la infusión
I-ae	147		4,26	2,28	0/3	nd	6,4	74
I-am	221		15,3	3,87	0/3	nd	25,2	100
I-at	109		8,82	2,21	0/4	nd	25,0	16

ES 2 403 366 T3

I-au	164	23,3	11,0	0/4	nd	50,3	58
I-av	144	4,30	1,49	0/3	nd	6,3	100
I-az	244	18,4	6,69	0/3	nd	25,2	20
I-bb	147	6,39	3,70	0/3	nd	6,5	29
I-bc	183	5,08	1,89	0/3	nd	6,3	28
I-bh	173	3,80	1,91	0/3	nd	6,4	63
I-bp	226	1,80	0,37	4/4	36	4,3	100
I-bq	380	3,72	0,59	3/3	32	18,7	-
I-cl	187	6,34	3,34	0/3	nd	6,4	7
I-dp	358	43,6	3,92	2/2	49	148	-
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

5 Como se indica en la Tabla 2, los compuestos mostraron efectos inotrópicos positivos con relaciones de seguridad más altas que las mostradas por digoxina y el compuesto 22b. De hecho, las relaciones de seguridad (relaciones dosis letal/DE₈₀) fueron bien mayores o incluso no determinables, cuando no murió ningún animal; de forma destacable, para algunos compuestos murió un porcentaje menor de animales en comparación con digoxina y el compuesto 22b. Además, algunos compuestos mostraron una acción prolongada como se muestra por la persistencia del efecto inotrópico después de parar la infusión (% disminución de E_{max} después de 20 min desde el final de la infusión). Cuando no murió ningún animal, no se ensayaron dosis más altas ya que los incrementos máximos en la fuerza contráctil fueron comparables o más altos que los mostrados por la digoxina y el compuesto 22b.

10 Se generaron datos adicionales sobre la duración más larga de la acción de los compuestos de la presente invención y éstos se muestran en la Tabla 3, en la que se indican los resultados del metabolismo de los compuestos en hepatocitos frescos de rata (de Sprague Dawley, machos, con pesos en el intervalo 285-295 gramos; viabilidad 80-90%; concentración 2.590.000-3.084.000 hepatocitos/ml; parámetro concentración nominal de ensayo: 45 µM) en comparación con el compuesto 22b que se metaboliza casi completamente en 60 minutos.

Tabla 3. Metabolismo en hepatocitos de rata.

Ejemplo N°	% de compuesto metabolizado después de 60 minutos
I-am	12
I-an	21
I-be	42
I-bp	8
I-bw	24
I-cg	28
I-cj	20
I-cs	5
I-db	25
I-dk	5
compuesto 22b	95

Los compuestos de la presente invención también poseen actividad antihipertensora, como ensañan P. Ferrari et al., en Cardiovascular Drug Reviews, 1999, 17, 39-57, quienes demuestran que los compuestos que afectan la ATPasa de Na⁺,K⁺ pueden disminuir la presión sanguínea en modelos de hipertensión.

5 La capacidad de estos compuestos para disminuir la presión sanguínea se ensayó usando un modelo animal con hipertensión inducida, en particular, ratas hechas hipertensas por la infusión crónica de ouabaína, según Ferrari P., et al., J. Pharm. Exp. Ther. 1998, 285, 83-94.

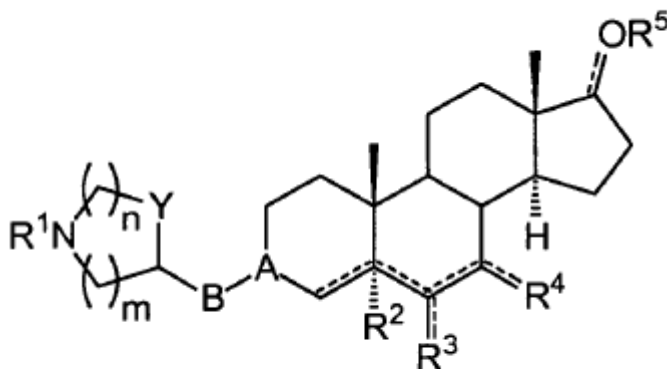
10 El procedimiento adoptado para ensayar la actividad antihipertensora de los compuestos en el modelo mencionado anteriormente fue el siguiente: se midieron la presión sanguínea sistólica (SBP) y el ritmo cardiaco (HR) por un método de manguito en la cola indirecto. El efecto de disminución de la presión sanguínea se midió en ratas hipertensas sensibles a ouabaína. El compuesto, suspendido en Metocel 0,5% (p/v), se administró diariamente a la dosis de 10 µg/kg/día por la boca durante cuatro semanas. SBP y HR se midieron semanalmente 6 horas después del tratamiento. La comparación son ratas sensibles a ouabaína (ratas OS) y ratas no hipertensas (control), ambas tratadas sólo con Metocel 0,5% (p/v). Como se muestra en la Tabla 4 siguiente, el tratamiento con un compuesto de la presente invención disminuye la presión sanguínea de ratas OS (170 mm Hg) casi hasta el nivel de las ratas control (150 mm Hg).

Tabla 4. Caída de la presión sanguínea sistólica en ratas hipertensas sensibles a ouabaína (ratas os).

EJEMPLO n°	RATAS	SBP	SBP	SBP	HR	HR
		mm Hg	-mm Hg	-%	latidos/min	%latidos/min
Comp. I-db	8	153,0	17,0	10,3	387	+ 6,6
Ratas OS	8	170,0	-	-	368	-
Control	8	150,0	-	-	376	-

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)



I

en la que:

- 5 A es C=N^{***}O, o CR⁶^{***}CH=CH^{***}, en el que el átomo de carbono del extremo izquierdo en cualquiera de estos grupos está en la posición 3 del anillo androstano;

donde:

R⁶ es hidrógeno o hidroxilo;

- 10 B es un alquileo C₁-C₄ lineal o ramificado o puede ser un enlace sencillo de manera que la A está unida directamente al heterociclo que contiene nitrógeno;

Y es CH₂, oxígeno, azufre o NR¹, y cuando dos R¹ están presentes al mismo tiempo pueden ser iguales o diferentes;

R¹ es H, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, sustituido opcionalmente con uno o más hidroxilo, metoxi, etoxi, o R¹ es fenilalquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado o C(=NR₉)NHR¹⁰;

- 15 R⁹ y R¹⁰, que pueden ser iguales o diferentes, son H, grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, o R⁹ y R¹⁰ pueden tomarse conjuntamente con los átomos de nitrógeno y el átomo de carbono guanidínico para formar un anillo mono heterocíclico no sustituido o sustituido, saturado o no saturado de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, azufre o nitrógeno;

R² es H, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, ONO₂ o OR¹¹;

- 20 R¹¹ es H, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, sustituido opcionalmente con uno o más hidroxilo, metoxi, etoxi, o R¹¹ es alilo o propargilo;

cuando los enlaces = que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto androstano con R³ y/o el átomo de carbono en la posición 7 con R⁴ son un enlace doble, R³ y R⁴, siendo R³ y R⁴ iguales o diferentes, son O, con el significado de un grupo ceto, N^{***}OR¹² o CR¹³R¹⁴;

- 25 R¹² es H, grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, sustituido opcionalmente con uno o más grupos hidroxilo, metoxi, etoxi, o R¹² es alilo o propargilo;

R¹³ y R¹⁴, que pueden ser iguales o diferentes, son H, grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, sustituido opcionalmente con uno o más hidroxilo, metoxi, etoxi, o R¹³ y R¹⁴, que pueden ser iguales o diferentes, son alilo, propargilo, F, COOR¹⁵, CN, CONR¹⁶R¹⁷, o R¹³ y R¹⁴ tomados conjuntamente forman un sustituyente cicloalquileo;

R¹⁵ es H, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, sustituido opcionalmente con uno o más hidroxilo, metoxi, etoxi;

- 30 R¹⁶ y R¹⁷, que pueden ser iguales o diferentes, son H, grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, o R¹⁶ y R¹⁷ pueden opcionalmente tomarse conjuntamente con el átomo de nitrógeno para formar un grupo heterocíclico;

cuando los enlaces = que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto androstano con R³ y/o el átomo de carbono en la posición 7 con R⁴ son enlaces sencillos, R³ y/o R⁴, que pueden ser iguales o diferentes, son H,

grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, vinilo, etinilo, COOR¹⁵, CN, CONR¹⁶R¹⁷, OR¹⁸, ONO₂, NHCHO, NHCOCH₃, CH=N \rightsquigarrow OH, espirociclopropano, espirooxirano, en el que el grupo alquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más hidroxilo, metoxi, etoxi;

R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ son como se han definido anteriormente,

5 R¹⁸ es H, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, sustituido opcionalmente con uno o más hidroxilo, metoxi, etoxi;

R⁵ es H, grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o grupo acilo C₂-C₆ cuando el enlace = en la posición 17 del esqueleto androstano es un enlace sencillo y, consecuentemente, el sustituyente restante en la posición 17 es H, y R⁵ no está presente cuando el enlace = en la posición 17 es un enlace doble con el significado de un grupo ceto;

n es el número 0 ó 1 ó 2 ó 3;

10 m es el número 0 ó 1 ó 2 ó 3;

R¹⁵, R¹⁶, y R¹⁷, cuando están presentes en el mismo compuestos en posiciones diferentes, pueden ser iguales o diferentes,

el símbolo \rightsquigarrow es un enlace sencillo α o β o un diastereoisómero E o Z cuando está unido a un enlace doble,

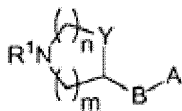
15 el símbolo = en las posiciones 4, 5, 6, 7 y 17 es, independientemente, un enlace sencillo o doble, y cuando es un enlace sencillo exocíclico en las posiciones 6, 7 ó 17, puede ser un enlace sencillo α o β ;

con la condición siguiente:

que al menos uno de R², R³ y R⁴ en la misma estructura no es hidrógeno;

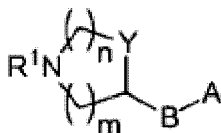
las sales farmacéuticamente aceptables.

20 2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R² y R⁴ representan H, el símbolo R³ representa oxígeno, con el significado de ceto; metileno, difluorometileno, hidroximino, metoximino, cuando el símbolo = en la posición 17 representa un doble enlace, mientras que los demás símbolos = representan enlaces sencillos, y el símbolo



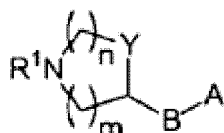
25 representa (R-3-pirrolidiniloxi)imino, (S-3-pirrolidiniloxi)imino, (RS-3-pirrolidinil-oxi)imino, 3-azetidiloxiimino, 3 α -[2-(pirrolidin-3-(R)-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(pirrolidin-3-(S)-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(azetidin-3-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(piperidin-4-il)-(Z)-vinil], las sales farmacéuticamente aceptables.

3. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R² y R⁴ representan H, el símbolo R³ representa α -hidroxilo, α -metilo, α -carbamoilo, α -metoxicarbonilo, α -hidroximetilo, α -(2-hidroxietilo), α -metoxi-metilo, α -nitroxilo, α -formilamino, α -etinilo, β -hidroxilo el símbolo = en la posición 17 representa un enlace doble, mientras que los demás símbolos = representan enlaces sencillos, y el símbolo



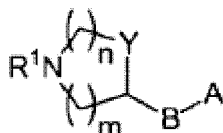
30 representa (R-3-pirrolidiniloxi)imino, (S-3-pirrolidiniloxi)imino, (RS-3-pirrolidinil-oxi)imino, 3-azetidiloxiimino, 3 α -[2-(pirrolidin-3-(R)-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(pirrolidin-3-(S)-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(azetidin-3-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(piperidin-4-il)-(Z)-vinil], las sales farmacéuticamente aceptables.

35 4. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R² representa hidroxilo, el símbolo R⁴ representa H, el símbolo R³ representa oxígeno, con el significado de ceto; metileno, difluorometileno, hidroximino, metoximino, cuando los símbolos = en la posición 6 que unen R³ y en la posición 17 representan enlaces dobles, mientras que los demás símbolos = representan enlaces sencillos, y el símbolo



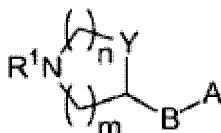
representa (R-3-pirrolidiniloxi)imino, (S-3-pirrolidiniloxi)imino, (RS-3-pirrolidinil-oxi)imino, 3-azetidinoxiiimino, 3 α -[2-(pirrolidin-3-(R)-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(pirrolidin-3-(S)-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(azetidin-3-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(piperidin-4-il)-(Z)-vinil], las sales farmacéuticamente aceptables.

5. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R² y R³ representan H, el símbolo R⁴ representa oxígeno, con el significado de ceto; metileno, difluorometileno, hidroximino, metoximino, cuando los símbolos = en la posición 7 que unen R⁴ y en la posición 17 representan un enlace doble, mientras que los demás símbolos = representan enlaces sencillos, y el símbolo



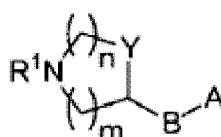
10. representa (R-3-pirrolidiniloxi)imino, (S-3-pirrolidiniloxi)imino, (RS-3-pirrolidiniloxi)imino, 3-azetidinoxiiimino, 3 α -[2-(pirrolidin-3-(R)-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(pirrolidin-3-(S)-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(azetidin-3-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(piperidin-4-il)-(Z)-vinil], las sales farmacéuticamente aceptables.

15. 6. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R² y R³ representan H, el símbolo R⁴ representa α -hidroxi, α -metilo, α -carbamoilo, α -metoxicarbonilo, α -hidroximetilo, α -metoximetilo, α -nitroxi, α -formilamino, α -etinilo, β -hidroxi, β -metilo, β -carbamoilo, β -metoxicarbonilo, β -hidroximetilo, β -metoximetilo, β -nitroxi, β -formilamino, β -etinilo, el símbolo = en la posición 17 representa un enlace doble, mientras que los demás símbolos = representan enlaces sencillos, y el símbolo



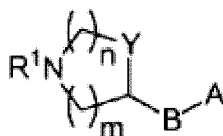
20. representa (R-3-pirrolidiniloxi)imino, (S-3-pirrolidiniloxi)imino, (RS-3-pirrolidiniloxi)imino, 3-azetidinoxiiimino, 3 α -[2-(pirrolidin-3-(R)-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(pirrolidin-3-(S)-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(azetidin-3-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(piperidin-4-il)-(Z)-vinil], las sales farmacéuticamente aceptables.

7. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R² representa hidroxi, los símbolos R³ y R⁴ representan H, el símbolo = en la posición 17 representa un enlace doble, mientras que los demás símbolos = representan enlaces sencillos, y el símbolo



25. representa (R-3-pirrolidiniloxi)imino, (S-3-pirrolidiniloxi)imino, (RS-3-pirrolidinil-oxi)imino, 3-azetidinoxiiimino, 3 α -[2-(pirrolidin-3-(R)-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(pirrolidin-3-(S)-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(azetidin-3-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(piperidin-4-il)-(Z)-vinil], las sales farmacéuticamente aceptables.

30. 8. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R² representa H, el símbolo R³ representa α -hidroximetilo y R⁴ representa α -hidroxi o ceto, cuando el símbolo = en la posición 17 representa un enlace doble, mientras que los demás símbolos = representan enlaces sencillos, y el símbolo



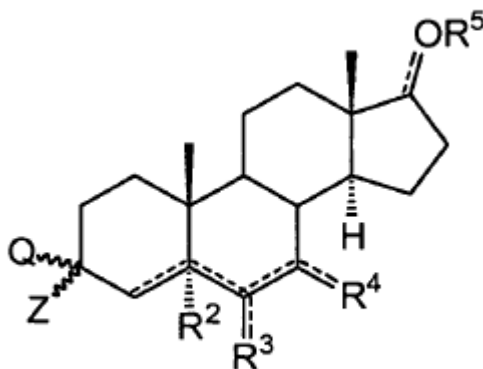
representa (R-3-pirrolidiniloxi)imino, (S-3-pirrolidiniloxi)imino, (RS-3-pirrolidinil-oxi)imino, 3-azetidinoxiiimino, 3 α -[2-(pirrolidin-3-(R)-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(pirrolidin-3-(S)-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(azetidin-3-il)-(Z)-vinil], 3 α -[2-(piperidin-4-il)-(Z)-vinil], las sales farmacéuticamente aceptables.

35. 9. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados del grupo que consiste en:

- (E) 3-[3'-(R)-(1-metil) pirrolidinil]oxiiminoandrostando-6,17-diona;
 Hidrocloruro de (E) 3-(4-piperidil)oxiiminoandrostando-6,17-diona;
 Fumarato de (E,Z) 3-(3-azetidil)oxiiminoandrostando-6,17-diona;
 Hidrocloruro de (E) 3-[3-(RS)-pirrolidinil]oxiiminoandrostando-6,17-diona;
 5 Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3-(S)-pirrolidinil]oxiiminoandrostando-6,17-diona;
 Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiiminoandrostando-6,17-diona;
 Hidrocloruro de (E) 3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiiminoandrostando-6,17-diona;
 Hidrocloruro de (Z) 3-[3'-(R)-pirrolidinil]oxiiminoandrostando-6,17-diona;
 Hidrocloruro de (E) 3-[3'-(RS)-Piperidinil]oxiiminoandrostando-6,17-diona;
 10 Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3'-(S)-(1-metil) pirrolidinil]oxiiminoandrostando-6,17-diona;
 Hemifumarato de (E,Z) 3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-5a-hidroxiandrostando-17-ona;
 Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-6a-hidroxiandrostando-17-ona;
 Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3-(S)-pirrolidinil]oxiimino-6a-hidroxiandrostando-17-ona;
 Hidrocloruro de nitrato de (E,Z) 3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-17-oxoandrostando-6 α -ilo;
 15 Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-6-metilenandrostando-17-ona;
 Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-6 α -hidroximetilandrostando-17-ona;
 Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-6 α -metoximetilandrostando-17-ona;
 Hidrocloruro de (Z,E) 3-(3-(R)-pirrolidiniloxiimino)-6 α -carbamoilandrostando-17-ona;
 Hidrocloruro de (Z,E) 3-(3-(R)-pirrolidiniloxiimino)-6 α -metoxicarbonilandrostando-17-ona;
 20 Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-6(E)-hidroxiiminoandrostando-17-ona;
 Fumarato de (E) 3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-6 α -metilandrostando-17-ona;
 Hidrocloruro de (Z) 3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-6 α -metilandrostando-17-ona;
 Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-6 α -formamidoandrostando-17-ona;
 Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-6-difluorometilandrostando-17-ona;
 25 Hidrocloruro de (Z,E) 3-(3-(R)-pirrolidiniloxiimino)-6-(espirociclopropano)androstando-17-ona;
 Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3'-(R)-pirrolidinil]oxiimino-6 α -etinilandrostando-17-ona;
 Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3'-(R)-pirrolidinil]oxiimino-6 α -(2-hidroxietil)androstando-17-ona;
 Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3'-(R)-pirrolidiniloxiimino)-6-(E)-metoxiiminoandrostando-17-ona;
 Fumarato de (E,Z) 3-[3'-(R)-pirrolidinil]oxiimino-6-(E)-metoxiiminoandrostando-17-ona;
 30 Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3'-(S)-(1-metil)pirrolidinil]oxiimino-6-(E)-metoxiiminoandrostando-17-ona;
 Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3'-(R)-(1-metil)pirrolidinil]oxiimino-(E)-6-metoxiiminoandrostando-17-ona;
 Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3'-(R)-pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-metilenandrostando-17-ona;
 Fumarato de (Z) 3-[3'-(S)-pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-metilenandrostando-17-ona;
 Fumarato de (E) 3-[3'-(S)-pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-metilenandrostando-17-ona;
 35 Fumarato de (E,Z) 3-[3'-(S)-pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-metilenandrostando-17-ona;
 Fumarato de (Z) 3-[3'-(R)-(1-metil)pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-metilenandrostando-17-ona;
 Fumarato de (E) 3-[3'-(R)-(1-metil)pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-metilenandrostando-17-ona;

- Fumarato de (Z) 3-[3'-(S)-(1-metil)pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-metilenandrostando-17-ona;
 Fumarato de (E) 3-[3'-(S)-(1-metil)pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-metilenandrostando-17-ona;
 Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-(E)-hidroxiiminoandrostando-17-ona;
 Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3-(S)-pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-(E)-hidroxiiminoandrostando-17-ona;
 5 Hemifumarato de (Z) 3-[3'-(S)-(1-metil)pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-(E)-hidroxiiminoandrostando-17-ona;
 Fumarato de (E) 3-[3'-(S)-(1-metil)pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-(E)-hidroxiiminoandrostando-17-ona;
 Fumarato de (Z) 3-[3'-(R)-(1-metil)pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-(E)-hidroxiiminoandrostando-17-ona;
 Fumarato de (E) 3-[3'-(R)-(1-metil)pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-(E)-hidroxiiminoandrostando-17-ona;
 Fumarato de (E,Z) 3-(3'-(S)-pirrolidiniloxiimino)-5 α -hidroxi-6-(E)-metoxiiminoandrostando-17-ona;
 10 Fumarato de (E,Z) 3-[3'-(R)-pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-(E)-metoxiiminoandrostando-17-ona;
 Fumarato de (Z) 3-[3'-(S)-(1-metil)pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-(E)-metoxiiminoandrostando-17-ona;
 Fumarato de (E) 3-[3'-(S)-(1-metil)pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-(E)-metoxiiminoandrostando-17-ona;
 Fumarato de (Z) 3-[3'-(R)-(1-metil)pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-(E)-metoxiiminoandrostando-17-ona;
 Fumarato de (E) 3-[3'-(R)-(1-metil)pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-(E)-metoxiiminoandrostando-17-ona;
 15 Fumarato de (E,Z) 3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiiminoandrostando-7,17-diona;
 Fumarato de (E,Z) 3-[3'-(S)-pirrolidinil]oxiiminoandrostando-7,17-diona;
 Fumarato de (E,Z) 3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-7(E)-hidroxiiminoandrostando-17-ona;
 Fumarato de (E,Z) 3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-7(E)-metoxiiminoandrostando-17-ona;
 Fumarato de (E,Z) 3-[3'-(R)-pirrolidinil]oxiimino-7(E)-aliloxiiminoandrostando-17-ona;
 20 Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3'-(R)-pirrolidinil]oxiimino-7-metilenandrostando-17-ona;
 Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3'-(R)-pirrolidinil]oxiimino-7 α -hidroximetilandrostando-17-ona;
 Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3'-(R)-pirrolidinil]oxiimino-7 β -hidroximetilandrostando-17-ona;
 Fumarato de (E,Z) 3-[3'-(R)-pirrolidinil]oxiimino-7 α -hidroxiandrostando-17-ona;
 Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3'-(R)-pirrolidinil]oxiimino-7 α -metilandrostando-17-ona;
 25 Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3'-(R)-pirrolidinil]oxiimino-7 β -metilandrostando-17-ona;
 Hidrocloruro de (E) 3-[3'-(R)-pirrolidinil]oxiimino-7 β -metilandrostando-17-ona;
 Hidrocloruro de (Z) 3-[3'-(R)-pirrolidinil]oxiimino-7 β -metilandrostando-17-ona;
 Hidrocloruro de (Z,E) 3-(3'-(R)-pirrolidiniloxiimino)-7-(espirociclopropano)androstando-17-ona;
 Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3'-(R)-pirrolidinil]oxiimino-7 α -formamidoandrostando-17-ona;
 30 Hidrocloruro de (E) 3-[3'-(R)-pirrolidinil]oxiimino-7 α -metoxicarbonilandrostando-17-ona;
 Hidrocloruro de (E,Z) 3-(3'-(R)-pirrolidiniloxiimino)-6-(E)-hidroxiimino-7 α -hidroxiandrostando-17-ona;
 Fumarato de (E,Z) 3-[3'-(R)-pirrolidinil]oxiimino-6 α -hidroximetilandrostando-7,17-diona;
 Fumarato de (E,Z) 3-[3'-(R)-(1-metil)pirrolidinil]oxiimino-6 α -hidroximetilandrostando-7,17-diona;
 Fumarato de (E,Z) 3-[3'-(S)-(1-metil)pirrolidinil]oxiimino-6 α -hidroximetilandrostando-7,17-diona;
 35 Formato de 3 α -[2-(Pirrolidin)-3-(S)-il)-(Z)-vinil]androstando-6,17-diona;
 Formato de 3 α -[2-(Pirrolidin)-3-(R)-il)-(Z)-vinil]androstando-6,17-diona;

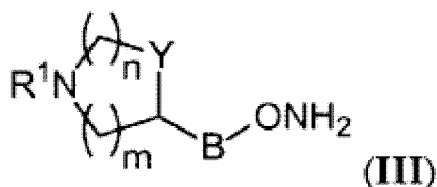
- Formato de 3 α -[2-(Piperidin-4-il)-(Z)-vinil]androstando- 6,17-diona;
- Formato de 3 α -[2-(Azetidin-3-il)-(Z)-vinil]androstando- 6,17-diona;
- Fumarato de (Z) 3-[3-(S)-pirrolidinil]oxiimino]-6 α -hidroximetilandrostando-7,17-diona;
- Fumarato de (E) 3-[3-(S)-pirrolidinil]oxiimino]-6 α -hidroximetilandrostando-7,17-diona;
- 5 Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-6 α -hidroximetil-7 α -hidroxi-androstando-17-ona;
- Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3-(S)-pirrolidinil]oxiimino-6 α -hidroximetil-7 α -hidroxi-androstando-17-ona;
- Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-7 α -metoximetilandrostando-17-ona;
- Fumarato de (E,Z) 3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-7 α -metoxiandrostando-17-ona;
- Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiiminoandrostando-6 α ,17 β -diol;
- 10 Hidrocloruro de (E,Z) 3-[3'-(R)-pirrolidinil]oxiimino-6 β -hidroxiandrostando -17-ona;
- Fumarato de (E,Z) 3-[3'-(R)-(1-metil)pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-(E)-hidroxiiminoandrostando -17-ona;
- Fumarato de (Z) 3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-(E)-hidroxiimino-androstando -17-ona;
- Fumarato de (E) 3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-(E)-hidroxiimino-androstando -17-ona;
- Fumarato de (Z) 3-[3-(S)-pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-(E)-hidroxiimino-androstando -17-ona;
- 15 Fumarato de (E) 3-[3-(S)-pirrolidinil]oxiimino-5 α -hidroxi-6-(E)-hidroxiimino-androstando -17-ona;
- Fumarato de (E,Z) 3-[3-(S)-pirrolidinil]oxiimino-6-(E)-hidroxiiminoandrostando-4-eno-17-ona;
- (Z) 3-[3-(S)-pirrolidinil]oxiimino-6-(E)-hidroxiiminoandrostando-4-eno-17-ona y
- (E) 3-[3-(S)-pirrolidinil]oxiimino-6-(E)-hidroxiiminoandrostando-4-eno-17-ona.
10. Un proceso para la preparación de compuestos de la reivindicación 1, en los que A es C=N \rightarrow O que pueden
- 20 obtenerse a partir de la reacción entre un compuesto de fórmula (II)



II

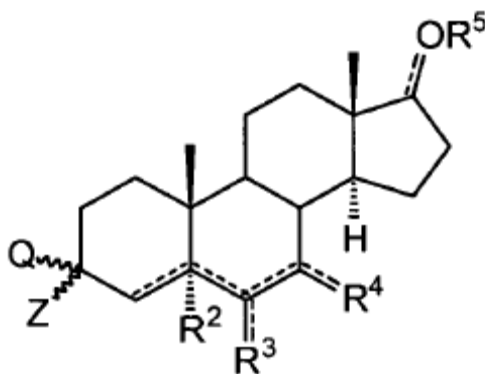
donde Q y Z representan conjuntamente un grupo ceto (=O), R², R³, R⁴, R⁵ son como se han definido en la reivindicación 1,

con un compuesto de fórmula general (III),



donde R¹, B, Y, m y n tienen los significados definidos como se ha definido en la reivindicación 1.

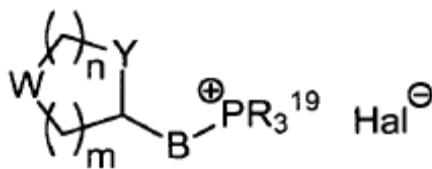
11. Un proceso para la preparación de compuestos de la reivindicación 1, en los que A es CR⁶ CH=CH, donde R⁶ es hidrógeno, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II)



II

5

donde los símbolos R², R³, R⁴, R⁵ y = tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y donde Q es CHO y Z es hidrógeno, con un compuesto de fórmula general (IX),



(IX)

10

donde W es R¹N, PGN y R¹, Y, m, n y B son como se han definido en la reivindicación 1, R¹⁹ es un alquilo C₁-C₆ o arilo, Hal es halógeno, PG es un grupo protector y la eliminación opcional del grupo protector.

12. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de las reivindicaciones 1-9 mezclado con al menos un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

13. El compuesto según las reivindicaciones 1-9 para uso como medicamentos.

14. El compuesto según la reivindicación 13 para uso en el tratamiento de trastornos cardiovasculares.

15

15. El compuesto según la reivindicación, en el que dicho trastorno cardiovascular es fallo cardiaco y/o hipertensión.

16. El compuesto según las reivindicaciones 1-9 para uso en la inhibición de la ATPasa de Na⁺,K⁺.

17. El compuesto según las reivindicaciones 1-9 para uso en el tratamiento de una enfermedad causada por los efectos hipertensores de ouabaína endógena.

20

18. El compuesto según la reivindicación 17, para uso en el tratamiento de una enfermedad causada por los efectos hipertensores de ouabaína endógena, en el que dicha enfermedad se elige del grupo que comprende progresión a

fallo renal en enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ADPKD), hipertensión preecláptica y proteinuria y progresión a fallo renal en pacientes con polimorfismos de aducina.