

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 405 625**

51 Int. Cl.:

C07J 41/00 (2006.01)

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 07727992 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2013 EP 2004668**

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

30 Prioridad:

13.04.2006 EP 06112598

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

31.05.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CERRI, ALBERTO;
TORRI, MARCO;
ARMAROLI, SILVIA;
BANFI, LEONARDO;
BIANCHI, GIUSEPPE;
CARZANA, GIULIO;
FERRARI, PATRIZIA;
MICHELETTI, ROSAMARIA;
SPUTORE, SIMONA y
ZAPPAVIGNA, MARIA PIA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 405 625 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 amino de androstanos y androstenos como medicamentos para trastornos cardiovasculares.

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

Antecedentes de la invención

Las enfermedades cardiovasculares son todavía la primera causa de morbosidad y mortalidad en el mundo occidental; entre ellas, la hipertensión y la insuficiencia cardiaca son dos enfermedades frecuentes. La hipertensión es uno de los factores de riesgo cardiovascular más importantes, y más de un tercio de la población mayor de 60 años padece esta enfermedad. La insuficiencia cardiaca congestiva afecta a 1-2% de la población e incluso a 10% de la población anciana; se espera que el porcentaje aumente (Sharpe N., et al., *The Lancet*, 1998, 352, (suppl. 1), 3-17). Además, la hipertensión puede ser una de las causas más importantes de la insuficiencia cardiaca en ancianos (*Eur. Heart J.*, 2001, 22, 1527-1560). Aunque están disponibles una serie de fármacos eficaces para el tratamiento tanto de la hipertensión como de la insuficiencia cardiaca, se está desarrollando más investigación para encontrar compuestos más eficaces y seguros. Algunos fármacos se usan en combinación para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, y entre los agentes inotrópicos positivos, la digoxina es el glucósido cardiaco digitálico más prescrito, que puede mejorar el rendimiento miocárdico. Un inconveniente muy bien conocido de los fármacos digitálicos es su efecto secundario arritmogénico. La prueba de la toxicidad digitálica surge con una concentración en el suero 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 digitálica (Hoffman, B. F.; Bigger, J. T., *Digitalis and Allied Cardiac Glycosides*. En *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th ed.; Goodman Gilman, A.; Nies, A. S.; Rall, T. W.; Taylor, P., Eds.; Pergamon Press, New York, 1990, pp 814-839).

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

Descripción de la técnica anterior

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

En particular, en los derivados de pregnano son interesantes las siguientes publicaciones.

El documento GB 868.303 describe derivados de pregnan-20-ona que tienen acción gestágena y antifibrilatoria.

Otros aminoalquilésteres derivados de 3 β -hidroxipregn-5-en-20-ona se describen en el documento GB 966.060, con actividades anorexígena, antiarrítmica y antiaterógena, y el documento US 3.013.009, con actividades eurrítmica, anticonvulsiva y antihipertensiva.

El documento US 5.144.017 describe "compuestos que se unen al receptor digitálico" incluyendo derivados de androstano y pregnano. De acuerdo con los autores de la invención, la unión al receptor digitálico es paralela a la capacidad para producir una respuesta celular característica. Los autores de la invención se centran en la capacidad de diferentes clases de esteroides para dar derivados de glucósidos con acciones típicas de tipo digoxina en el corazón así como en otros tejidos, lo cual parece ser importante para mejorar la toxicidad de estos compuestos. Incluso aunque se describen algunos derivados de androstano, los compuestos más interesantes son los 3-glucósidos de derivados de pregnano.

Se describen las pregnano-guanilhidrazonas con efecto cardiaco inotrópico positivo en S. Schütz, et al., *Arzneimittel-Forschung*, 1969, 19, 69-75. Es particularmente importante para la actividad de estos compuestos el sustituyente guanilhidrazona, puesto que "la sustitución de los grupos guanilhidrazona por otros restos relacionados produce una pérdida de actividad".

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

En el campo del 5 α ,14 α -androstando son interesantes las siguientes publicaciones.

Los documentos GB 1.175.219 y US 3.580.905 describen derivados de 3-(aminoalcoxycarbonilalquilen)esteroides que tienen actividades de tipo digitálica con "una relación entre la dosis que produce síntomas tóxicos (inicio de arritmias cardiacas) y la dosis eficaz comparable con dicha relación medida para glucósidos cardiacos habituales". Además de no tener una clara ventaja frente a los glucósidos digitálicos, los compuestos con la mayor relación producen el menor aumento de la fuerza contráctil.

Se describen derivados de 6-hidroxi y 6-oxoandrostano en el documento EP 0825197 B1 como ligandos e inhibidores de Na^+, K^+ -ATPasa, y agentes inotrópicos positivos que tienen una menor toxicidad cuando se comparan con la digoxina, evaluado basándose en la toxicidad aguda en ratones. También describen los mismos compuestos S. De Munari, et al., *J. Med. Chem.* 2003, 64, 3644-3654.

- 5 La prueba de que están implicados niveles altos de uabaína endógena (EO), un isómero estrechamente relacionado de la uabaína, en la hipertensión humana e hipertrofia e insuficiencia cardiaca, estimuló la investigación farmacológica para el desarrollo de nuevos agentes antihipertensivos como antagonistas de uabaína. Los mecanismos patógenos por los cuales niveles altos de EO afectan al sistema cardiovascular, implican la modulación de Na-K-ATPasa, la enzima clave responsable de la reabsorción tubular renal de sodio y la activación de las rutas de transducción de señalización implicadas en la transcripción génica relacionada con el crecimiento. Al estudiar los modelos de rata tanto genéticos como experimentales de la hipertensión y compararlos con los seres humanos, se ha demostrado que niveles elevados de EO en la circulación y el polimorfismo genético de la proteína citoesquelética aducina, se asocian con la hipertensión y la alta actividad renal de la bomba de Na-K. La propia uabaína induce hipertensión y regula por aumento la bomba renal de Na-K cuando se infunde crónicamente con dosis bajas en ratas (OS). En células renales cultivadas, incubadas durante varios días con concentraciones nanomolares de uabaína o transfectadas con la variante genética de aducina hipertensiva, se produce una potenciación de la bomba Na-K. Además, tanto el polimorfismo de la EO como de la aducina afectan a las complicaciones cardiacas asociadas con la hipertensión, la primera por la activación de una ruta de transducción de la señalización. Como consecuencia, un compuesto capaz de interactuar con las alteraciones celulares y moleculares, sostenidas por la EO o aducina mutada, puede representar el tratamiento adecuado para aquellos pacientes en los que están trabajando estos mecanismos (Ferrandi M., et al., *Curr. Pharm. Des.* 2005; 11(25):3301-5).

Como se ha descrito antes, el punto crucial de los agentes inotrópicos positivos es la capacidad para discriminar entre la potencia para inducir un aumento de la fuerza miocárdica de contracción y el inicio de las arritmias cardiacas.

Sigue habiendo una necesidad constante para preparar fármacos disponibles que muestren una mejor relación terapéutica y/o mayor duración de la acción, ambos importantes factores para el cumplimiento de los pacientes. Preferiblemente, los fármacos se pueden administrar por vía oral.

Se describe que otros esteroides sustituidos tienen actividades farmacológicas completamente diferentes.

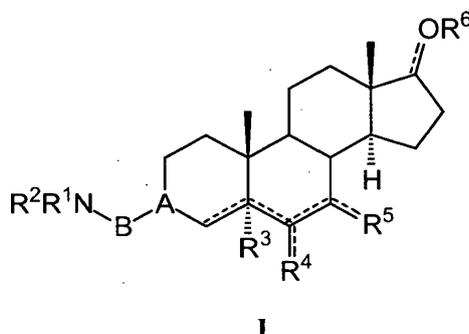
- 30 Los deshidroepiandrosterona-3 β -aminoéteres o aminoésteres sustituidos en la posición 7 con un grupo ceto o posiblemente grupos alcoxi sustituidos se describen en los documentos US 2003/0054021 y WO 03/035023 A1 como tratamientos cosméticos o terapéuticos de trastornos cutáneos relacionados con enfermedades queratinosas.

Se describen 3-dialquilaminoéteres y 3-dialquilaminotioéteres de 3 β -hidroxi-6 α -metilandrostanos o de 3 β -hidroxi-6-metil-5-androstenos en los documentos US 3.210.386 como agentes hipocolesterolémicos y antiparasitarios.

35 Resumen de la invención

Ahora se ha encontrado que los derivados 3-amino de androstanos y androstenos 5 y/o 6 y/o 7 sustituidos, cumplen las necesidades de proporcionar fármacos con una mejor relación terapéutica y/o duración de la acción más prolongada. Algunos de estos compuestos proceden de la modificación de los compuestos descritos en la patente europea EP 0825197, que conducen a propiedades farmacológicas inesperadas.

- 40 Los compuestos de la presente invención tienen la fórmula general (I):



en la que:

A es $\text{C}=\text{N}$, O, CR^7 $\text{CH}=\text{CH}$, en los que el átomo de carbono del extremo izquierdo de cualquiera de esos grupos está en la posición 3 del esqueleto de androstano;

R⁷ es hidrógeno o hidroxilo;

B es un alquileo C₁-C₆ lineal o ramificado o un cicloalquileo C₃-C₆, que opcionalmente contiene un anillo de fenilo;

5 R¹ y R², que pueden ser iguales o diferentes, son H, alquilo C₁-C₆, fenil-alquilo (C₁-C₄) o cuando R¹ es hidrógeno, R² también puede ser C(=NR¹⁰)NHR¹¹, o R¹ y R² se pueden considerar junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo monoheterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido, que opcionalmente contiene otro heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, azufre o nitrógeno, y R¹ y R² pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos hidroxilo, metoxilo, etoxilo;

10 R¹⁰ y R¹¹, que pueden ser iguales o diferentes, son H, alquilo C₁-C₆, o R¹⁰ y R¹¹ se pueden considerar junto con los átomos de nitrógeno y el átomo de carbono guanidínico para formar un anillo monoheterocíclico de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, no sustituido o sustituido, que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, azufre o nitrógeno;

R³ es H, alquilo C₁-C₆, ONO₂, OR¹²;

R¹² es H, alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, metoxilo, etoxilo; o R¹² es alilo o propargilo;

15 cuando el enlace --- que une el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto de androstano con R⁴ es un doble enlace, R⁴ es N^{***} OR¹³ o CR¹⁴R¹⁵;

cuando el enlace --- que une el átomo de carbono en la posición 7 del esqueleto de androstano con R⁵ es un doble enlace, R⁵ es O, con el significado de un grupo ceto, o N^{***} OR¹³ o CR¹⁴R¹⁵;

R¹³ es H, alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, metoxilo, etoxilo; o R¹³ es alilo o propargilo;

20 R¹⁴ y R¹⁵, que pueden ser iguales o diferentes, son H, grupo alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, metoxilo, etoxilo; o R¹⁴ y R¹⁵, que pueden ser iguales o diferentes, son alilo, propargilo, F, COOR¹⁶, CN, CONR¹⁷R¹⁸, o R¹⁴ y R¹⁵ considerados juntos forman un sustituyente cicloalquileo;

R¹⁶ es H, grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, metoxilo, etoxilo;

R¹⁷ y R¹⁸, que pueden ser iguales o diferentes, son H, grupos alquilo C₁-C₆, o R¹⁷ y R¹⁸ opcionalmente se pueden considerar junto con el átomo de nitrógeno para formar un grupo heterocíclico,

25 cuando el enlace --- que une el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto de androstano con R⁴ es un enlace sencillo, R⁴ es H, grupo alquilo C₁-C₆, vinilo, etinilo, COOR¹⁶, CN, CONR¹⁷R¹⁸, ONO₂, NHCHO, NHCOCH₃,

CH=N^{***} OH, espirociclopropano, espirooxirano, donde el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, metoxilo, etoxilo;

30 cuando el enlace --- que une el átomo de carbono en la posición 7 del esqueleto de androstano con R⁵ es un enlace sencillo, R⁵ es H, grupo alquilo C₁-C₆, vinilo, etinilo, COOR¹⁶, CN, CONR¹⁷R¹⁸, OR¹⁹, ONO₂, NHCHO, NHCOCH₃,

CH=N^{***} OH, espirociclopropano, espirooxirano, donde el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, metoxilo, etoxilo;

R¹⁶, R¹⁷, y R¹⁸ son como se han definido antes;

R¹⁹ es H, grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, metoxilo, etoxilo;

35 R⁶ es H, grupo alquilo C₁-C₆ o grupo acilo C₂-C₆, cuando el enlace --- en la posición 17 del esqueleto de androstano es un enlace sencillo y, como consecuencia, el sustituyente restante en la posición 17 es H, y R⁶ no está presente cuando el enlace --- en la posición 17 es un doble enlace con el significado de un grupo ceto;

R¹⁶, R¹⁷, y R¹⁸, cuando están presentes en el mismo compuesto en posiciones diferentes, pueden ser iguales o diferentes;

40 el símbolo --- representa un enlace sencillo α o β o un diastereoisómero E o Z cuando está unido a un doble enlace;

el símbolo --- en las posiciones 4, 5, 6, 7 y 17 representa, 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 siguiente condición:

45 que al menos uno de R³, R⁴ y R⁵ no sean hidrógeno al mismo tiempo.

5 También están incluidas las sales farmacéuticamente aceptables en el alcance de la invención. Las sales farmacéuticamente aceptables son sales que retienen la actividad biológica de la base y se obtienen a partir de dichos ácidos farmacológicamente aceptables conocidos tales como, p. ej., ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, fumárico, succínico, oxálico, málico, tartárico, maleico, cítrico, metanosulfónico o benzoico, y otros usados habitualmente en la técnica.

El grupo alquilo C₁-C₆ pueden ser grupos de cadenas ramificada o lineal o cíclicos, p. ej. metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El grupo alquilénico C₁-C₆ pueden ser grupos de cadenas ramificada o lineal o cíclicos, p. ej. etileno, trimetileno, propileno, tetrametileno, dimetiletileno, ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno.

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

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

15 Otro objeto de la presente invención es el uso de dichos compuestos de fórmula general (I) en la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como insuficiencia cardiaca e hipertensión.

Descripción detallada de la invención

20 De acuerdo con una primera realización preferida de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que los símbolos R³ y R⁵ representan H, el símbolo R⁴ representa metileno, difluorometileno, hidroximetileno, metoximetileno, cuando los símbolos --- en la posición 6 que une R⁴ y en la posición 17 representan dobles enlaces, mientras que los otros símbolos --- representan enlaces sencillos, R¹R²N y B son como se han

definido antes, y el símbolo A es C=N^{***}O, en particular 2-amino-etoxiimino, 3-aminopropoxiimino, 2-(N-metilamino)etoxiimino; 3-(N-metilamino)propoxiimino, (R)-2-aminopropoxiimino, (S)-2-aminopropoxiimino, 3-amino-2-

metil-2-propoxiimino, o el símbolo A es CR⁷^{***}CH=CH^{***}, donde R⁷ es como se ha definido antes, en particular 3α-(5-aminopent-1Z-enilo), 3α-(4-aminobut-1Z-enilo).

25 En una segunda realización preferida de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que los símbolos R³ y R⁵ representan H, el símbolo R⁴ representa α-metilo, α-carbamoilo, α-metoxicarbonilo, α-hidroximetilo, α-(2-hidroxietilo), α-metoximetilo, α-nitroxilo, α-formilamino, α-etinilo cuando el símbolo --- en la posición 17 representa un doble enlace mientras que los otros símbolos --- representan enlaces sencillos, R¹R²N y B son

30 como se han definido antes, y el símbolo A es C=N^{***}O, en particular 2-amino-etoxiimino, 3-aminopropoxiimino, 2-(N-metilamino)etoxiimino, 3-(N-metilamino)propoxiimino, (R)-2-aminopropoxiimino, (S)-2-aminopropoxiimino, 3-amino-2-metil-2-propoxiimino, o el símbolo A es CR⁷^{***}CH=CH^{***}, donde R⁷ es como se ha definido antes, en particular 3α-(5-aminopent-1Z-enilo), 3α-(4-aminobut-1Z-enilo).

35 En una tercera realización preferida de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que el símbolo R³ representa hidroxilo, el símbolo R⁵ representa H, el símbolo R⁴ representa metileno, difluorometileno, hidroximetileno, metoximetileno, cuando los símbolos --- en la posición 6 que une R⁴ y en la posición 17 representan dobles enlaces, mientras que los otros símbolos --- representan enlaces sencillos, R¹R²N y B son como se han

40 definido antes, y el símbolo A es C=N^{***}O, en particular 2-amino-etoxiimino, 3-aminopropoxiimino, 2-(N-metilamino)etoxiimino, 3-(N-metilamino)propoxiimino, (R)-2-aminopropoxiimino, (S)-2-aminopropoxiimino, 3-amino-2-metil-2-propoxiimino, o el símbolo A es CR⁷^{***}CH=CH^{***}, donde R⁷ es como se ha definido antes, en particular 3α-(5-aminopent-1Z-enilo), 3α-(4-aminobut-1Z-enilo).

45 En una cuarta realización preferida de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que el símbolo R³ representa hidroxilo, el símbolo R⁵ representa H, el símbolo R⁴ representa α-metilo, α-carbamoilo, α-metoxicarbonilo, α-hidroximetilo, α-metoximetilo, α-nitroxilo, α-formilamino, α-etinilo, cuando el símbolo --- en la posición 17 representa un doble enlace mientras que los otros símbolos --- representan enlaces sencillos, R¹R²N y B

son como se han definido antes, y el símbolo A es C=N^{***}O, en particular 2-amino-etoxiimino, 3-aminopropoxiimino, 2-(N-metilamino)etoxiimino, 3-(N-metilamino)propoxiimino, (R)-2-aminopropoxiimino, (S)-2-aminopropoxiimino, 3-amino-2-metil-2-propoxiimino, o el símbolo A es CR⁷^{***}CH=CH^{***}, donde R⁷ es como se ha definido antes, en particular 3α-(5-aminopent-1Z-enilo), 3α-(4-aminobut-1Z-enilo).

50 En una quinta realización preferida de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que los símbolos R³ y R⁴ representan H, el símbolo R⁵ representa metileno, difluorometileno, hidroximetileno, metoximetileno,

cuando los símbolos --- en la posición 7 que unen R^4 y en la posición 17 representan dobles enlaces, mientras que los otros símbolos --- representan enlaces sencillos, R^1R^2N y B son como se han definido antes, y el símbolo A es

$C=N^{\text{---}}O$, en particular 2-amino-etoxiimino, 3-aminopropoxiimino, 2-(N-metilamino)etoxiimino, 3-(N-metilamino)propoxiimino, (R)-2-aminopropoxiimino, (S)-2-aminopropoxiimino, 3-amino-2-metil-2-propoxiimino, o el

- 5 símbolo A es $CR^7^{\text{---}}CH=CH^{\text{---}}$, donde R^7 es como se ha definido antes, en particular 3 α -(5-aminopent-1Z-enilo), 3 α -(4-aminobut-1Z-enilo).

En una sexta realización preferida de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que los símbolos R^3 y R^4 representan H, el símbolo R^5 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, cuando el símbolo --- en la posición 17 representa un doble enlace, mientras que los otros símbolos --- representan enlaces sencillos, R^1R^2N y B son como se han

- 10 definido antes, y el símbolo A es $C=N^{\text{---}}O$, en particular 2-amino-etoxiimino, 3-aminopropoxiimino, 2-(N-metilamino)etoxiimino, 3-(N-metilamino)propoxiimino, (R)-2-aminopropoxiimino, (S)-2-aminopropoxiimino, 3-amino-2-metil-2-propoxiimino, o el símbolo A es $CR^7^{\text{---}}CH=CH^{\text{---}}$, donde R^7 es como se ha definido antes, en particular 3 α -(5-aminopent-1Z-enilo), 3 α -(4-aminobut-1Z-enilo).

En una séptima realización preferida de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que el símbolo R^3 representa hidroxi, el símbolo R^4 representa H, el símbolo R^5 representa metileno, hidroxiimino, metoxiimino, cuando los símbolos --- en la posición 7 que une R^5 y en la posición 17 representan dobles enlaces, mientras que los otros símbolos --- representan enlaces sencillos, R^1R^2N y B son como se han definido antes, y el

- 20 símbolo A es $C=N^{\text{---}}O$, en particular 2-amino-etoxiimino, 3-aminopropoxiimino, 2-(N-metilamino)etoxiimino, 3-(N-metilamino)propoxiimino, (R)-2-aminopropoxiimino, (S)-2-aminopropoxiimino, 3-amino-2-metil-2-propoxiimino, o el símbolo A es $CR^7^{\text{---}}CH=CH^{\text{---}}$, donde R^7 es como se ha definido antes, en particular 3 α -(5-aminopent-1Z-enilo), 3 α -(4-aminobut-1Z-enilo).

En una octava realización preferida de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que el símbolo R^3 representa hidroxi, el símbolo R^4 representa H, el símbolo R^5 representa 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, cuando el símbolo --- en la posición 17 representa un doble enlace, mientras que los otros símbolos --- representan enlaces sencillos, R^1R^2N y

- 25 B son como se han definido antes, y el símbolo A es $C=N^{\text{---}}O$, en particular 2-amino-etoxiimino, 3-aminopropoxiimino, 2-(N-metilamino)etoxiimino, 3-(N-metilamino)propoxiimino, (R)-2-aminopropoxiimino, (S)-2-aminopropoxiimino, 3-amino-2-metil-2-propoxiimino, o el símbolo A es $CR^7^{\text{---}}CH=CH^{\text{---}}$, donde R^7 es como se ha definido antes, en particular 3 α -(5-aminopent-1Z-enilo), 3 α -(4-aminobut-1Z-enilo).

En una novena realización preferida de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que el símbolo R^3 representa hidroxi, los símbolos R^4 y R^5 representan H, cuando el símbolo --- en la posición 17 representa un doble enlace, mientras que los otros símbolos representan enlaces sencillos, R^1R^2N y B son como se

- 30 han definido antes, y el símbolo A es $C=N^{\text{---}}O$, en particular 2-aminoetoxiimino, 3-aminopropoxiimino, 2-(N-metilamino)etoxiimino, 3-(N-metilamino)propoxiimino, (R)-2-aminopropoxiimino, (S)-2-aminopropoxiimino, 3-amino-2-metil-2-propoxiimino, o el símbolo A es $CR^7^{\text{---}}CH=CH^{\text{---}}$, donde R^7 es como se ha definido antes, en particular 3 α -(5-aminopent-1Z-enilo), 3 α -(4-aminobut-1Z-enilo).

En una décima realización preferida de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que el símbolo R^3 representa H, los símbolos R^4 representan α -hidroximetilo, y R^5 representa α -hidroxi, ceto, cuando el símbolo --- en la posición 17 representa un doble enlace mientras que los otros símbolos --- representan enlaces

- 40 sencillos, R^1R^2N y B son como se han definido antes, y el símbolo A es $C=N^{\text{---}}O$, en particular 2-aminoetoxiimino, 3-aminopropoxiimino, 2-(N-metilamino)etoxiimino, 3-(N-metilamino)propoxiimino, (R)-2-aminopropoxiimino, (S)-2-aminopropoxiimino, 3-amino-2-metil-2-propoxiimino, o el símbolo A es $CR^7^{\text{---}}CH=CH^{\text{---}}$, donde R^7 es como se ha definido antes, en particular 3 α -(5-aminopent-1Z-enilo), 3 α -(4-aminobut-1Z-enilo).

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

EZ 3-(2-aminoetoxiimino)-6-metilenandrostan-17-ona,

EZ 3-(3-aminopropoxiimino)-6-metilenandrostan-17-ona,

- EZ 3-(2-(N-metilamino)etoxiimino)-6-metilenandrostan-17-ona,
 EZ 3-(3-(N-metilamino)propoxiimino)-6-metilenandrostan-17-ona,
 EZ (R)-3-(2-aminopropoxiimino) -6-metilenandrostan-17-ona,
 EZ (S)-3-(2-aminopropoxiimino)-6-metilenandrostan-17-ona,
 5 EZ 3-(3-amino-2-metil-2-propoxiimino)-6-metilenandrostan-17-ona,
 3 α -(5-aminopent-1Z-enil)-6-metilenandrostan-17-ona,
 3 α -(4-aminobut-1Z-enil)-6-metilenandrostan-17-ona,
 y los correspondientes derivados 6-difluorometileno, 6-hidroxiimino y 6-metoxiimino;
 EZ 3-(2-aminoetoxiimino)-6 α -metilandrostan-17-ona,
 10 EZ 3-(3-aminopropoxiimino)-6 α -metilandrostan-17-ona,
 EZ 3-(2-(N-metilamino)etoxiimino)-6 α -metilandrostan-17-ona,
 EZ 3-(3-(N-metilamino)propoxiimino)-6 α -metilandrostan-17-ona,
 EZ (R)-3-(2-aminopropoxiimino)-6 α -metilandrostan-17-ona,
 EZ (S)-3-(2-aminopropoxiimino)-6 α -metilandrostan-17-ona,
 15 EZ 3-(3-amino-2-metil-2-propoxiimino)-6 α -metilandrostan-17-ona,
 3 α -(5-aminopent-1Z-enil)-6 α -metilandrostan-17-ona,
 3 α -(4-aminobut-1Z-enil)-6 α -metilandrostan-17-ona,
 y los correspondientes derivados 6 α -carbamoilo, 6 α -metoxicarbonilo, 6 α -hidroximetilo, 6 α -(2-hidroxietilo), 6 α -metoximetilo, 6 α -nitroxi, 6 α -formilamino, 6 α -etinilo;
 20 EZ 3-(2-aminoetoxiimino)-5 α -hidroxi-6 α -metilandrostan-17-ona,
 EZ 3-(3-aminopropoxiimino)-5 α -hidroxi-6 α -metilandrostan-17-ona,
 EZ 3-(2-(N-metilamino)etoxiimino)-5 α -hidroxi-6 α -metilandrostan-17-ona,
 EZ 3-(3-(N-metilamino)propoxiimino)-5 α -hidroxi-6 α -metilandrostan-17-ona,
 EZ (R)-3-(2-aminopropoxiimino)-5 α -hidroxi-6 α -metilandrostan-17-ona,
 25 EZ (S)-3-(2-aminopropoxiimino)-5 α -hidroxi-6 α -metilandrostan-17-ona,
 EZ 3-(3-amino-2-metil-2-propoxiimino)-5 α -hidroxi-6 α -metilandrostan-17-ona,
 3 α -(5-aminopent-1Z-enil)-5 α -hidroxi-6 α -metilandrostan-17-ona,
 3 α -(4-aminobut-1Z-enil)-5 α -hidroxi-6 α -metilandrostan-17-ona,
 y los correspondientes derivados 6 α -carbamoilo, 6 α -metoxicarbonilo, 6 α -hidroximetilo, 6 α -metoximetilo, 6 α -nitroxi,
 30 6 α -formilamino, α -etinilo;
 EZ 3-(2-aminoetoxiimino)-7-metilenandrostan-17-ona,
 EZ 3-(3-aminopropoxiimino)-7-metilenandrostan-17-ona,
 EZ 3-(2-(N-metilamino)etoxiimino)-7-metilenandrostan-17-ona,
 EZ 3-(3-(N-metilamino)propoxiimino)-7-metilenandrostan-17-ona,
 35 EZ (R)-3-(2-aminopropoxiimino)-7-metilenandrostan-17-ona,
 EZ (S)-3-(2-aminopropoxiimino)-7-metilenandrostan-17-ona,
 EZ 3-(3-amino-2-metil-2-propoxiimino)-7-metilenandrostan-17-ona,

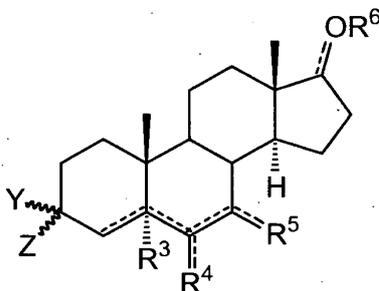
- 3 α -(5-aminopent-1Z-enil)-7-metilenandrostan-17-ona,
 3 α -(4-aminobut-1Z-enil)-7-metilenandrostan-17-ona,
 y los correspondientes derivados 7-difluorometileno, 7-oxo, 7-hidroxiimino y 7-metoxiimino;
 EZ 3-(2-aminoetoxiimino)-7 α -metilandrostan-17-ona,
- 5 EZ 3-(3-aminopropoxiimino)-7 α -metilandrostan-17-ona,
 EZ 3-(2-(N-metilamino)etoxiimino)-7 α -metilandrostan-17-ona,
 EZ 3-(3-(N-metilamino)propoxiimino)-7 α -metilandrostan-17-ona,
 EZ (R)-3-(2-aminopropoxiimino)-7 α -metilandrostan-17-ona,
 EZ (S)-3-(2-aminopropoxiimino)-7 α -metilandrostan-17-ona,
- 10 EZ 3-(3-amino-2-metil-2-propoxiimino)-7 α -metilandrostan-17-ona,
 3 α -(5-aminopent-1Z-enil)-7 α -metilandrostan-17-ona,
 3 α -(4-aminobut-1Z-enil)-7 α -metilandrostan-17-ona,
 y los correspondientes 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 los correspondientes derivados 7 β -metilo, 7 β -hidroxi, 7 β -carbamoilo, 7 β -
 15 metoxicarbonilo, 7 β -hidroximetilo, 7 β -metoximetilo, 7 β -nitroxi, 7 β -formilamino, 7 β -etinilo;
 EZ 3-(2-aminoetoxiimino)-5 α -hidroxi-6-metilenandrostan-17-ona,
 EZ 3-(3-aminopropoxiimino)-5 α -hidroxi-6-metilenandrostan-17-ona,
 EZ 3-(2-(N-metilamino)etoxiimino)-5 α -hidroxi-6-metilenandrostan-17-ona,
 EZ 3-(3-(N-metilamino)propoxiimino)-5 α -hidroxi-6-metilenandrostan-17-ona,
- 20 EZ (R)-3-(2-aminopropoxiimino)-5 α -hidroxi-6-metilenandrostan-17-ona,
 EZ (S)-3-(2-aminopropoxiimino)-5 α -hidroxi-6-metilenandrostan-17-ona,
 EZ 3-(3-amino-2-metil-2-propoxiimino)-5 α -hidroxi-6-metilenandrostan-17-ona,
 3 α -(5-aminopent-1Z-enil)-5 α -hidroxi-6-metilenandrostan-17-ona,
 3 α -(4-aminobut-1Z-enil)-5 α -hidroxi-6-metilenandrostan-17-ona,
- 25 y los correspondientes derivados 6-difluorometileno, 6-hidroxiimino y 6-metoxiimino;
 EZ 3-(2-aminoetoxiimino)-5 α -hidroxi-7-metilenandrostan-17-ona,
 EZ 3-(3-aminopropoxiimino)-5 α -hidroxi-7-metilenandrostan-17-ona,
 EZ 3-(2-(N-metilamino)etoxiimino)-5 α -hidroxi-7-metilenandrostan-17-ona,
 EZ 3-(3-(N-metilamino)propoxiimino)-5 α -hidroxi-7-metilenandrostan-17-ona,
- 30 EZ (R)-3-(2-aminopropoxiimino)-5 α -hidroxi-7-metilenandrostan-17-ona,
 EZ (S)-3-(2-aminopropoxiimino)-5 α -hidroxi-7-metilenandrostan-17-ona,
 EZ 3-(3-amino-2-metil-2-propoxiimino)-5 α -hidroxi-7-metilenandrostan-17-ona,
 3 α -(5-aminopent-1Z-enil)-5 α -hidroxi-7-metilenandrostan-17-ona,
 3 α -(4-aminobut-1Z-enil)-5 α -hidroxi-7-metilenandrostan-17-ona,
- 35 y los correspondientes derivados 7-hidroxiimino y 7-metoxiimino;
 EZ 3-(2-aminoetoxiimino)-5 α -hidroxi-7 α -metilandrostan-17-ona,
 EZ 3-(3-aminopropoxiimino)-5 α -hidroxi-7 α -metilandrostan-17-ona,

ES 2 405 625 T3

- EZ 3-(2-(N-metilamino)etoxiimino)-5 α -hidroxi-7 α -metilandrostan-17-ona,
EZ 3-(3-(N-metilamino)propoxiimino)-5 α -hidroxi-7 α -metilandrostan-17-ona,
EZ (R)-3-(2-aminopropoxiimino)-5 α -hidroxi-7 α -metilandrostan-17-ona,
EZ (S)-3-(2-aminopropoxiimino)-5 α -hidroxi-7 α -metilandrostan-17-ona,
5 EZ 3-(3-amino-2-metil-2-propoxiimino)-5 α -hidroxi-7 α -metilandrostan-17-ona,
3 α -(5-aminopent-1Z-enil)-5 α -hidroxi-7 α -metilandrostan-17-one,
3 α -(4-aminobut-1Z-enil)-5 α -hidroxi-7 α -metilandrostan-17-ona,
y los correspondientes derivados 7 α -carbamoilo, 7 α -metoxicarbonilo, 7 α -hidroximetilo, 7 α -metoximetilo, 7 α -nitroxi,
7 α -formilamino, 7 α -etinilo y los correspondientes derivados 7 β -metilo, 7 β -carbamoilo, 7 β -metoxicarbonilo, 7 β -
10 hidroximetilo, 7 β -metoximetilo, 7 β -nitroxi, 7 β -formilamino, 7 β -etinilo;
EZ 3-(2-aminoetoxiimino)-5 α -hidroxiandrostan-17-ona,
EZ 3-(3-aminopropoxiimino)-5 α -hidroxiandrostan-17-ona,
EZ 3-(2-(N-metilamino)etoxiimino)-5 α -hidroxiandrostan-17-ona,
EZ 3-(3-(N-metilamino)propoxiimino)-5 α -hidroxiandrostan-17-ona,
15 EZ (R)-3-(2-aminopropoxiimino)-5 α -hidroxiandrostan-17-ona,
EZ (S)-3-(2-aminopropoxiimino)-5 α -hidroxiandrostan-17-ona,
EZ 3-(3-amino-2-metil-2-propoxiimino)-5 α -hidroxiandrostan-17-ona,
3 α -(5-aminopent-1Z-enil)-5 α -hidroxiandrostan-17-ona,
3 α -(4-aminobut-1Z-enil)-5 α -hidroxiandrostan-17-ona,
20 EZ 3-(2-aminoetoxiimino)-6 α -hidroximetilandrostano-7,17-diona,
EZ 3-(3-aminopropoxiimino)-6 α -hidroximetilandrostano-7,17-diona,
EZ 3-(2-(N-metilamino)etoxiimino)-6 α -hidroximetilandrostano-7,17-diona,
EZ 3-(3-(N-metilamino)propoxiimino)-6 α -hidroximetilandrostano-7,17-diona,
EZ (R)-3-(2-aminopropoxiimino)-6 α -hidroximetilandrostano-7,17-diona,
25 EZ (S)-3-(2-aminopropoxiimino)-6 α -hidroximetilandrostano-7,17-diona,
EZ 3-(3-amino-2-metil-2-propoxiimino)-6 α -hidroximetilandrostano-7,17-diona,
3 α -(5-aminopent-1Z-enil)-6 α -hidroximetilandrostano-7,17-diona,
3 α -(4-aminobut-1Z-enil)-6 α -hidroximetilandrostano-7,17-diona,
EZ 3-(2-aminoetoxiimino)-6 α -hidroximetil-7 α -hidroxiandrostan-17-ona,
30 EZ 3-(3-aminopropoxiimino)-6 α -hidroximetil-7 α -hidroxiandrostan-17-ona,
EZ 3-(2-(N-metilamino)etoxiimino)-6 α -hidroximetil-6 α -hidroxiandrostan-17-ona,
EZ 3-(3-(N-metilamino)propoxiimino)-6 α -hidroximetil-6 α -hidroxiandrostan-17-ona,
EZ (R)-3-(2-aminopropoxiimino)-6 α -hidroximetilandrostano-7,17-diona,
EZ (S)-3-(2-aminopropoxiimino)-6 α -hidroximetil-7 α -hidroxiandrostan-17-ona,
35 EZ 3-(3-amino-2-metil-2-propoxiimino)-6 α -hidroximetil-7 α -hidroxiandrostan-17-ona,
3 α -(5-aminopent-1Z-enil)-6 α -hidroximetil-7 α -hidroxiandrostan-17-ona,
3 α -(4-aminobut-1Z-enil)-6 α -hidroximetil-7 α -hidroxiandrostan-17-ona,

y los correspondientes isómeros E y Z puros de las mezclas EZ descritas antes.

La invención proporciona además un procedimiento para preparar compuestos de fórmula general (I) partiendo de compuestos de fórmula general (II)



II

- 5 donde los símbolos R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , y --- tienen los significados dados antes y R^4 también es O cuando el enlace --- que une el átomo de carbono del esqueleto de androstano con R^4 es un doble enlace y OR^{19} cuando el enlace --- que une el átomo de carbono del esqueleto de androstano con R^4 es un enlace sencillo, e Y y Z representan juntos un grupo ceto ($=O$) o $=N^{\text{---}}OBNR^1R^2$ cuando los símbolos --- se consideran juntos con el significado del doble enlace, o cuando los símbolos --- son enlaces sencillos, Y es hidroxilo, mercapto, NHR^9 , CHO, $XBNR^1R^2$ o un grupo
- 10 lábil cuando Z es hidrógeno, o Y es hidroxilo, mercapto, NHR^9 cuando Z es grupo alquilo C_1-C_6 o Y es $CH=CH^{\text{---}}BNR^1R^2$, $CH_2BNR^1R^2$ cuando Z es R^7 o Y es $XC(=O)BNR^1R^2$, $XC(=O)X'BNR^1R^2$ cuando Z es R^8 y R^7 y R^8 son como se han definido antes.

Los compuestos de fórmula general (I) donde los símbolos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , B y --- tienen los significados definidos antes y A es $C=N^{\text{---}}O$, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (II) donde Y y Z representan

- 15 juntos un grupo ceto ($=O$), cuando los símbolos --- se consideran juntos con el significado de doble enlace, por reacción con compuestos de fórmula general (III),



donde R^2 , R^1 y B tienen los significados definidos antes, en forma de la base libre o de una sal, tal como, por ejemplo, dihidrocloruro, en un disolvente tal como dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, agua o sus mezclas, a una temperatura en el intervalo de $0^\circ C$ a la temperatura de reflujo. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base, tal como hidróxido de sodio o potasio, carbonato de sodio o potasio, hidrogenocarbonato 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, hidrogenofosfato de disodio o dipotasio, dihidrogenofosfato de sodio o potasio.

- 25 Los compuestos de fórmula general (I) donde los símbolos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , B y --- tienen los significados definidos antes y A es $CR^7^{\text{---}}CH=CH^{\text{---}}$, $CR^7^{\text{---}}CH_2$, donde R^7 es hidroxilo, se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula (II) donde Y y Z representan juntos un grupo ceto ($=O$), cuando los símbolos --- se consideran juntos con el significado de doble enlace, por reacción con compuestos de fórmula general (IV) y (V)



- 30 $W-B-CH_2MetT \quad (V)$

donde B tiene los significados definidos antes, Met es un átomo de metal y T no es nada, es 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^2R^1N , R^1PGN , PG_2N , N_3 , donde R^1 y R^2 son alquilo y fenilalquilo, y PG es un grupo protector, tal como, por ejemplo, bencilo, Boc, Cbz, acetilo, para dar compuestos de fórmula general (I) directamente o después de transformación de los grupos R^1PGN , PG_2N , N_3 . La reacción organometálica se puede llevar a cabo en un disolvente tal como dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, éter dietílico, hexano, tolueno o sus mezclas, a una temperatura en el intervalo de $-70^\circ C$ a la temperatura de reflujo. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de sales de metales de transición, tales como, por ejemplo, Li_2CuCl_4 , $CeCl_3$.

- 40 Cuando W es R^1PGN o PG_2N , el grupo protector se puede eliminar después de la reacción organometálica de acuerdo con procedimientos bien establecidos descritos en química orgánica, para dar compuestos de fórmula general (I).

Quando W es N₃, el grupo azido se puede transformar después de la reacción organometálica de acuerdo con procedimientos bien establecidos descritos en química orgánica, para dar compuestos de fórmula general (I), tales como, por ejemplo, hidrogenación catalítica, reducción con borohidruro de sodio y una sal de metal de transición, tratamiento con trifenilfosfina seguido de hidrólisis acuosa.

- 5 Los compuestos de fórmula general (I) donde los símbolos R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, B y --- tienen los significados definidos antes y A es CR⁷***CH=CH***, donde R⁷ es hidrógeno, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) donde Y es CHO y Z es hidrógeno, por reacción con compuestos de fórmula general (IX),



- 10 donde W es R²R¹N, R¹PGN, PG₂N, N₃, donde R¹, R² y B son como se han definido antes, PG es un grupo protector, tal como, por ejemplo, bencilo, Boc, Cbz, acetilo, R²⁰ es un alquilo C₁-C₆ 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 se puede llevar a cabo en un disolvente tal como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, tolueno o sus mezclas, a una temperatura en el intervalo de -78°C a la temperatura de reflujo. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base, tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio o potasio, metóxido de sodio o potasio, terc-butóxido de sodio o potasio. La reacción se puede llevar a cabo también 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 hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, a una temperatura en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo de la mezcla.

- 20 Los compuestos de fórmula general (I) donde los símbolos A, B, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, y --- tienen los significados definidos antes, se pueden obtener por reducción de los correspondientes compuestos de fórmula general (I) donde el símbolo --- es un doble enlace, por hidrogenación catalítica con hidrógeno gaseoso o en condiciones de transferencia de hidrógeno, en presencia de un catalizador metálico, tal como, Pd/C, PtO₂, Pt, Pt/C, níquel Raney. Como reactivo de transferencia de hidrógeno, se puede usar formato amónico, hipofosfito de sodio o ciclohexadieno. La reacción se puede llevar a cabo 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 en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo, a una presión en el intervalo de presión atmosférica a 10 atm. Según el sustrato y las condiciones usadas, la hidrogenación se puede realizar selectivamente en uno o más dobles enlaces.

- 25 Los compuestos de fórmula general (I) donde los símbolos B, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y --- tienen los significados definidos antes y A es CR⁷***CH=CH***, donde R⁷ es hidrógeno, se pueden obtener a partir de los correspondientes compuestos de fórmula general (I) donde R⁷ es hidroxilo, por desoxigenación por uno de los métodos descritos en la bibliografía para este tipo de reacción, tal como por ejemplo, reacción con tiocarbonildiimidazol y tri-n-butilestaño, disulfuro de carbono en presencia de una base seguido de yoduro de metilo y tratamiento con tri-n-butilestannano, NaBH₃CN y ZnI₂, NaBH₄ en ácido acético.

- 30 Los compuestos de fórmula general (I) donde los símbolos A, B, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y --- tienen los significados definidos antes, R¹ es hidrógeno y R² es C(=NR¹⁰)NHR¹¹, donde R¹⁰ y R¹¹ tienen los significados descritos antes, se pueden obtener a partir de los correspondientes compuestos de fórmula general (I) donde R¹ y R² son hidrógeno, por reacción con compuestos de fórmula general (XIII)



- 40 donde R⁹ y R¹⁰ tienen los significados descritos antes y T es un grupo lábil, tal como por ejemplo, metililo, 1-pirazolilo. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, agua o sus mezclas, a una temperatura en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo, opcionalmente en presencia de una base, tal como hidróxido de sodio o potasio, trietilamina, dietilisopropilamina.

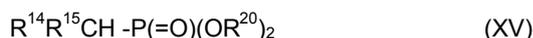
- 45 Los compuestos de fórmula general (I) donde los símbolos A, B, R¹, R², R³, R⁶ y --- tienen los significados definidos antes, R⁴ no es N***OR¹³ y R⁵ es N***OR¹³ cuando el enlace --- que une el átomo de carbono en la posición 6 con R⁴ puede ser sencillo o doble y el átomo de carbono en la posición 7 del esqueleto de androstano con R⁵ es doble enlace, se pueden obtener a partir de los correspondientes compuestos de fórmula general (I) donde R⁴ no es N***OR¹³ y R⁵ es O, con el significado de un grupo ceto, con uno de los métodos descritos en la bibliografía para dichas reacciones, tal como por ejemplo, por reacción con compuestos de fórmula general H₂NOR¹³ donde R¹³ tiene el significado definido antes, en 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 en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base, tal como hidróxido de sodio o potasio, carbonato de sodio o potasio, hidrogenocarbonato 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, hidrogenofosfato de disodio o dipotasio, dihidrogenofosfato de sodio o potasio.

Los compuestos de fórmula general (I) donde los símbolos A, B, R¹, R², R³, R⁶ y --- tienen los significados definidos antes, R⁴ es N^{***}OR¹³ y R⁵ no es N^{***}OR¹³ cuando el enlace --- que une el átomo de carbono en la posición 6 con R⁴ es doble y el átomo de carbono en la posición 7 del esqueleto de androstano con R⁵ puede ser un enlace sencillo o doble, se pueden obtener a partir de los correspondientes compuestos de fórmula general (II) donde R⁴ es O, con

- 5 el significado de un grupo ceto y R⁵ no es N^{***}OR¹³, con uno de los métodos descritos en la bibliografía para dichas reacciones, tal como por ejemplo, por reacción con compuestos de fórmula general H₂NOR¹³.

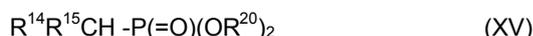
Los compuestos de fórmula general (I) donde los símbolos A, B, R¹, R², R³, R⁶ y --- tienen los significados dados antes, R⁴ y R⁵ son N^{***}OR¹³ cuando los enlaces --- que unen los átomos de carbono en posiciones 6 y 7 con R⁴ y R⁵, respectivamente, son dobles, se pueden obtener a partir de los correspondientes compuestos de fórmula general (II) donde R⁴ y R⁵ son O, con el significado de un grupo ceto, por uno de los métodos descritos en la bibliografía para dichas reacciones, tal como por ejemplo, por reacción con compuestos de fórmula general H₂NOR¹³.

- 10 Los compuestos de fórmula general (I) donde los símbolos A, B, R¹, R², R³, R⁶ y --- tienen los significados definidos antes, y R⁴ no es CR¹⁴R¹⁵ y R⁵ es CR¹⁴R¹⁵ cuando el enlace --- que une el átomo de carbono en la posición 6 con R⁴ y el átomo de carbono en la posición 7 del esqueleto de androstano con R⁵ es doble enlace, se pueden obtener a partir de los correspondientes compuestos de fórmula general (I) donde R⁴ no es CR¹⁴R¹⁵ y R⁵ es O, con el significado de un grupo ceto, por uno de los métodos descritos en la bibliografía para dichas reacciones, tal como por ejemplo, por reacción con compuestos de fórmula general (XIV) o (XV),



- 20 donde R¹⁴, R¹⁵ y R²⁰ son como se han definido antes y Hal es un halógeno, tal como por ejemplo cloro, bromo, yodo. La reacción con compuestos de fórmula general (XIV) o (XV) se puede llevar a cabo en un disolvente tal como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, n-pentano o sus mezclas, a una temperatura en el intervalo de -78°C a la temperatura de reflujo. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base, tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio o potasio, metóxido de sodio o potasio, terc-butóxido de sodio o potasio. La reacción se puede llevar a cabo también 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 hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, a una temperatura en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo de la mezcla. La reacción con compuestos de fórmula general (XV) también se puede llevar a cabo en agua o en una mezcla de los disolventes mencionados antes con agua, a una temperatura en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo. Estas reacciones se pueden llevar a cabo en presencia de una base, tal como por ejemplo, hidróxido de sodio o potasio, hidrogenocarbonato de sodio o potasio, carbonato de sodio o potasio, trietilamina, diisopropiletilamina, opcionalmente en presencia de una sal, tal como cloruro de litio.

- 35 Los compuestos de fórmula general (I) donde los símbolos A, B, R¹, R², R³, R⁶ y --- tienen los significados definidos antes, y R⁴ es CR¹⁴R¹⁵ y R⁵ no es CR¹⁴R¹⁵ cuando el enlace --- que une el átomo de carbono en la posición 6 con R⁴ es doble y el átomo de carbono en la posición 7 del esqueleto de androstano con R⁵ puede ser un enlace sencillo o doble, se pueden obtener a partir de los correspondientes compuestos de fórmula general (II) donde R⁴ es O con el significado de un grupo ceto, y R⁵ no es CR¹⁴R¹⁵, por uno de los métodos descritos en la bibliografía para dichas reacciones, tal como por ejemplo, por reacción con compuestos de fórmula general (XIV) o (XV),



donde R¹⁴, R¹⁵ y R²⁰ son como se han definido antes y Hal es un halógeno.

- 45 Los compuestos de fórmula general (I) donde los símbolos A, B, R¹, R², R³, R⁶ y --- tienen los significados definidos antes, y R⁴ y R⁵ son CR¹⁴R¹⁵ cuando los enlaces --- que unen los átomos de carbono en la posición 6 y el átomo de carbono en la posición 7 con R⁴ y R⁵, respectivamente, son dobles enlaces, se pueden obtener a partir de los correspondientes compuestos de fórmula general (II) donde R⁴ y R⁵ son ambos O, con el significado de un grupo ceto, por uno de los métodos descritos en la bibliografía para dichas reacciones, tal como por ejemplo, por reacción con compuestos de fórmula general (XIV) o (XV),



donde R¹⁴, R¹⁵ y R²⁰ son como se han definido antes y Hal es un halógeno.

Los compuestos fórmula general (I) donde los símbolos A, B, R¹, R², R³, R⁶ y ___ tienen los significados definidos antes, y R⁴ y R⁵, independientemente, son grupos alquilo C₁-C₆ 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 R⁴ y el átomo de carbono en la posición 7 con R⁵ son enlaces sencillos, se pueden obtener a partir de los correspondientes compuestos de fórmula general (I) donde R⁴ y R⁵, siendo R⁴ y R⁵ iguales o diferentes, son CR¹⁴R¹⁵, donde R¹⁴ y R¹⁵ son hidrógenos, cuando los enlaces ___ que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto de androstano con R⁴ y el átomo de carbono en la posición 7 con R⁵ son enlaces sencillos, por uno de los métodos descritos 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 sulfuro de dimetilo, 9-borabicyclononano, diisopinocanfenilborano, diisoamilborano, en un disolvente de tipo éter, tal como por ejemplo, éter dietílico, 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 los compuestos de fórmula general (I) donde los símbolos A, B, R¹, R², R³, R⁶ y ___ tienen los significados definidos antes, y R⁴ y R⁵, independientemente, son grupos alquilo C₁-C₆ 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 R⁴ y el átomo de carbono en la posición 7 con R⁵ son enlaces sencillos, se pueden obtener a partir de los correspondientes compuestos de fórmula general (I) donde R⁴ y R⁵, siendo R⁴ y R⁵ iguales o diferentes, son vinilo, cuando los enlaces ___ que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto de androstano con R⁴ y el átomo de carbono en la posición 7 con R⁵ son enlaces sencillos. Los compuestos de fórmula general (I) donde los sustituyentes R⁴ y R⁵, independientemente, son vinilo, cuando los enlaces ___ que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto de androstano con R⁴ y el átomo de carbono en la posición 7 con R⁵ son enlaces sencillos, se pueden obtener por reacción de compuestos de fórmula general (I) donde R⁴ y R⁵, independientemente, son CHO, con cloruro o bromuro o yoduro de metiltrifenilfosfonio usando las mismas condiciones de reacción descritas antes que implican los compuestos de fórmula general (XIV) o (XV).

Los compuestos de fórmula general (I) donde los símbolos A, B, R¹, R², R³, R⁴, R⁶ y ___ tienen los significados definidos antes, y R⁵ es O, con el significado de un grupo ceto, cuando el enlace ___ que une el átomo de carbono en la posición 7 del esqueleto de androstano con R⁵ es doble enlace, se pueden obtener a partir de los correspondientes compuestos de fórmula general (I) donde R⁵ es hidroxilo, cuando el enlace ___ que une el átomo de carbono en la posición 7 del esqueleto de androstano con R⁵ es enlace sencillo, con uno de los reaccionantes descritos en la bibliografía para dichas oxidaciones, tal como por ejemplo, ácido yodoxibenzoico, peryodinando de Dess-Martin, cloruro de oxalilo y trietilamina, CrO₃ en piridina o en ácido sulfúrico y acetona, clorocromato de piridinio, dicromato de piridinio.

Los compuestos de fórmula general (II), como se han definido antes, se pueden preparar a partir de compuestos conocidos con grupos funcionales adecuados en las diferentes posiciones, ya descritos en la bibliografía o a partir de compuestos disponibles en el comercio, tales como por ejemplo, 3β-hidroxiandrost-5-en-17-ona, 3β-hidroxiandrost-5-eno-7,17-diona, siguiendo los procedimientos generales listados a continuación. La siguiente lista de compuestos es un ejemplo, que no limita el alcance de la invención, de los métodos descritos de preparación de compuestos (II): androstano-3,6,17-triona, androstano-3α,6β,17β-triol, 6α-hidroxiandrostano-3,17-diona, 3β,17β-dihidroxiandrost-4-en-6-ona, 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-androstan-6α-ol, 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstan-6β-ol, 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstan-6-ona y 6α,17β-dihidroxiandrostan-3-ona descrito 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)androst-5-en-7-ona en Pui-Kai Li y R. W. Brueggemeier, *J. Med. Chem.* 1990, 33, 101-105.

Los compuestos de fórmula general (II) donde los símbolos R³, R⁴, R⁵, R⁶ y ___ tienen los significados definidos antes e Y y Z representan juntos =N^{***} OBNR¹R², cuando los símbolos ^{***} se consideran juntos con el significado de doble enlace, donde los símbolos R¹, R², B y ^{***} tienen los significados definidos antes, se pueden obtener a partir de

los compuestos de fórmula (II) donde Y y Z representan juntos un grupo ceto (=O), cuando los símbolos ^{***} se consideran juntos con el significado de doble enlace, por reacción con compuestos de fórmula general (III),



donde R², R¹ y B tienen los significados definidos antes, en forma de la base libre o de una sal, usando las mismas condiciones descritas antes para la reacción de compuestos (III) con compuestos de fórmula general (II) con el fin de obtener compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula general (II) donde los símbolos R³, R⁴, R⁵, R⁶ y ___ tienen los significados definidos antes e Y es CH=CH^{***} BNR¹R², CH₂BNR¹R² cuando Z es R⁷, donde R⁷ es hidroxilo o hidrógeno y los símbolos R¹, R², B y

*** tienen los significados definidos antes, se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula (II) donde Y y Z representan juntos un grupo ceto (=O), cuando los símbolos *** se consideran juntos con el significado de doble enlace, por reacción con compuestos de fórmula general (IV) y (V)

W-B-CH=CHMetT (IV) W-B-CH₂MetT (V)

- 5 donde B tiene los significados definidos antes, Met es un átomo de metal y T no es nada, es 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 R²R¹N, R¹PGN, PG₂N, N₃, donde R¹ y R² son alquilo y fenilalquilo, y PG es un grupo protector, tal como, por ejemplo, bencilo, Boc, Cbz, acetilo, para dar compuestos de fórmula general (I) directamente o después de transformación de los grupos R¹PGN, PG₂N, N₃. La reacción organometálica se puede llevar a cabo en las mismas condiciones descritas antes para la reacción de los compuestos (IV) y (V) con los compuestos de fórmula general (II) con el fin de obtener los compuestos de fórmula (I) y la transformación de los grupos protectores o del azido se puede llevar a cabo como se ha descrito antes.

- 15 Los compuestos de fórmula general (II) donde los símbolos R³, R⁴, R⁵, R⁶ y --- tienen los significados definidos antes e Y es XBN¹R² cuando Z es hidrógeno, donde X es O, S o NR⁹ y R¹, R² y B tienen los significados definidos antes, se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula (II) donde Y es hidroxilo, mercapto, NHR⁹, cuando Z es hidrógeno por reacción con compuestos de fórmula general (VII),

W-B-LG (VII)

- 20 donde W es R²R¹N, R¹PGN, PG₂N, N₃, donde R¹, R² y B son como se han definido antes, PG es un grupo protector, tal como por ejemplo, bencilo, Boc, Cbz, acetilo, para dar los compuestos de fórmula general (I) directamente o después de transformación de los grupos R¹PGN, PG₂N, N₃, y LG es un grupo lábil, tal como por ejemplo, cloro, bromo, yodo, mesiloxi, p-toluenosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi. La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones descritas antes para la reacción de los compuestos (VII) con compuestos de fórmula general (II) con el fin de obtener compuestos de fórmula (I) y la transformación de los grupos protectores o del azido se puede llevar a cabo como se ha descrito antes.

- 25 Los compuestos de fórmula general (II) donde los símbolos R³, R⁴, R⁵, R⁶ y --- tienen los significados definidos antes e Y es CR⁷ *** CH=CH *** , cuando R⁷ es hidrógeno, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) donde Y es CHO y Z es hidrógeno, por reacción con compuestos de fórmula general (IX),

W-B-P²⁰R Hal⁻ (IX)

- 30 donde W es R²R¹N, R¹PGN, PG₂N, N₃, donde R¹, R² y B son como se han definido antes, PG es un grupo protector, tal como, por ejemplo, bencilo, Boc, Cbz, acetilo, R²⁰ es un alquilo C₁-C₆ 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 se puede llevar a cabo en las mismas condiciones descritas antes para la reacción de los compuestos (IX) con compuestos de fórmula general (II) con el fin de obtener compuestos de fórmula (I) y la transformación de grupos protectores o del azido se puede llevar a cabo como se ha descrito antes.

- 35 Los compuestos de fórmula general (II) donde los símbolos R³, R⁴, R⁵, R⁶ y --- tienen los significados definidos antes e Y es X(C=O)BNR¹R², cuando Z es hidrógeno o grupo alquilo C₁-C₆, X es O, S o NR⁹, y R¹, R² y B son como se han definido antes, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (II) donde Y es hidroxilo, mercapto, NHR⁹ y Z es hidrógeno o grupo alquilo C₁-C₆ por reacción con compuestos de fórmula general (X),

W-B-COOH (X)

- 40 donde W es R²R¹N, R¹PGN, PG₂N, N₃, donde R¹, R² y B son como se han definido antes, PG es un grupo protector, tal como por ejemplo, bencilo, Boc, Cbz, acetilo, para dar compuestos de fórmula general (I) directamente o después de transformación de los grupos R¹PGN, PG₂N, N₃. La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones descritas antes para la reacción de los compuestos (X) con compuestos de fórmula general (II) con el fin de obtener compuestos de fórmula (I) y la transformación de grupos protectores o del azido se puede llevar a cabo como se ha descrito antes.

- 45 Los compuestos de fórmula general (II) donde los símbolos R³, R⁴, R⁵, R⁶ y --- tienen los significados definidos antes e Y es *** X(C=O)X' BNR¹R², donde Z es hidrógeno o grupo alquilo C₁-C₆, X es O, S o NR⁹, y R¹, R² y B son como se han definido antes, y X' es NH, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (II) donde Y es hidroxilo, mercapto, NHR⁹ y Z es hidrógeno o grupo alquilo C₁-C₆ por reacción con compuestos de fórmula general (XI),

- 50 W-B-NCO (XI)

donde W es R^2R^1N , R^1PGN , PG_2N , N_3 , donde R^1 , R^2 y B son como se han definido antes, PG es un grupo protector, tal como por ejemplo, bencilo, Boc, Cbz, acetilo, para dar compuestos de fórmula general (I) directamente o después de transformación de los grupos R^1PGN , PG_2N , N_3 . La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones descritas antes para la reacción de los compuestos (XI) con compuestos de fórmula general (II) con el fin de obtener compuestos de fórmula (I) y la transformación de grupos protectores o del azido se puede llevar a cabo como se ha descrito antes.

Los compuestos de fórmula general (II) donde los símbolos R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , B y --- tienen los significados definidos antes e Y es $X(C=O)X'BNR^1R^2$, donde Z es hidrógeno o grupo alquilo C_1-C_6 , X es O, S o NR^9 , y X' es O, S, NR^9 y R^1 , R^2 y B son como se han definido antes, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (II) donde Y es hidróxi, mercapto, NHR^9 y Z es hidrógeno o grupo alquilo C_1-C_6 por reacción con compuestos de fórmula general (XII),

W-B-X'-H (XII)

donde W es R^2R^1N , R^1PGN , PG_2N , N_3 , donde R^1 , R^2 , B y X' son como se han definido antes, PG es un grupo protector, tal como por ejemplo, bencilo, Boc, Cbz, acetilo, para dar compuestos de fórmula general (I) directamente o después de transformación de los grupos R^1PGN , PG_2N , N_3 . La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones descritas antes para la reacción de los compuestos (XII) con compuestos de fórmula general (II) con el fin de obtener compuestos de fórmula (I) y la transformación de grupos protectores o del azido se puede llevar a cabo como se ha descrito antes.

Los compuestos de fórmula general (II), donde R^3 y R^5 son, independientemente, alquilo C_1-C_6 , se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula general (II), donde R^3 y R^5 son hidrógeno y R^4 es oxígeno, cuando el símbolo -- que une R^4 al esqueleto de androstano es doble enlace, el símbolo --- que une R^5 al esqueleto de 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, diisopropilamido de litio en un disolvente tal como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido o sus mezclas, a una temperatura en el intervalo de -78°C a la temperatura de reflujo, seguido de inactivación con un alquil(C_1-C_6)-LG, donde LG es un grupo lábil, tal como por ejemplo, cloro, bromo, yodo, mesiloxi, p-toluenosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi, a una temperatura en el intervalo de -78°C a la temperatura de reflujo. La reacción se puede llevar a cabo también 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 hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, a una temperatura en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo de la mezcla.

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

Los compuestos de fórmula general (II) donde R^3 es OR^{12} , se pueden obtener por tratamiento de compuestos de fórmula general (II), donde R^3 es hidróxi, cuando los símbolos --- en las posiciones 4-5 y 5-6, son enlaces sencillos, con compuestos de fórmula general R^{12} -LG, donde LG es un grupo lábil, tal como por ejemplo, cloro, bromo, yodo, mesiloxi, p-toluenosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tolueno, o sus mezclas, a una temperatura en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo, opcionalmente en presencia de una base, tal como por ejemplo, hidróxido de sodio o potasio, carbonato de sodio o potasio, hidrogenocarbonato 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 se puede llevar a cabo también 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 hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, a una temperatura en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo de la mezcla.

Usando las mismas reacciones descritas antes, los compuestos de fórmula general (II) donde R^5 es OR^{19} , se pueden obtener por tratamiento de compuestos de fórmula general (II), donde R^5 es hidróxi, cuando los símbolos --- en las posiciones 4-5, 5-6 y 6-7, son enlaces sencillos, con compuestos de fórmula general R^{19} -LG.

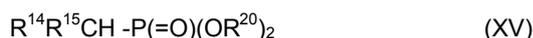
Usando las mismas reacciones descritas antes, los compuestos de fórmula general (II) donde R^6 es grupo alquilo C_1-C_6 , se pueden obtener por tratamiento de compuestos de fórmula general (II) donde R^6 es H, cuando el símbolo --- en la posición 17 es enlace sencillo, con compuestos de fórmula general alquil(C_1-C_6)-LG.

Los compuestos de fórmula general (II) donde R^3 , R^4 y R^5 son, independientemente, ONO_2 , se pueden obtener por tratamiento de los compuestos de fórmula general (II), donde R^3 , R^4 y R^5 son, independientemente, hidróxi, 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.

5 Los compuestos de fórmula general (II), donde los sustituyentes R^4 y R^5 son, independientemente, $N^{\text{---}}OR^{13}$, donde los enlaces --- que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto de androstano con R^4 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^5 son dobles enlaces, y los símbolos --- en las posiciones 4-5, 5-6 y 6-7 son enlaces sencillos, se pueden obtener por tratamiento de compuestos de fórmula general (II), donde R^4 y R^5 son, independientemente, oxígeno con el significado de grupos ceto, siendo R^4 y R^5 iguales o diferentes, por reacción con compuestos de fórmula general H_2NOR^{13} , donde R^{13} tiene los significados definidos antes, en forma de la base libre o de una sal, tal como por ejemplo, hidrocioruro, en un disolvente tal como dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, agua o sus mezclas, a una temperatura en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base, tal como hidróxido de sodio o potasio, carbonato de sodio o potasio, hidrogenocarbonato 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, hidrogenofosfato de disodio o dipotasio, dihidrogenofosfato de sodio o potasio.

15 Los compuestos de fórmula general (II), donde los sustituyentes R^4 y R^5 son, independientemente, $CR^{14}R^{15}$, y los enlaces --- que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto de androstano con R^4 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^5 son dobles enlaces, y los símbolos --- en las posiciones 4-5, 5-6 y 6-7 son enlaces sencillos, se pueden obtener por reacción de compuestos de fórmula general (II) donde R^4 y R^5 son, independientemente, oxígeno con el significado de grupos ceto, siendo R^4 y R^5 iguales o diferentes, con compuestos de fórmula general (XIV) o (XV),



donde R^{14} , R^{15} y R^{20} son como se han definido antes y Hal es un halógeno, tal como por ejemplo, cloro, bromo, yodo, en las mismas condiciones de reacción descritas que implican compuestos de fórmula general (XIV) o (XV).

25 Los compuestos de fórmula general (II) donde los sustituyentes R^4 y R^5 son, independientemente, grupos alquilo C_1 - C_6 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^4 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^5 son enlaces sencillos, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) donde R^4 y R^5 , siendo R^4 y R^5 iguales o diferentes, son $CR^{14}R^{15}$, donde R^{14} y R^{15} son hidrógenos, cuando los enlaces --- que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto de androstano con R^4 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^5 son dobles enlaces, por uno de los métodos descritos en la bibliografía para dichas reacciones, tal como por ejemplo, con un borano, tal como por ejemplo, borano, o sus complejos con dimetilamina o sulfuro de dimetilo, 9-borabicyclononano, diisopinocanfenilborano, diisoamilborano, en un disolvente de tipo éter, tal como por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, seguido de tratamiento con una disolución acuosa alcalina de peróxido de hidrógeno o perborato de sodio.

35 Con los mismos métodos, los compuestos de fórmula general (II) en la que los sustituyentes R^4 y R^5 son, independientemente, grupos alquilo C_1 - C_6 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^4 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^5 son enlaces sencillos, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) donde R^4 y R^5 , siendo R^4 y R^5 iguales o diferentes, son vinilo; cuando los enlaces --- que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto de androstano con R^4 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^5 son enlaces sencillos.

40 Los compuestos de fórmula general (II) donde los sustituyentes R^4 y R^5 , independientemente, son vinilo, cuando los enlaces --- que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto de androstano con R^4 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^5 son enlaces sencillos, se pueden obtener por reacción de compuestos de fórmula general (II) donde R^4 y R^5 , independientemente, son CHO, con cloruro o bromuro o yoduro de metiltrifenilfosfonio usando las mismas condiciones de reacción descritas antes que implican los compuestos de fórmula general (XIV) o (XV).

50 Los compuestos de fórmula general (II) donde los sustituyentes R^4 y R^5 , independientemente, son etinilo, cuando los enlaces --- que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto de androstano con R^4 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^5 son enlaces sencillos, se pueden obtener por reacción de compuestos de fórmula general (II) donde R^4 y R^5 , independientemente, son CHO, con cloruro o bromuro o yoduro de clorometiltrifenilfosfonio y n-butil-litio de -78°C a temperatura ambiente, seguido de tratamiento adicional con n-butil-litio.

55 Los compuestos de fórmula general (II) donde los sustituyentes R^4 y R^5 son, independientemente, grupos alquilo C_1 - C_6 , cuando los enlaces --- que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto de androstano con R^4 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^5 son enlaces sencillos, se pueden obtener a partir de compuestos de

fórmula general (II) donde R^4 y R^5 , siendo R^4 y R^5 iguales o diferentes, son $CR^{14}R^{15}$, donde R^{14} y R^{15} son hidrógeno o grupos alquilo C_1-C_5 , cuando los enlaces $---$ que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto de androstano con R^4 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^5 son dobles enlaces, con uno de los procedimientos descritos en la bibliografía para dichas reacciones, tal como por hidrogenación catalítica, en las condiciones de reacción descritas antes para una transformación similar de compuestos de fórmula general (I).

Los compuestos de fórmula general (II), donde R^4 y R^5 son, independientemente, grupos alquilo C_1-C_6 , en particular metilo y etilo, cuando los enlaces $---$ que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto de androstano con R^4 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^5 son enlaces sencillos, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) donde R^4 y R^5 , siendo R^4 y R^5 iguales o diferentes, son hidroximetilo y 2-hidroxietilo, por uno de los métodos descritos 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 y aluminio, o por desoxigenación por uno de los métodos descritos en la bibliografía para dicho tipo de reacción, tal como por ejemplo, reacción con tiocarbonildimidazol y tri-n-butilestannano, disulfuro de carbono en presencia de una base seguido de yoduro de metilo y tratamiento con tri-n-butilestannano, $NaBH_3CN$ y ZnI_2 , $NaBH_4$ en ácido acético.

Los compuestos de fórmula general (II), donde R^4 y R^5 son, independientemente, $COOR^{16}$, donde R^{16} es hidrógeno, cuando los enlaces $---$ que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto de androstano con R^4 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^5 son enlaces sencillos, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) donde R^4 y R^5 , siendo R^4 y R^5 iguales o diferentes, son hidroximetilo, por oxidación con uno de los reaccionantes descritos en la bibliografía para dichas oxidaciones, tales como por ejemplo, ácido yodoxibenzoico, peryodinando 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 dar el aldehído intermedio donde R^4 y R^5 son, independientemente, CHO , seguido de oxidación adicional al ácido carboxílico con uno de los reaccionantes descritos en la bibliografía para dichas oxidaciones, tales como por ejemplo, permanganato de potasio, anhídrido crómico en ácido sulfúrico/acetona, dicromato de piridinio en N,N-dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula general (II), donde R^4 y R^5 son, independientemente, $COOR^{16}$ o $CONR^{17}R^{18}$, donde R^{16} es un grupo alquilo C_1-C_6 y R^{17} y R^{18} son como se han definido antes, cuando los enlaces $---$ que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto de androstano con R^4 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^5 son enlaces sencillos, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) donde R^4 y R^5 , siendo R^4 y R^5 iguales o diferentes, son $COOH$, por tratamiento con diazometano, trimetilsilildiazometano o un compuesto de fórmula general $R^{16}OH$ o $HNR^{17}R^{18}$ con uno de los métodos descritos en la bibliografía para dichas transformaciones, tal como por ejemplo, condensación en presencia de un reaccionante de condensación tal como, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, hidrocloreuro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, $SOCl_2$, $POCl_3$ o PCl_5 , o los compuestos de fórmula (II) se pueden tratar 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, hidrogenocarbonato de sodio o potasio, trietilamina, piridina o 4-dimetilaminopiridina.

Los compuestos de fórmula general (II), donde R^4 y R^5 son, independientemente, $CONR^{17}R^{18}$, donde R^{17} y R^{18} son como se han definido antes, cuando los enlaces $---$ que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto de androstano con R^4 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^5 son enlaces sencillos, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) donde R^4 y R^5 , siendo R^4 y R^5 iguales o diferentes, son $COOR^{16}$, donde R^{16} es un grupo alquilo C_1-C_6 , por tratamiento con un compuesto de fórmula general $HNR^{17}R^{18}$ por uno de los métodos descritos en la bibliografía para dichas transformaciones, tal como por ejemplo, en agua, metanol o etanol, posiblemente en presencia de una cantidad catalítica de metóxido sódico a una temperatura en el intervalo de $0^\circ C$ a la temperatura de reflujo también en una bomba herméticamente cerrada.

Los compuestos de fórmula general (II), donde R^4 y R^5 son, independientemente, $CH=N^{***}OH$, cuando los enlaces $---$ que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto de androstano con R^4 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^5 son enlaces sencillos, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) donde R^4 y R^5 , siendo R^4 y R^5 iguales o diferentes, son CHO , por tratamiento con hidroxilamina como la base libre o en forma de una sal, tal como hidrocloreuro, sulfato, fosfato, en un disolvente tal como dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, agua o sus mezclas, a una temperatura en el intervalo de $0^\circ C$ a la temperatura de reflujo. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base, tal como hidróxido de sodio o potasio, carbonato de sodio o potasio, hidrogenocarbonato 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, hidrogenofosfato de disodio o dipotasio, dihidrogenofosfato de sodio o potasio.

Los compuestos de fórmula general (II), donde R^4 y R^5 son, independientemente, CN , cuando los enlaces $---$ que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto de androstano con R^4 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^7 son enlaces sencillos, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) donde R^4 y R^5 son oxígeno, con el significado de grupos ceto, siendo R^4 y R^7 iguales o diferentes, donde los enlaces $---$ que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto de androstano con R^4 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^5 son dobles enlaces, y los símbolos $---$ en las posiciones 4-5, 5-6 y 6-7 son enlaces sencillos, con uno de los

métodos descritos en la bibliografía para dichas transformaciones, tal como por ejemplo, tratamiento con isocianuro de tosilmetileno en presencia de una base.

Los compuestos de fórmula general (II), donde R^4 y R^5 son, independientemente, $NHCHO$ y $NHCOCH_3$, cuando los enlaces --- que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto de androstano con R^4 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^5 son enlaces sencillos, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general

(II) donde R^4 y R^5 son $N^{\text{---}}OR^{13}$, donde R^{13} es hidrógeno, siendo R^4 y R^5 iguales o diferentes, donde los enlaces --- que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto de androstano con R^4 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^5 son enlaces sencillos, y los símbolos --- en las posiciones 4-5, 5-6 y 6-7 son enlaces sencillos, por uno de los métodos descritos en la bibliografía para dichas reducciones, tal como por ejemplo, tratamiento con hidruro de litio y aluminio, hidrogenación catalítica, o sodio o litio o magnesio en un alcohol, para dar la correspondiente amina donde R^4 y R^5 son NH_2 , seguido de formilación con ácido fórmico o acetilación con ácido acético en presencia de un agente de condensación, tal como por ejemplo, N,N' -diclohexilcarbodiimida, hidrocloreuro de N -etil- N' -(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, o acetilación con anhídrido acético, opcionalmente en presencia de una base, tal como por ejemplo, trietilamina, piridina o 4-dimetilaminopiridina.

Los compuestos de fórmula general (II), donde R^4 y R^5 son, independientemente, espiroxirano, cuando los enlaces --- que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto de androstano con R^4 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^5 son enlaces sencillos, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) donde R^4 y R^5 son $CR^{14}R^{15}$, donde R^{14} y R^{15} son hidrógeno, siendo R^4 y R^5 iguales o diferentes, donde los enlaces --- que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto de androstano con R^4 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^5 son enlaces sencillos, y los símbolos --- en las posiciones 4-5, 5-6 y 6-7 son enlaces sencillos, con uno de los reaccionantes descritos 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^4 y R^5 son, independientemente, espirooxirano, cuando los enlaces --- que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto de androstano con R^4 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^5 son enlaces sencillos, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) donde R^4 y R^5 son, independientemente, O , con el significado de grupos ceto, donde los enlaces --- que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto de androstano con R^4 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^5 son enlaces sencillos, siendo R^4 y R^5 iguales o diferentes, y los símbolos --- en las posiciones 4-5, 5-6 y 6-7 son enlaces sencillos, con uno de los reaccionantes descritos 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, $tert$ -butóxido de potasio.

Los compuestos de fórmula general (II), donde R^4 y R^5 son, independientemente, espirociclopropano, cuando los enlaces --- que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto de androstano con R^4 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^5 son enlaces sencillos, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) donde R^4 y R^5 son $CR^{14}R^{15}$, donde R^{14} y R^{15} son hidrógeno, siendo R^4 y R^5 iguales o diferentes, donde los enlaces --- que unen el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto de androstano con R^4 y el átomo de carbono en la posición 7 con R^5 son enlaces sencillos, y los símbolos --- en las posiciones 4-5, 5-6 y 6-7 son enlaces sencillos, con uno de los reaccionantes descritos en la bibliografía para dichas reacciones, tales como por ejemplo, diyodometano y dietilestaño o aleación de estaño-cobre.

Los compuestos de fórmula general (II) donde R^6 es grupo acilo C_2-C_6 , cuando el enlace --- en la posición 17 del esqueleto de androstano es un enlace sencillo, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) donde R^6 es hidrógeno, por uno de los métodos descritos en la bibliografía para dichas reacciones, tal como por ejemplo, por reacción con compuestos de fórmula general alquil(C_1-C_5)- $COOH$ en presencia de un reaccionante 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 alquil(C_1-C_5)- $COOH$ se pueden tratar 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, hidrogenocarbonato de sodio o potasio, trietilamina, piridina o 4-dimetilaminopiridina.

Los compuestos de fórmula general (II) donde Y es mercapto, donde los símbolos R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y --- tienen los significados definidos antes y Z es hidrógeno o grupo alquilo C_1-C_6 , se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) donde Y es hidroxilo, por uno de los métodos descritos en la bibliografía para dichas reacciones, tal como por ejemplo, por reacción con ácidos tiocarboxílicos, tal como ácido tioacético, en presencia de azodicarboxilato de dietilo o diisopropilo y tributilfosfina o trifenilfosfina, seguido de escisión del grupo tioéster con amoniaco, metanotiolato o propanotiolato de sodio.

Los compuestos de fórmula general (II) donde Y es NHR^9 , donde los símbolos R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 y --- tienen los significados definidos antes y Z es hidrógeno, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II)

donde Y y Z representan juntos un grupo ceto ($=O$), cuando los símbolos --- se consideran juntos con el significado de un doble enlace, por uno de los métodos descritos en la bibliografía para dichas reacciones, tal como por

ejemplo, por reacción con compuestos de fórmula general NH_2R^9 en presencia de un agente de reducción, tal como por ejemplo, borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio al pH adecuado.

Los compuestos de fórmula general (II) donde Y es NHR^9 , donde los símbolos R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y --- tienen los significados definidos antes, R^9 es hidrógeno y Z es hidrógeno, se pueden obtener a partir de compuestos de

5 fórmula general (II) donde Y y Z representan juntos un grupo ceto ($=\text{O}$), cuando los símbolos --- se consideran juntos con el significado de un doble enlace, por uno de los métodos descritos en la bibliografía para dichas reacciones, tal como por ejemplo, por reacción con compuestos de fórmula general HONH_2 para dar la oxima, seguido de reducción con un agente de reducción, tal como por ejemplo, sodio en un alcohol, hidruro de litio y aluminio, o por hidrogenación sobre un catalizador metálico, tal como por ejemplo, Pt, Pd o níquel Raney.

10 Los compuestos de fórmula general (II) donde Y es CHO , donde los símbolos R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y --- tienen los significados definidos antes y Z es hidrógeno, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II)

15 donde Y y Z representan juntos un grupo ceto ($=\text{O}$), cuando los símbolos --- se consideran juntos con el significado de un doble enlace, por uno de los métodos descritos en la bibliografía para dichas reacciones, tal como por ejemplo, por reacción con cloruro de metoximetiltrifenilfosfonio en presencia de una base fuerte, tal como por ejemplo, hidruro de sodio o terc-butóxido de potasio, seguido de hidrólisis ácida del enoléter metálico intermedio; por
20 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 eterato de trifluoruro de boro; por reacción con yoduro de metiltrifenilfosfonio en presencia de una base, tal como hidruro de sodio, metóxido de sodio,
25 terc-butóxido de potasio, para dar el derivado metilénico, el cual por tratamiento con borano y perborato sódico o peróxido de hidrógeno alcalino, da el derivado de hidroximetilo, el cual se puede oxidar al carboxaldehído deseado con uno de los reaccionantes descritos en la bibliografía para dichas oxidaciones, tales 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 (II) donde Y es hidroxil,
30 donde los símbolos R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y --- tienen los significados definidos antes y Z es grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) donde Y y Z representan juntos un grupo ceto ($=\text{O}$), cuando

los símbolos --- se consideran juntos con el significado de doble enlace, por uno de los métodos descritos en la bibliografía para dichas reacciones, tal como por ejemplo, por reacción de un compuesto de fórmula general alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$)MetT, donde Met es un átomo de metal y T no es nada, es halógeno o un átomo de metal diferente dependiendo del estado de oxidación del átomo de metal Met, tal como por ejemplo, Li, MgCl, MgBr, Mgl y CuLi.

30 Los compuestos de fórmula general (II) donde Y es NHR^9 , donde los símbolos R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y --- tienen los significados definidos antes, R^9 es hidrógeno y Z es grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) donde Y es hidroxil por uno de los métodos descritos en la bibliografía para dichas reacciones, tal como por ejemplo, por reacción con ácido hidrociánico en presencia de un ácido fuerte tal como por ejemplo, ácido sulfúrico, seguido de hidrólisis de la formamida intermedia.

35 Los compuestos de fórmula general (III) - (XV) están disponibles en el comercio o se pueden preparar a partir de compuestos disponibles en el comercio por procedimientos habituales.

En todas dichas transformaciones, cualquier grupo reactivo que interfiera se puede proteger y después desproteger de acuerdo con procedimientos bien establecidos descritos en química orgánica (véase, por ejemplo: T. W. Greene and P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis", J. Wiley & Sons, Inc., 3rd Ed., 1999) y bien conocido por los expertos en la técnica.

40 Todas dichas transformaciones son solo ejemplos de procedimientos bien establecidos descritos en química orgánica (véase por ejemplo: J. March "Advanced Organic Chemistry", J. Wiley & Sons, Inc., 4th Ed., 1992) y bien conocidos para los expertos en la técnica.

45 Los autores de la invención han encontrado que los derivados (I), preparados según la invención, y sus sales farmacéuticamente aceptables son agentes útiles para el tratamiento de trastornos cardiovasculares, tales como insuficiencia cardíaca e hipertensión. Además, dichos compuestos muestran afinidad e inhiben la actividad enzimática de la Na^+, K^+ -ATPasa.

50 Puesto que los compuestos de la presente invención muestran ser capaces de antagonizar los efectos moleculares inducidos por concentraciones nanomolares de uabaína en la Na-KATPasa, serán eficaces en el tratamiento de las enfermedades causadas por los efectos hipertensivos de la uabaína endógena.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, las enfermedades producidas por los efectos hipertensivos de la uabaína endógena incluyen: evolución de la insuficiencia renal en enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ADPKD), hipertensión con preeclampsia y proteinuria y evolución a insuficiencia renal en pacientes con polimorfismos de la aducina.

55 En la enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ADPKD), la formación y agrandamiento de quistes se debe a la proliferación celular y secreción transepitelial de fluidos, que producen el deterioro progresivo de la función

renal y la insuficiencia renal. 1 de cada 1000 sujetos están afectados por la ADPKD lo que representa la primera causa genética de insuficiencia renal. La Na-K ATPasa renal es esencial para el transporte de iones y fluido en las células en la ADPKD y se han descrito en esta patología su localización errónea y alteración de la función (Wilson PD et al. *Am. J. Pathol.* 2000; 156:253-268). La uabaina, el inhibidor de la Na-KATPasa, inhibe la secreción de fluidos en los quistes de la ADPKD (Grantham JJ et al. *J. Clin. Invest.* 1995; 95:195-202) en concentraciones micromolares, y a la inversa, en concentraciones nanomolares, que son similares a las de la uabaina endógena en la circulación, la uabaina estimula la proliferación de células de ADPKD pero no afecta al crecimiento de células renales humanas normales (Nguyen AN et al. 2007; 18:46-57). Se ha demostrado que la uabaina estimula la proliferación en la ADPKD por unión a la Na-KATPasa con alta afinidad y desencadenamiento de la activación de la ruta de MEK-ERK (Nguyen AN et al. 2007; 18:46-57).

La preeclampsia es un trastorno potencialmente devastador de la hipertensión en el embarazo, para la cual todavía se carece de un tratamiento eficaz. Se han descrito niveles elevados en la circulación de cardenólidos y bufodienólidos en pacientes con preeclampsia y en modelos de la enfermedad en ratas (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 inhibidores de Na-K ATPasa conducen a la vasoconstricción y a la hipertensión maligna (Vu HV et al. *Am. J. Nephrol.* 2005; 25:520-528). Recientemente se ha probado que Fab específicos de digoxina (Digibind) reducen la presión sanguínea y aumentan la natriuresis en pacientes con preeclampsia (Pullen MA al. *JPET* 2004; 310:319-325).

La proteinuria asociada a la glomeruloesclerosis se debe a un deterioro de la estructura de hendidura-poro formada por los procesos de los pies de los podocitos en los glomérulos. En particular, las proteínas del diafragma de hendidura tales como la nefrina, ZO1, podocina, sinaptopodina y otras, además de sus funciones estructurales participan en las 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 descrito una función principal en la estructura de la hendidura-poro a la beta aducina, 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 la aducina unidos a los de la ACE están asociados con el deterioro de la función renal en la población europea y china (Wang JG et al. *J. Mol. Med.* 2004; 82:715-722; Wang JG et al. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 38: 1158-1168). Se ha descrito que la rostafuroxina y análogos, como antagonistas de la uabaina endógena, son capaces de antagonizar el efecto molecular del polimorfismo de la 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). Las composiciones farmacéuticas contendrán al menos un compuesto de fórmula (I) como principio activo, en una cantidad tal que produzca un efecto terapéutico significativo. Las composiciones cubiertas por la presente invención son totalmente convencionales y se obtienen por métodos que son comunes en la práctica 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 farmacéuticas estarán en forma sólida o líquida, adecuada para la administración oral, parenteral o intravenosa. Las composiciones según la presente invención contienen, junto con el principio activo, al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Estos pueden ser coadyuvantes de formulación particularmente útiles, p. ej., agentes solubilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión y agentes emulsionantes.

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

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitarla, con la excepción de los ejemplos 80, 82, 84, 86, 90-97, 100-107, 110-112, 121 y 122, que tienen propósitos ilustrativos y no forman parte de la presente invención.

Ejemplo 1

Fumarato nitrato de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-17-oxoandrostan-6 α -ilo (I-aa)

A una disolución agitada de nitrato de 3,17-dioxoandrostan-6 α -ilo (II-aa, preparación 1, 1,14 g) en THF (30 ml), se añadió rápidamente gota a gota una disolución de dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina (223 mg), Na₂HPO₄·12 H₂O (2,30 g) en H₂O (11,6 ml). Después de 1,5 h, se añadió NaCl (1,8 g) y la mezcla se agitó durante 10 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con THF (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CHCl₃/MeOH/ NH₄OH 26% 90/10/1). Se añadió a las fracciones concentradas una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de añadir una mezcla de EtOAc/Et₂O 1/1, el precipitado se filtró para dar el compuesto del título I-aa en forma de un sólido blanco (0,57 g, 33%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,76 (bb, 4H), 6,41 (s, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,16 (m, 0,5H), 3,06 (m, 0,5H), 2,98 (m, 2H), 2,45-0,75 (m, 19H), 0,98 (s, 1,5H), 0,97 (s, 1,5H), 0,80 (s, 3H).

Ejemplo 2

Fumarato nitrato de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-17-oxoandrostan-6 β -ilo (I-ab)

Preparado con 60% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de nitrato de 3,17-dioxoandrostan-6 β -ilo (II-ab, preparación 2) y dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,41 (bb, 4H), 6,40 (s, 2H), 5,23 (m, 0,5H), 5,19 (m, 0,5H), 4,03 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,45-0,70 (m, 19H), 1,00 (s, 1,5H), 0,99 (s, 1,5H), 0,80 (s, 3H).

Ejemplo 3

Fumarato de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-6 α -cianoandrostan-17-ona (I-ac)

Preparado con 65% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 6 α -cianoandrostan-3,17-diona (II-ac, preparación 3) y dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 9,07 (bb, 4H), 6,40 (s, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,24 (m, 0,5H), 3,06 (m, 0,5H), 2,99 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,45-0,70 (m, 19H), 0,88 (s, 1,5H), 0,87 (s, 1,5H), 0,77 (s, 3H).

Ejemplo 4

Fumarato de (E,Z) 3-(2-aminoetoxiimino)-5 α -hidroxiandrostan-17-ona (I-ad)

A una disolución agitada de 5 α -hidroxiandrostan-3,17-diona (II-ad, preparación 4, 447 mg) en THF (10 ml), se añadió rápidamente gota a gota una disolución de dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina (223 mg) en H₂O (5 ml). Después de 1,5 h, se añadió NaCl (556 mg) y la mezcla se agitó durante 10 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con THF (2 \times). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar un residuo aceitoso. El producto bruto se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl (3 \times). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CHCl₃/MeOH/NH₄OH 26% 90/10/1). Se añadió a las fracciones concentradas una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de añadir una mezcla de EtOAc/Et₂O 1/1, el precipitado se filtró para dar el compuesto del título I-ad (420 mg, 60%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 9,10 (bb, 4H), 6,40 (s, 2H), 4,32 (bb, 1H), 4,03 (m, 2H), 2,96 (m, 3H), 2,45-1,00 (m, 20H), 0,97 (s, 3H), 0,76 (s, 3H).

Ejemplo 5

Fumarato de (E,Z) 3-(2-aminoetoxiimino)-5 α -hidroxi-6 β -cianoandrostan-17-ona (I-ae)

Preparado con 50% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 5 α -hidroxi-6 β -cianoandrostan-3,17-diona (II-ae, preparación 5) y dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,50 (bb, 5H), 6,35 (s, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,30-0,95 (m, 22H), 1,22 (s, 3H), 0,81 (s, 3H).

Ejemplo 6

Hidrocloruro de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-7 α -metilandrostan-6-(E)-hidroxiimino-17-ona (I-af)

Preparado con 64% de rendimiento como se describe en el ejemplo 4 partiendo de 6-(E)-hidroxiimino-7 α -metilandrostan-3,17-diona (II-af, preparación 6) y dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina. El producto bruto se trituró con Et₂O. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,30 (s, 1H), 7,62 (bb, 3H), 4,07 (m, 2H), 3,08 (m, 0,5H), 2,99 (m, 2H), 2,95 (m, 0,5H), 2,73 (m, 0,5H), 2,68 (m, 0,5H), 2,45-1,00 (m, 17H), 1,08 (s, 3H), 0,78 (s, 3H).

Ejemplo 7

Fumarato de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-6-(2-espiro-1,3-dioxolan)androstan-17-ona (I-ag)

Preparado con 53% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 6,6-etilendioxoandrostan-3,17-diona (II-ag, preparación 7) y dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CHCl₃/MeOH/NH₄OH 26% 90/10/1). Se añadió a las fracciones concentradas una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de añadir una mezcla de EtOAc/Et₂O 1/1, el precipitado se filtró para dar el compuesto del título I-ag. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,00 (bb, 4H), 6,40 (s, 2H), 4,05-3,65 (m, 6H), 3,12 (m, 0,5H), 3,04 (m, 0,5H), 2,97 (m, 2H), 2,45-0,70 (m, 19H), 0,97 (s, 1,5H), 0,95 (s, 1,5H), 0,78 (s, 3H).

Ejemplo 8

Hidrocloruro de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-6-metilenandrostan-17-ona (I-ah)

Preparado con 90% de rendimiento como se describe en el ejemplo 4 partiendo de 6-metilenandrostan-3,17-diona (II-ah, preparación 8) y dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina. El producto bruto se trituró con Et₂O.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,08 (bb, 3H), 4,83 (s ancho, 0,5H), 4,80 (s ancho, 0,5H), 4,53 (s ancho, 0,5H), 4,49 (s ancho, 0,5H), 4,09 (m, 2H), 3,15-2,95 (m, 3H), 2,45-0,90 (m, 19H), 0,77 (s, 3H), 0,75 (s, 3H).

Ejemplo 9

5 Hidrocloruro de (E)-3-(2-aminoetoxiimino)-6-metilenandrostan-17-ona (I-ai)

Preparado con 40% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 6-metilenandrostano-3,17-diona (II-ah, preparación 8) y dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina. El producto bruto (1,65 g) se cristalizó dos veces en EtOAc para dar el compuesto del título I-ai. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,97 (bb, 3H), 4,81 (s ancho, 1H), 4,49 (s ancho, 1H), 4,08 (t, 2H), 3,10 (m, 1H), 3,02 (t, 2H), 2,45-0,85 (m, 19H), 0,77 (s, 3H), 0,75 (s, 3H).

Ejemplo 10

Hidrocloruro de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-6β-hidroximetilandrostan-17-ona (I-ai)

Preparado con 85% de rendimiento como se describe en el ejemplo 4 partiendo de 6β-hidroximetilandrostano-3,17-diona (II-ai, preparación 9) y dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,14 (bb, 3H), 4,42 (t, 0,5H), 4,40 (t, 0,5H), 4,08 (m, 2H), 3,50-3,25 (m, 2H), 3,05 (m, 0,5H), 3,00 (m, 2H), 2,91 (m, 0,5H), 2,50-0,60 (m, 20H), 0,84 (s, 1,5H), 0,82 (s, 1,5H), 0,80 (s, 3H).

Ejemplo 11

Hidrocloruro de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-6β-metoximetilandrostan-17-ona (I-ak)

Preparado con 60% de rendimiento como se describe en el ejemplo 4 partiendo de 6β-metoximetilandrostano-3,17-diona (II-aj, preparación 10) y dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,06 (bb, 3H), 4,07 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,07 (m, 0,5H), 3,02 (m, 2H), 2,92 (m, 0,5H), 2,45-0,62 (m, 20H), 0,86 (s, 1,5H), 0,85 (s, 1,5H), 0,81 (s, 3H).

Ejemplo 12

Hidrocloruro de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-6α-vinilandrostan-17-ona (I-al)

Preparado con 90% de rendimiento como se describe en el ejemplo 4 partiendo de 6α-vinilandrostano-3,17-diona (II-ak, preparación 11) y dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,95 (bb, 3H), 5,51 (m, 1H), 4,98 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,06 (m, 0,5H), 3,01 (m, 2H), 2,97 (m, 0,5H), 2,44-0,67 (m, 20H), 0,91 (s, 1,5H), 0,90 (s, 1,5H), 0,78 (s, 3H).

Ejemplo 13

30 Hidrocloruro de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-6α-(2-hidroxietil)androstan-17-ona (I-am)

Preparado con 85% de rendimiento como se describe en el ejemplo 4 partiendo de 6α-(2-hidroxietil)androstano-3,17-diona (II-al, preparación 12) y dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,95 (bb, 3H), 4,37 (ancho, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,22 (m, 0,5H), 3,06 (m, 0,5H), 3,02 (m, 2H), 2,44-0,90 (m, 22H), 0,88 (s, 1,5H), 0,87 (s, 1,5H), 0,78 (s, 3H).

35 Ejemplo 14

(E,Z)-Oxima del fumarato de 3-(E,Z)-(2-aminoetoxiimino)-17-oxoandrostano-6α-carbaldehído (I-an)

Preparado con 52% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de la (E,Z)-oxima de 3,17-dioxoandrostano-6α-carbaldehído (II-am, preparación 13) y dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,72 (bb, 0,5H), 10,46 (bb, 0,5H), 8,00 (bb, 4H), 7,10 (d, 0,25H), 7,07 (d, 0,25H), 6,42 (d, 0,25H), 6,40 (s, 2H), 6,38 (d, 0,25H), 4,05 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,88 (m, 0,5H), 2,45-0,67 (m, 19,5H), 0,91 (s, 1,5H), 0,90 (s, 1,5H), 0,77 (s, 3H).

Ejemplo 15

Hidrocloruro de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-6α-hidroximetilandrostan-17-ona (I-ao)

Preparado con 60% de rendimiento como se describe en el ejemplo 4 partiendo de 6α-hidroximetilandrostano-3,17-diona (II-an, preparación 14) y dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,73 (bb, 3H), 4,37 (t, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,16 (m, 0,5H), 3,06 (m, 0,5H), 3,02 (m, 2H), 2,45-0,60 (m, 20H), 0,89 (s, 1,5H), 0,87 (s, 1,5H), 0,78 (s, 3H).

Ejemplo 16

Fumarato de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-6 α -acetoximetilandrostan-17-ona (I-ap)

Preparado con 30% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 6 α -acetoximetilandrostan-3,17-diona (II-ao, preparación 15) y dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CHCl₃/MeOH/NH₄OH 26% 95/5/0,5). Se añadió a las fracciones concentradas una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de añadir una mezcla de EtOAc/Et₂O 1/1, el precipitado se filtró para dar el compuesto del título I-ap. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,00 (bb, 4H), 6,40 (s, 2H), 4,05-3,80 (m, 4H), 3,05 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,45-0,58 (m, 20H), 2,00 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,78 (s, 3H).

Ejemplo 17

10 Hidrocloruro de (E) 3-(2-aminoetoxiimino)-6 α -metoximetilandrostan-17-ona (I-aq)

Preparado con 33% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 6 α -metoximetilandrostan-3,17-diona (II-ap, preparación 16) y dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina. El producto bruto se cristalizó en Et₂O/EtOAc. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,82 (bb, 3H), 4,06 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,45-0,60 (m, 20H), 0,89 (s, 3H), 0,78 (s, 3H).

15 Ejemplo 18

Hidrocloruro de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-6 α -carboxiandrostan-17-ona (I-ar)

A una disolución agitada de 6 α -carboxiandrostan-3,17-diona (II-aq, preparación 17, 50 mg) en dioxano (1 ml) se añadió gota a gota una disolución de dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina (22 mg) en H₂O (0,5 ml). Después de 2 h, la mezcla se liofilizó y el residuo se trituroó con Et₂O para dar el compuesto del título I-ar (52 mg, 80%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,24 (bb, 4H), 4,07 (m, 2H), 3,01 (m, 3H), 2,45-0,70 (m, 20H), 0,90 (s, 1,5H), 0,89 (s, 1,5H), 0,78 (s, 3H).

Ejemplo 19

Hidrocloruro de (Z) 3-(2-aminoetoxiimino)-6 α -carbamoilandrostan-17-ona (I-as)

25 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo I y partiendo de 6 α -carbamoilandrostan-6,17-diona (II-ar, preparación 18, 90 mg), se obtuvo el compuesto del título I-as en forma de un sólido blanco precipitado en THF (46 mg, 40%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): 7,78 (3H, bb), 7,37 (1H, s), 6,79 (1H, s), 4,05 (2H, m), 2,99 (2H, m), 2,91 (1H, m), 2,45-0,65 (20H, m), 0,89 (3H, s), 0,78 (3H, s).

Ejemplo 20

Fumarato de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-6 α -carbamoilandrostan-17-ona (I-at)

30 El residuo de las aguas madre de la reacción del ejemplo 19 se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ 9:1:0,1). El residuo de las fracciones puras se disolvió en metanol y se trató con ácido fumárico para dar el compuesto del título I-at (61 mg, 40%), en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): 8,00 (4H, bb), 7,38 (0,5H, s), 7,32 (0,5H, s), 6,80 (0,5H, s), 6,78 (0,5H, s), 6,40 (2H, s), 4,05 (2H, m), 3,06 (0,5H, m), 2,99 (2H, m), 2,91 (0,5H, m), 2,45-0,65 (20H, m), 0,89 (3H, s), 0,78 (3H, s).

35 Ejemplo 21

Hidrocloruro de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-6 α -metoxicarbonilandrostan-17-ona (I-au)

40 Preparado con 62% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 6 α -metoxicarbonilandrostan-3,17-diona (II-as, preparación 19, 100 mg) y dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina (43 mg), después de lavado del producto bruto con Et₂O/EtOAc y centrifugación. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): 7,75 (3H, bb), 4,06 (2H, m), 3,60 (3H, s), 3,07 (0,5H, m, isómero E), 3,01 (2H, m), 2,79 (0,5H, m, isómero Z), 2,55-0,92 (20H, m), 0,91 (1,5H, s, isómero E), 0,90 (1,5H, s, isómero Z), 0,78 (3H, s).

Ejemplo 22

Hidrocloruro de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (I-av)

45 Preparado como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 6-(E)-hidroxiiminoandrostan-3,17-diona (II-at, preparación 20, 400 mg) y dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina (188 mg). El producto bruto se cristalizó en MeOH/EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (367 mg, 70%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,58 (s, 0,5H), 10,51 (s, 0,5H), 7,98 (m, 3H), 4,08 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,13 (m, 0,5H), 3,10 (m, 0,5H), 3,02 (m, 2H), 2,45-0,95 (m, 18H), 0,79 (s, 6H).

Ejemplo 23

Hidrocloreto de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-6-(E)-metoxiiminoandrostan-17-ona (I-aw)

Preparado con 60% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 6-(E)-metoxiiminoandrostan-3,17-diona (II-au, preparación 21) y dihidrocloreto de 2-aminoetoxiamina. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,03 (bb, 3H), 4,09 (m, 2H), 3,75 (s, 1,5H), 3,73 (s, 1,5H), 3,24-3,05 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,45-0,95 (m, 18H), 0,78 (s, 3H), 0,77 (s, 3H).

Ejemplo 24

Hidrocloreto de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-6-(E)-etoxiiminoandrostan-17-ona (I-ax)

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 y partiendo de 6-(E)-etoxiiminoandrostan-3,17-diona (II-av, preparación 22, 80 mg) y dihidrocloreto de 2-aminoetoxiamina (34 mg), se obtuvo el compuesto del título I-ax (81 mg, 80%) después de cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ 9:1:0,1). RMN ¹H (300 MHz, DMSO, ppm a partir de TMS): δ 7,85 (3H, bb), 4,07 (2H, m), 4,00 (1H, q), 3,98 (1H, q), 3,20 (1H, m), 3,10 (1H, m), 3,03 (2H, m), 2,46-0,98 (18H, m), 1,17 (1,5H, t), 1,16 (1,5H, t), 0,78 (6H, s).

Ejemplo 25

15 Fumarato de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-6-(E)-aliloxiiminoandrostan-17-ona (I-ay)

Seguendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 y partiendo de 6-(E)-aliloxiiminoandrostan-3,17-diona (II-aw, preparación 23, 121 mg) y dihidrocloreto de 2-aminoetoxiamina (50 mg), se obtuvo el compuesto del título I-ay (134 mg, 75%) después de cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ 9:1:0,1). RMN ¹H (300 MHz, DMSO, ppm a partir de TMS): δ 9,01 (4H, bb), 6,40 (2H, s), 5,93 (1H, m), 5,18 (2H, m), 4,49 (2H, m), 4,05 (2H, m), 3,22 (1H, m), 3,09 (1H, m), 2,98 (2H, m), 2,44-0,98 (18H, m), 0,78 (6H, s).

Ejemplo 26

Hidrocloreto de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-6β-metilandrostan-17-ona (I-az)

Preparado con 64% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 6β-metilandrostan-3,17-diona (II-ax, preparación 24) y dihidrocloreto de 2-aminoetoxiamina. El producto bruto se trituró con EtOAc. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,89 (bb, 3H), 4,06 (m, 2H), 3,07 (m, 0,5H), 3,02 (m, 2H), 2,81 (m, 0,5H), 2,45-0,60 (m, 20H), 0,96 (s, 1,5H), 0,95 (s, 1,5H), 0,91 (d, 1,5H), 0,90 (d, 1,5H), 0,81 (s, 3H).

Ejemplo 27

Hidrocloreto de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-6α-metilandrostan-17-ona (I-ba)

Preparado con 83% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 6α-metilandrostan-3,17-diona (II-ay, preparación 25) y dihidrocloreto de 2-aminoetoxiamina. El producto bruto se cristalizó en MeOH/EtOAc para dar el compuesto del título I-ba en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,83 (bb, 3H), 4,07 (m, 2H), 3,16 (m, 0,5H), 3,06 (m, 0,5H), 3,03 (m, 2H), 2,45-0,55 (m, 20H), 0,89 (s, 1,5H), 0,87 (s, 1,5H), 0,84 (s, 1,5H), 0,81 (s, 1,5H), 0,78 (s, 3H).

Ejemplo 28

35 Hidrocloreto de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)androstan-6(S)-(espiro-2'-oxiran)-17-ona (I-bb)

Preparado con 40% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 6(S)-(espiro-2'-oxiran)androstan-3,17-diona (II-az, preparación 26) y dihidrocloreto de 2-aminoetoxiamina. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,80 (bb, 3H), 4,06 (m, 2H), 3,07 (m, 0,5H), 3,01 (m, 2H), 2,90 (m, 0,5H), 2,76 (d, 1H), 2,57 (d, 1H), 2,45-0,75 (m, 19H), 0,92 (s, 3H), 0,78 (s, 3H).

40 Ejemplo 29

Hidrocloreto de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)androstan-6(R)-(espiro-2'-oxiran)-17-ona (I-bc)

Preparado con 50% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 6(R)-(espiro-2'-oxiran)androstan-3,17-diona (II-ba, preparación 26) y dihidrocloreto de 2-aminoetoxiamina. El producto bruto se disolvió en H₂O y se liofilizó para dar el compuesto del título I-bc. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,75 (bb, 3H), 4,06 (m, 2H), 3,05 (m, 0,5H), 2,99 (m, 2H), 2,83 (m, 0,5H), 2,75 (d, 0,5H), 2,72 (d, 0,5H), 2,30 (d, 0,5H), 2,27 (d, 0,5H), 2,45-0,90 (m, 19H), 0,96 (s, 1,5H), 0,94 (s, 1,5H), 0,80 (s, 3H).

Ejemplo 30

Hidrocloreto de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-6 α -etinilandrostan-17-ona (I-bd)

Preparado con 76% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 6 α -etinilandrostan-3,17-diona (II-bb, preparación 27) y dihidrocloreto de 2-aminoetoxiamina. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,90 (bb, 3H), 4,06 (m, 2H), 3,05 (m, 3H), 2,98 (d, 0,5H), 2,97 (d, 0,5H), 2,61-0,66 (m, 20H), 0,88 (s, 1,5H), 0,87 (s, 1,5H), 0,77 (s, 3H).

Ejemplo 31

Fumarato de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-6 α -formamidoandrostan-17-ona (I-be)

Preparado con 59% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 6 α -formamidoandrostan-3,17-diona (II-bc, preparación 28) y dihidrocloreto de 2-aminoetoxiamina. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CHCl₃/MeOH/NH₄OH 26% 90/10/1). Se añadió a las fracciones concentradas una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de añadir una mezcla de EtOAc/Et₂O 1/1, el precipitado se filtró para dar el compuesto del título I-be. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,20 (m, 4H), 8,10 (d ancho, 0,5H), 8,03 (d ancho, 0,5H), 8,01 (d ancho, 0,5H), 7,90 (d ancho, 0,5H), 6,44 (s, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,16 (m, 0,5H) 3,06 (m, 0,5H) 3,00 (m, 2H), 2,45-0,65 (m, 19H), 0,93 (s, 1,5H), 0,92 (s, 1,5H), 0,78 (s, 3H).

Ejemplo 32

Hidrocloreto de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-6 α -acetamidoandrostan-17-ona (I-bf)

Preparado con 84% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 6 α -acetamidoaminoandrostan-3,17-diona (II-bd, preparación 29) y dihidrocloreto de 2-aminoetoxiamina. El producto bruto se trituró con EtOAc. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,87 (bb, 3H), 7,83 (d, 0,5H), 7,67 (d, 0,5H), 4,07 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,15 (m, 0,5H), 3,07 (m, 0,5H), 3,03 (m, 2H), 2,45-0,65 (m, 19H), 1,81 (s, 1,5H), 1,79 (s, 1,5H), 0,93 (s, 1,5H), 0,91 (s, 1,5H), 0,78 (s, 3H).

Ejemplo 33

Hidrocloreto de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-6-(E)-etilidenandrostan-17-ona (I-bg)

Preparado con 71% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 6(E)-etilidenandrostan-3,17-diona (II-be, preparación 30) y dihidrocloreto de 2-aminoetoxiamina. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,01 (bb, 3H), 5,01 (q, 0,5H), 4,97 (q, 0,5H), 4,08 (m, 2H), 3,03 (m, 3H), 2,69 (m, 1H), 2,45-0,85 (m, 21H), 0,77 (s, 3H), 0,72 (s, 3H).

Ejemplo 34

30 Hidrocloreto de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-6-difluorometilenandrostan-17-ona (I-bh)

Preparado con 61% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 6-difluorometilenandrostan-3,17-diona (II-bf, preparación 31) y dihidrocloreto de 2-aminoetoxiamina. El producto bruto se disolvió en H₂O y se liofilizó. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,62 (bb, 3H), 4,07 (m, 2H), 3,27 (m, 0,5H), 3,07 (m, 0,5H), 3,01 (m, 2H), 2,45-0,80 (m, 19H), 0,89 (s, 3H), 0,78 (s, 3H).

35 Ejemplo 35

Hidrocloreto de (E)-3-(2-aminoetoxiimino)-17-oxoandrostan-6-(E)-ilidenoacetónitrilo (I-bi)

Preparado con 61% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 3,17-dioxoandrostan-6-(E)-ilidenoacetónitrilo (II-bg, preparación 32) y dihidrocloreto de 2-aminoetoxiamina. El producto bruto se disolvió en H₂O y se liofilizó. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,95 (bb, 3H), 5,26 (s ancho, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,04 (m, 3H), 2,82 (m, 1H), 2,45-1,00 (m, 18H), 0,79 (s, 3H), 0,75 (s, 3H).

Ejemplo 36

Hidrocloreto de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-6-(E)-[2-hidroxietyliden]androstan-17-ona (I-bj)

Preparado con 70% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 6(E)-[2-hidroxietyliden]androstan-3,17-diona (II-bh, preparación 33) y dihidrocloreto de 2-aminoetoxiamina. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,75 (bb, 3H), 5,08 (t ancho, 0,5H), 5,05 (t ancho, 0,5H), 4,56 (t, 0,5H), 4,53 (t, 0,5H), 4,12-3,92 (m, 4H), 3,05 (m, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,45-0,85 (m, 18H), 0,77 (s, 3H), 0,75 (s, 3H).

Ejemplo 37

Hidrocloruro de [3-(E,Z)-(2-aminoetoxiimino)-17-oxoandrostan-6-(E)-ilideno]-acetato de metilo (I-bk)

Preparado con 87% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo del éster metílico del ácido (E)-(3,17-dioxoandrostan-6-ilideno)acético (II-bi, preparación 34) y dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina. El producto
5 bruto se trituró con EtOAc. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,09 (bb, 3H), 5,45 (s, 0,5H), 5,41 (s, 0,5H), 4,10 (m, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,50-1,00 (m, 18H), 0,77 (s, 3H), 0,75 (s, 3H).

Ejemplo 38

Hidrocloruro de (E,Z) 3-(2-aminoetoxiimino)-6-(espirociclopropano)androstan-17-ona (I-bl)

Preparado con 92% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 6-
10 (espirociclopropano)androstan-3,17-diona (II-bj, preparación 35) y dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,88 (bb, 3H), 4,06 (m, 2H), 3,06 (m, 0,5H), 3,00 (m, 2H), 2,70 (m, 0,5H), 2,43-0,89 (m, 19H), 0,95 (s, 3H), 0,79 (s, 3H), 0,57-0,16 (m, 4H).

Ejemplo 39

Hidrocloruro de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-6α-acetamidometilandrostan-17-ona (I-bm)

Preparado usando las mismas condiciones de reacción descritas en el ejemplo 1 y partiendo de 6α-
15 acetamidometilandrostan-6,17-diona (II-bk, preparación 36, 155 mg) y dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina (49 mg), después de 2 h la mezcla de reacción se inactivó con salmuera y se extrajo con THF. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y después se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó hasta
20 sequedad. El sólido obtenido se lavó con EtOAc y Et₂O. Después de secar a vacío durante una noche se obtuvo el compuesto del título I-bm (120 mg, 61%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,92 (0,5H, t), 7,82 (3H, bb), 7,71 (0,5H, t), 4,07 (2H, m), 3,40 (0,5H, m), 3,25-2,69 (4,5H, m), 2,46-0,57 (20H, m), 1,84 (1,5H, s), 1,80 (1,5H, s), 0,87 (3H, s), 0,78 (3H, s).

Ejemplo 40

Hidrocloruro de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-6α-formamidometilandrostan-17-ona (I-bn)

25 Siguiendo las condiciones de reacción descritas en el ejemplo 4 y partiendo de 6α-formamidometilandrostan-3,17-diona (II-bl, preparación 37, 65 mg) y dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina (21 mg), se obtuvo el compuesto del título (50 mg, 60%) después de cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ 9:1:0,1). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,17-7,95 (2H, m), 7,85 (3H, bb), 4,07 (2H, m), 3,20-2,80 (5H, m), 2,45-0,59 (20H, m), 0,88 (1,5H, s), 0,87 (1,5H, s), 0,78 (3H, s).

Ejemplo 41

Fumarato de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-5α-hidroxi-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (I-bo)

Preparado con 77% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 5α-hidroxi-6-(E)-
35 hidroxiiminoandrostan-3,17-diona (II-bm, preparación 38) y dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CHCl₃:MeOH/NH₄OH 26% 90/10/1). Se añadió a las fracciones concentradas una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de añadir una mezcla de EtOAc/Et₂O 1/1, el precipitado se filtró para dar el compuesto del título I-bo. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,68 (bb, 1H), 9,01 (bb, 4H), 6,41 (s, 2H), 5,11 (bb, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,26 (d, 0,5H), 3,11 (m, 1H), 3,01 (m, 0,5H), 2,98 (m, 2H), 2,63-1,13 (m, 17H), 0,82 (s, 3H), 0,76 (s, 3H).

Ejemplo 42

40 Fumarato de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-5α-hidroxi-6-(E)-metoxiiminoandrostan-17-ona (I-bp)

Preparado con 50% de rendimiento como se describe en el ejemplo 41 partiendo de 5α-hidroxi-6-(E)-
metoxiiminoandrostan-3,17-diona (II-bn, preparación 39) y dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,00 (bb, 4H), 6,40 (s, 2H), 5,21 (s, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,25 (d, 0,5H), 3,10-2,90 (m, 3,5H), 2,62-1,04 (m, 17H), 0,83 (s, 3H), 0,76 (s, 3H).

Ejemplo 43

Hidrocloruro de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-5α-hidroxi-6-metilenandrostan-17-ona (I-bq)

Preparado siguiendo las condiciones de reacción descritas en el ejemplo 1 y partiendo de 5α-hidroxi-6-
50 metilenandrostan-3,17-diona (II-bo, preparación 40, 500 mg) y dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina (236 mg). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El sólido obtenido se lavó con EtOAc/Et₂O. Después de secar a vacío durante la noche se obtuvo el

compuesto del título I-bq (483 mg, 74%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,88 (bb, 3H), 4,87 (m, 0,5H), 4,83 (m, 0,5H), 4,71 (m, 0,5H), 4,66 (m, 0,5H), 4,64 (s, 0,5H), 4,55 (s, 0,5H), 4,08 (m, 2H), 3,20 (d, 0,5H), 3,07 (m, 0,5H), 3,03 (m, 2H) 2,61-1,11 (m, 18H), 0,84 (s, 1,5H), 0,83 (s, 1,5H), 0,76 (s, 3H).

Ejemplo 44

5 Fumarato de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)androstano-7,17-diona (I-br)

Preparado con 50% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de androstano-3,7,17-triona (II-bp, preparación 41) y dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,86 (bb, 4H), 6,40 (s, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,09 (m, 0,5H), 2,97 (m, 2H), 2,93 (m, 0,5H) 2,66 (m, 1H), 2,55-0,95 (m, 18H), 1,13 (s, 3H), 0,78 (s, 3H).

10 Ejemplo 45

Fumarato de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-7-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (I-bs)

Preparado con 50% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 7-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (II-bq, preparación 42) y dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,37 (bb, 1H), 8,85 (bb, 4H), 6,40 (s, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,02 (m, 4H), 2,97-0,84 (m, 18H), 1,01 (s, 3H), 0,80 (s, 3H).

15 Ejemplo 46

Fumarato de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-7-(E)-metoxiiminoandrostan-17-ona (I-bt)

Preparado con 55% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 7-(E)-metoxiiminoandrostan-17-ona (II-br, preparación 43) y dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,00 (bb, 3H), 6,40 (s, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,97 (m, 4H), 2,60-0,87 (m, 18H) 1,01 (s, 3H), 0,80 (s, 3H).

Ejemplo 47

Fumarato de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-7-(E)-aliloxiiminoandrostan-17-ona (I-bu)

Preparado con 75% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 7-(E)-aliloxiiminoandrostan-3,17-diona (II-bs, preparación 44) y dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,70 (m, 4H), 6,39 (s, 2H), 5,93 (m, 1H), 5,23 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 4,46 (m, 2H) 4,02 (m, 2H), 3,10-2,85 (m, 4H), 2,60-0,89 (m, 18H), 1,01 (s, 3H), 0,80 (s, 3H).

Ejemplo 48

Fumarato de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-7α-hidroxiandrostan-17-ona (I-bv)

Preparado con 55% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 7α-hidroxiandrostan-3,17-diona (II-bt, preparación 45) y dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,70 (m, 4H), 6,40 (s, 2H), 4,30 (bb, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,07 (m, 0,5H), 2,98 (m, 2H) 2,77 (m, 0,5H), 2,44-0,91 (m, 19H), 0,85 (s, 3H), 0,76 (s, 3H).

Ejemplo 49

35 Hidrocloruro de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-7α-formamidoandrostan-3,17-diona (I-bw)

Preparado con 70% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 7α-formamidoandrostan-3,17-diona (II-bu, preparación 46) y dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina. El producto bruto se trituró con Et₂O. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,30-7,70 (m, 5H), 4,07 (m, 3H), 3,09 (m, 0,5H), 3,03 (m, 2H), 2,80 (m, 0,5H), 2,43-0,95 (m, 19H), 0,89 (s, 3H), 0,78 (s, 3H).

40 Ejemplo 50

Hidrocloruro de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-7-metilenandrostan-17-ona (I-bx)

Preparado con 50% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 7-metilenandrostan-3,17-diona (II-bv, preparación 47) y dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina. El producto bruto se trituró con EtOAc. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,85 (bb, 3H), 4,73 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,07 (m, 0,5H), 3,04 (m, 2H), 2,93 (m, 0,5H), 2,45-0,73 (m, 19H), 1,00 (s, 3H), 0,81 (s, 3H).

45

Ejemplo 51

Hidrocloreto de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-7 β -metilandrostando-17-diona (I-by)

Preparado con 78% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 7-metilandrostando-3,17-diona (II-bw, preparación 48) y dihidrocloreto de 2-aminoetoxiamina. El producto bruto se trituró con Et₂O y después se disolvió en H₂O y se liofilizó para dar el compuesto del título I-by. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,87 (bb, 3H), 4,06 (m, 2H), 3,07 (m, 0,5H), 3,02 (m, 2H), 2,86 (m, 0,5H), 2,44-0,66 (m, 20H), 0,98 (d, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,79 (s, 3H).

Ejemplo 52

Hidrocloreto de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-7 α -hidroximetilandrostando-17-ona (I-bz)

Preparado con 85% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 7 α -hidroximetilandrostando-3,17-diona (II-bx, preparación 49) y dihidrocloreto de 2-aminoetoxiamina. El producto bruto se cristalizó en EtOAc para dar el compuesto del título I-bz. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,90 (bb, 3H), 4,33 (t, 0,5H), 4,32 (t, 0,5H), 4,07 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,07 (m, 0,5H), 3,03 (m, 2H), 2,82 (m, 0,5H), 2,43-0,91 (m, 20H), 0,89 (s, 1,5H), 0,88 (s, 1,5H), 0,76 (s, 3H).

Ejemplo 53

Hidrocloreto de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-7 β -hidroximetilandrostando-17-ona (I-ca)

Preparado con 55% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 7 β -hidroximetilandrostando-3,17-diona (II-by, preparación 49) y dihidrocloreto de 2-aminoetoxiamina. El producto bruto se cristalizó en EtOAc para dar el compuesto del título I-ca. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,91 (bb, 3H), 4,38 (bb, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,08 (m, 0,5H), 3,12 (m, 2H), 2,41-0,67 (m, 20H), 0,83 (s, 3H), 0,78 (s, 3H).

Ejemplo 54

Hidrocloreto de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-7-(espirociclopropano)androstando-17-ona (I-cb)

Preparado con 85% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 7-(espirociclopropano)androstando-3,17-diona (II-bz, preparación 50) y dihidrocloreto de 2-aminoetoxiamina. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto se trituró con Et₂O y después se disolvió en H₂O y se liofilizó para dar el compuesto del título I-cb. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,67 (bb, 3H), 4,04 (m, 2H), 3,08 (m, 0,5H), 3,01 (m, 2H), 2,79 (m, 0,5H), 2,38-0,10 (m, 23H), 0,93 (s, 1,5H), 0,92 (s, 1,5H), 0,78 (s, 3H).

Ejemplo 55

Hidrocloreto de 3-(E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-6-(Z)-hidroxiimino-7 α -hidroxandrostando-17-ona (I-cc)

Preparado con 65% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 6-(Z)-hidroxiimino-7 α -hidroxandrostando-3,17-diona (II-ca, preparación 51) y dihidrocloreto de 2-aminoetoxiamina. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto se trituró con Et₂O. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,72 (s, 0,5H), 10,64 (s, 0,5H), 7,84 (bb, 3H), 5,15 (d, 0,5H), 5,13 (d, 0,5H), 5,02 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,09 (m, 0,5H), 3,04 (m, 2H), 2,99 (m, 0,5H), 2,65-1,02 (m, 17H), 0,77 (s, 3H), 0,75 (s, 1,5H), 0,74 (s, 1,5H).

Ejemplo 56

Hidrocloreto de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-6 α -hidroximetilandrostando-7,17-diona (I-cd)

Preparado con 65% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 6 α -hidroximetilandrostando-3,7,17-triona (II-cb, preparación 52) y dihidrocloreto de 2-aminoetoxiamina. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto se trituró con Et₂O. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,81 (bb, 3H), 4,22 (t, 0,5H), 4,20 (t, 0,5H), 4,07 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,23-2,97 (m, 3H), 2,75-0,97 (m, 18H), 1,18 (s, 1,5H), 1,17 (s, 1,5H), 0,78 (s, 3H).

Ejemplo 57

Hidrocloreto de (E,Z)-3-(2-N-metilaminoetoxiimino)-6-(E)-metoxiiminoandrostando-17-ona (I-ce)

Preparado con 60% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 6-(E)-metoxiiminoandrostando-3,17-diona (II-au, preparación 21) y dihidrocloreto de 2-N-metilaminoetoxiamina (III-a, preparación 53). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,77 (bb, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,75 (s, 1,5H), 3,73 (s, 1,5H), 3,25-3,05 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,45-1,00 (m, 18H), 0,78 (s, 3H), 0,77 (s, 3H).

Ejemplo 58

Hidrocloreto de (E,Z)-3-(2-N-metilaminoetoxiimino)-5 α -hidroxi-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (I-cf)

- 5 Preparado con 75% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 5 α -hidroxi-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-3,17-diona (II-bm, preparación 38) y dihidrocloreto de 2-N-metilaminoetoxiamina (III-a, preparación 53). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,68 (s, 0,5H), 10,65 (s, 0,5H), 8,53 (bb, 2H), 5,09 (s, 0,5H), 4,97 (s, 0,5H), 4,14 (m, 2H), 3,24 (d, 0,5H), 3,14 (m, 3H), 3,05 (m, 0,5H), 2,55 (s, 3H), 2,44-1,13 (m, 17H), 0,82 (s, 3H), 0,76 (s, 3H).

Ejemplo 59

Hidrocloreto de (E,Z)-3-(2-N-metilaminoetoxiimino)-5 α -hidroxi-6-metilenandrostan-17-ona (I-cg)

- 10 Preparado con 70% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 5 α -hidroxi-6-metilenandrostan-3,17-diona (II-bo, preparación 40) y dihidrocloreto de 2-N-metilaminoetoxiamina (III-a, preparación 53). El producto bruto se trituró con Et₂O. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,63 (bb, 2H), 4,86 (m, 0,5H), 4,84 (m, 0,5H), 4,70 (m, 0,5H), 4,66 (m, 0,5H), 4,65 (s, 0,5H), 4,59 (s, 0,5H), 4,14 (m, 2H), 3,19 (d, 0,5H), 3,14 (m, 2H), 3,04 (m, 0,5H), 2,61-1,09 (m, 18H), 2,96 (s, 3H), 0,84 (s, 1,5H), 0,83 (s, 1,5H) 0,76 (s, 3H).

15 Ejemplo 60

Hidrocloreto de (E,Z)-3-(3-N-metilaminopropoxiimino)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (I-ch)

- 20 Preparado como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 6-(E)-hidroxiiminoandrostan-3,17-diona (II-at, preparación 20, 400 mg) y dihidrocloreto de 3-N-metilaminopropoxiamina (III-b, preparación 54, 225 mg). El producto bruto se cristalizó en MeOH/EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (388 mg, 70%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,57 (s, 0,5H), 10,53 (s, 0,5H), 8,70 (bb, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,35-2,85 (m, 4H), 2,51 (s, 1,5H), 2,50 (s, 1,5H), 2,45-0,97 (m, 20H), 0,77 (s, 6H).

Ejemplo 61

Hidrocloreto de (E,Z)-3-(3-N-metilaminopropoxiimino)-6-(E)-metoxiiminoandrostan-17-ona (I-ci)

- 25 Preparado con 60% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 6-(E)-metoxiiminoandrostan-3,17-diona (II-au, preparación 21 mg) y dihidrocloreto de 3-N-metilaminopropoxiamina (III-b, preparación 54). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,60 (bb, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,75 (s, 1,5H), 3,73 (s, 1,5H), 3,19 (dd, 1H), 3,05 (m, 0,5H), 2,99 (m, 0,5H), 2,90 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,45-0,99 (m, 20H), 0,78 (s, 1,5H), 0,78 (s, 1,5H), 0,77 (s, 3H).

Ejemplo 62

- 30 Fumarato de (E)-3-(3-N-metilaminopropoxiimino)-6-metilenandrostan-17-ona (I-cj)

- 35 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4 y partiendo de 6-metilenandrostan-3,17-diona (II-ah, preparación 8, 345 mg) y dihidrocloreto de 3-N-metilaminopropoxiamina (III-b, preparación 54, 245 mg), se obtuvo el compuesto del título I-cj en forma de un sólido blanco después de cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ 9:1:0,1), concentración de las fracciones, adición de ácido fumárico y filtración (310 mg, 70%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 6,41 (2H, s), 4,80 (1H, m), 4,49 (1H, m), 3,96 (2H, t), 3,01 (1H, m), 2,80 (2H, m), 2,46 (3H, s), 2,45-0,90 (21H, m), 0,77 (3H, s), 0,75 (3H, s).

Ejemplo 63

Fumarato de (E,Z)-3-(3-N-metilaminopropoxiimino)-6-metilenandrostan-17-ona (I-ck)

- 40 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 62 se obtuvo el compuesto del título I-ck en forma de un sólido blanquecino después de evaporación de las aguas madre y filtración (90 mg, 20%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 6,41 (2H, s), 4,82 (0,5H, m), 4,80 (0,5H, m), 4,52 (0,5H, m), 4,49 (0,5H, m), 3,96 (2H, t), 3,01 (0,5H, m), 2,96 (0,5H, m), 2,80 (2H, m), 2,46 (1,5H, s), 2,45 (1,5H, s), 2,45-0,90 (21H, m), 0,77 (3H, s), 0,75 (3H, s).

Ejemplo 64

Hidrocloreto de (E,Z)-3-(3-N-metilaminopropoxiimino)-6 α -hidroximetilandrostan-17-ona (I-cl)

- 45 Preparado con 67% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 6 α -hidroximetilandrostan-3,17-diona (II-an, preparación 14) y dihidrocloreto de 3-N-metilaminopropoxiamina (III-b, preparación 54). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,64 (bb, 2H), 4,36 (t, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,16 (m, 0,5H), 2,97 (m, 0,5H), 2,89 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,45-0,60 (m, 22H), 0,88 (s, 1,5H), 0,87 (s, 1,5H), 0,78 (s, 3H).

Ejemplo 65

Hidrocloruro de (Z,E)-3-(3-N-metilaminopropoxiimino)-6 α -metoxicarbonilandrostan-17-ona (I-cm)

Preparado siguiendo las mismas condiciones de reacción descritas en el ejemplo 1 y partiendo de 6 α -metoxicarbonilandrostan-3,17-diona (II-as, preparación 19, 325 mg) y dihidrocloruro de 3-N-metilaminopropoxiamina (III-b, preparación 54, 171 mg). Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se extrajo con THF, la capa orgánica se lavó con salmuera y el disolvente se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó hasta sequedad. El sólido resultante se lavó con Et₂O y se centrifugó para dar, después de secado, el compuesto del título I-cm (290 mg, 65%) en forma de un polvo blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,36 (2H, bb), 3,95 (2H, m), 3,61 (1,5H, s), 3,60 (1,5H, s), 2,98 (0,5H, m), 2,87 (2H, m), 2,77 (0,5H, m), 2,53 (1,5H, s), 2,52 (1,5H, s), 2,44-0,72 (22H, m), 0,91 (3H, s), 0,78 (3H, s).

Ejemplo 66

Hidrocloruro de (Z,E)-3-(3-N-metilaminopropoxiimino)-6 α -carbamoilandrostan-17-ona (I-cn)

Preparado siguiendo las mismas condiciones de reacción descritas en el ejemplo 1 y partiendo de 6 α -carbamoilandrostan-6,17-diona (II-ar, preparación 18, 500 mg) y dihidrocloruro de 3-N-metilaminopropoxiamina (III-b, preparación 54, 265 mg). Después de 2 h, la mezcla de reacción se extrajo con THF, la capa orgánica se lavó con salmuera y el disolvente se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó hasta sequedad. El sólido resultante se lavó con EtOAc y se filtró para dar, después de secado, el compuesto del título I-cn (570 mg, 84%) en forma de un polvo blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): 8,53 (2H, bb), 7,36 (0,5H, bb), 7,32 (0,5H, bb), 6,79 (1H, bb), 3,95 (2H, m), 2,89 (3H, m), 2,54 (1,5H, s), 2,51 (1,5H, s), 2,45-0,65 (22H, m), 0,89 (3H, s), 0,78 (3H, s).

Ejemplo 67

Hidrocloruro de (E,Z)-3-(3-N-metilaminopropoxiimino)-6 α -formamidoandrostan-17-ona (I-co)

Preparado con 76% de rendimiento como se describe en el ejemplo 4 partiendo de 6 α -formamidoandrostan-3,17-diona (II-bc, preparación 28) y dihidrocloruro de 3-N-metilaminopropoxiamina (III-b, preparación 54). El producto bruto se disolvió en H₂O y se liofilizó para dar el compuesto del título I-co. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,57 (bb, 2H), 8,06-7,57 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,07 (m, 0,5H), 2,97 (m, 0,5H), 2,88 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,46-0,65 (m, 21H), 0,93 (s, 1,5H), 0,92 (s, 1,5H), 0,78 (s, 3H).

Ejemplo 68

Hidrocloruro de (E,Z)-3-(3-N-metilaminopropoxiimino)-6-(espirociclopropano)androstan-17-ona (I-cp)

Preparado con 93% de rendimiento como se describe en el ejemplo 4 partiendo de 6-(espirociclopropano)androstan-3,17-diona (II-bj, preparación 35) y dihidrocloruro de 3-N-metilaminopropoxiamina (III-b, preparación 54). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para dar el compuesto del título I-cp. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,55 (bb, 2H), 3,95 (m, 2H), 2,96 (m, 0,5H), 2,88 (m, 2H), 2,62 (m, 0,5H), 2,52 (s, 3H), 2,43-0,70 (m, 21H), 0,96 (s, 1,5H), 0,95 (s, 1,5H), 0,79 (s, 3H), 0,52 (m, 1H), 0,40 (m, 1H), 0,25 (m, 1H), 0,10 (m, 1H).

Ejemplo 69

Hidrocloruro de (E,Z)-3-(3-N-metilaminopropoxiimino)-6 α -etinilandrostan-17-ona (I-cq)

Preparado con 70% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 6 α -etinilandrostan-3,17-diona (II-bb, preparación 27) y dihidrocloruro de 3-N-metilaminopropoxiamina (III-b, preparación 54). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,90 (bb, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,44 (m, 0,5H), 3,00 (m, 0,5H), 3,01 (d, 0,5H), 2,97 (d, 0,5H), 2,86 (m, 2H), 2,75-0,70 (m, 22H), 2,49 (s, 1,5H), 2,48 (s, 1,5H), 0,87 (s, 3H), 0,77 (s, 3H).

Ejemplo 70

Hidrocloruro de (E,Z)-3-(3-N-metilaminopropoxiimino)-5 α -hidroxi-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (I-cr)

Preparado con 57% de rendimiento como se describe en el ejemplo 4 partiendo de 5 α -hidroxi-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-3,17-diona (II-bm, preparación 38) y dihidrocloruro de 3-N-metilaminopropoxiamina (III-b, preparación 54). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para dar el compuesto del título I-cr. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,68 (s, 0,5H), 10,66 (s, 0,5H), 8,63 (bb, 2H), 5,07 (s, 0,5H), 5,04 (s, 0,5H), 3,98 (m, 2H), 3,15 (d, 0,5H), 3,11 (m, 1H), 2,97 (m, 0,5H), 2,88 (m, 2H), 2,60-1,10 (m, 19H), 2,49 (s, 3H), 0,82 (s, 1,5H), 0,81 (s, 1,5H), 0,76 (s, 3H).

50

Ejemplo 71

Fumarato de (E,Z)-3-(3-N-metilaminopropoxiimino)-5 α -hidroxi-6-(E)-metoxiimino-androstan-17-ona (I-cs)

Preparado con 57% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 5 α -hidroxi-6-(E)-metoxiiminoandrostano-3,17-diona (II-bn, preparación 39) y dihidrocloruro de 3-N-metilaminopropoxiamina (III-b, preparación 54). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,00 (bb, 3H), 6,40 (s, 2H), 5,20 (s, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,77 (s, 1,5H), 3,75 (s, 1,5H), 3,12 (d, 0,5H), 3,02 (m, 1H), 2,95 (m, 0,5H) 2,80 (m, 2H), 2,44 (s, 1,5H), 2,43 (s, 1,5H), 2,60-1,09 (m, 19H), 0,82 (s, 3H), 0,76 (s, 3H).

Ejemplo 72

Hidrocloruro de (E,Z)-3-(3-N-metilaminopropoxiimino)-5 α -hidroxi-6-metilenandrostan-17-ona (I-ct)

Preparado con 70% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 5 α -hidroxi-6-metilenandrostano-3,17-diona (II-bo, preparación 40) y dihidrocloruro de 3-N-metilaminopropoxiamina (III-b, preparación 54). El producto bruto se trituró con Et₂O. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,70 (bb, 2H), 4,85 (m, 0,5H), 4,83 (m, 0,5H), 4,70 (m, 0,5H), 4,65 (m, 0,5H), 4,63 (s, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,09 (d, 0,5H), 2,97 (m, 0,5H), 2,91 (m, 2H), 2,60-1,08 (m, 20H), 2,91 (s, 1,5H), 2,90 (s, 1,5H), 0,82 (s, 1,5H) 0,75 (s, 3H).

Ejemplo 73

Fumarato de (E,Z)-3-(3-N-metilaminopropoxiimino)androstano-7,17-diona (I-cu)

Preparado con 50% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de androstano-3,7,17-triona (II-bp, preparación 41) y dihidrocloruro de 3-N-metilaminopropoxiamina (III-b, preparación 54). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 9,00 (bb, 3H), 6,40 (s, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,01 (m, 0,5H), 2,84 (m, 0,5H), 2,80 (m, 2H) 2,46 (m, 3H), 2,74-0,98 (m, 21H), 1,13 (s, 3H), 0,78 (s, 3H).

Ejemplo 74

Hidrocloruro de (E,Z)-3-(3-N-metilaminopropoxiimino)-7-(espirociclopropano)androstan-17-ona (I-cv)

Preparado con 65% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 7-(espirociclopropano)androstano-3,17-diona (II-bz, preparación 50) y dihidrocloruro de 3-N-metilaminopropoxiamina (III-b, preparación 54). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto se trituró con Et₂O y después se disolvió en H₂O y se liofilizó para dar el compuesto del título I-cv. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,44 (bb, 2H), 3,95 (m, 2H), 2,98 (m, 0,5H), 2,89 (m, 2H), 2,68 (m, 0,5H), 2,53 (s, 3H) 2,37-0,10 (m, 25H), 0,93 (s, 1,5H), 0,92 (s, 1,5H), 0,78 (s, 3H).

Ejemplo 75

Hidrocloruro de (E,Z)-3-(3-N-metilaminopropoxiimino)-7 β -hidroximetilandrostan-17-ona (I-cw)

Preparado con 80% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de β -hidroximetilandrostano-3,17-diona (II-by, preparación 49) y dihidrocloruro de 3-N-metilaminopropoxiamina (III-b, preparación 54). El producto bruto se cristalizó en EtOAc para dar el compuesto del título I-cw. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,43 (bb, 2H), 4,37 (t, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,99 (m, 0,5H), 2,90 (m, 2H), 2,55 (s, 3H) 2,41-0,67 (m, 22H), 0,83 (s, 3H), 0,78 (s, 3H).

Ejemplo 76

Fumarato de (E,Z)-3-(3-N-metilaminopropoxiimino)-7-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (1-cx)

Preparado con 55% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 7(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (II-bq, preparación 42) y dihidrocloruro de 3-N-metilaminopropoxiamina (III-b, preparación 54). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,38 (bb, 1H), 8,80 (bb, 3H), 6,40 (s, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,50-0,70 (m, 20H), 2,49 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,80 (s, 3H).

Ejemplo 77

Hidrocloruro de (E,Z)-3-(cis-4-aminociclohexiloxiimino)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (I-cy)

Preparado como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 6-(E)-hidroxiiminoandrostano-3,17-diona (II-at, preparación 20, 615 mg) y dihidrocloruro de cis-4-aminociclohexiloxiamina (III-c, preparación 55, 406 mg). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ 9:1:0,1). Se añadió a las fracciones concentradas HCl 5 M en EtOAc. Después de dilución con Et₂O, el sólido se recogió por filtración para dar el compuesto del título I-cy (540 mg, 60%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,50 (bb, 1H), 7,84 (3H, bb), 4,10 (1H, m), 3,15 (0,5H, m, isómero E), 3,03 (0,5H, m, isómero Z), 3,01 (1H, m), 2,55-1,20 (14H, m), 0,79 (4,5H, s), 0,78 (1,5H, s, isómero Z).

Ejemplo 78

Hidrocloreto de (E,Z)-3-(cis-2-aminociclopentiloxiimino)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (I-cz)

Preparado en forma de un sólido blanco (470 mg, 71%) a partir de dihidrocloreto de cis-2-aminociclopentiloxiamina (III-d, preparación 56, 250 mg) y 6-(E)-hidroxiiminoandrostan-3,17-diona (II-at, preparación 20, 515 mg) por el procedimiento descrito en el ejemplo 1. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,40 (bb, 1H), 9,10 (3H, bb), 4,49 (1H, m), 3,47 (1H, m), 3,19 (1H, m), 2,60-1,20 (25H, m), 0,79 (6H, s).

Ejemplo 79

Hidrocloreto de (E,Z)-3-(trans-2-aminociclopentiloxiimino)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (I-da)

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 y partiendo de 6-(E)-hidroxiiminoandrostan-3,17-diona (II-at, preparación 20, 280 mg) y dihidrocloreto de trans-2-aminociclopentiloxiamina (III-e, preparación 57, 137 mg), se obtuvo el compuesto del título I-da después de precipitación en THF, en forma de un sólido blanco (220 mg, 56%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO, ppm a partir de TMS): δ 7,98 (3H, bb), 4,42 (1H, is), 3,42 (1H, m), 2,99 (0,5H, m, isómero E), 2,94 (0,5H, m, isómero Z), 2,60-1,20 (25H, m), 0,78 (6H, s).

Ejemplo 80

15 Fumarato de 3β-(5-aminopentil)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (I-db)

Preparado como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 3β-(5-aminopentil)androstan-6,17-diona (preparación 58, 0,39 g) y NH₂OH.HCl. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂:CH₂Cl₂:MeOH 9:1 después CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ 90:10:1). Se añadió a las fracciones concentradas una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de añadir EtOAc, el precipitado se filtró para dar 0,18 g (47%) del compuesto del título I-db en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,40 (1H, s), 7,98 (3H, bb), 6,35 (2H, s), 3,28 (1H, m), 2,73 (2H, m), 2,50-0,85 (29H, m), 0,77 (3H, s), 0,63 (3H, s).

Ejemplo 81

Fumarato de 3β-(5-aminopent-1-(Z)-enil)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (I-dc)

Preparado con 40% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de (Z) 3β-(5-aminopent-1-enil)androstan-6,17-diona (preparación 59, 385 mg) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,36 (1H, s), 7,80 (3H, bb), 6,35 (2H, s), 5,25 (2H, m), 3,28 (1H, m), 2,73 (2H, m), 2,55-1,05 (25H, m), 0,78 (3H, s), 0,67 (3H, s).

Ejemplo 82

Fumarato de 3β-(4-aminobutil)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (I-dd)

30 Preparado con 44% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 3β-(4-aminobutil)androstan-6,17-diona (preparación 60, 290 mg), en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,30 (1H, s), 7,80 (3H, bb), 6,35 (2H, s), 3,28 (1H, m), 2,74 (2H, m), 2,50-0,85 (2,7H, m), 0,77 (3H, s), 0,63 (3H, s).

Ejemplo 83

35 Fumarato de 3β-(4-aminobut-1-(Z)-enil)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (I-de)

Preparado con 44% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de (Z)-3β-(4-aminobut-1-enil)androstan-6,17-diona (preparación 61, 415 mg) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): 10,25 (1H, s), 7,80 (3H, bb), 6,35 (2H, s), 5,38 (1H, m), 5,23 (1H, m), 3,29 (1H, m), 2,75 (2H, m), 2,55-1,10 (23H, m), 0,78 (3H, s), 0,67 (3H, s).

Ejemplo 84

Fumarato de 3α-(5-aminopentil)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (I-df)

45 Preparado con 59% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 3α-(5-aminopentil)androstan-6,17-diona (preparación 62, 60 mg) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,20 (1H, s), 7,70 (3H, bb), 6,35 (2H, s), 3,29 (1H, m), 2,73 (2H, m), 2,50-1,10 (29H, m), 0,77 (3H, s), 0,67 (3H, s).

Ejemplo 85

Fumarato de 3 α -(5-aminopent-1-(Z)-enil)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (I-dg)

Preparado con 34% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de (Z) 3 α -(5-aminopent-1-enil)androstano-6,17-diona (preparación 63, 250 mg), en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,36 (1H, s), 8,00 (3H, bb), 6,35 (2H, s), 5,77 (1H, m), 5,27 (1H, m), 3,29 (1H, m), 2,74 (3H, m), 2,54-1,09 (24H, m), 0,77 (3H, s), 0,69 (3H, s).

Ejemplo 86

Fumarato de 3 α -(4-aminobutil)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (I-dh)

Preparado con 60% de rendimiento como se describe en el ejemplo 4 partiendo de 3 α -(4-aminobutil)androstano-6,17-diona (preparación 64, 55 mg), en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,35 (1H, s), 7,79 (3H, bb), 6,35 (1H, s), 3,28 (1H, m), 2,74 (2H, m), 2,50-1,15 (27H, m), 0,77 (3H, s), 0,67 (3H, s).

Ejemplo 87

Fumarato de 3 α -(4-aminobut-1-(Z)-enil)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (I-di)

Preparado con 53% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de (Z)-3 α -(4-aminobut-1-enil)androstano-6,17-diona (preparación 65, 60 mg), en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,30 (1H, s), 7,80 (3H, bb), 6,35 (2H, s), 5,84 (1H, m), 5,28 (1H, m), 3,29 (1H, m), 2,74 (3H, m), 2,55-1,10 (22H, m), 0,78 (3H, s), 0,70 (3H, s).

Ejemplo 88

20 Fumarato de 3 α -(6-aminohex-1-(Z)-enil)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (I-dj)

Preparado con 40% de rendimiento como se describe en el ejemplo 4 partiendo de (Z)-3 α -(6-aminohex-1-enil)androstano-6,17-diona (preparación 66, 133 mg), en forma de un polvo blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,25 (1H, s), 7,73 (3H, bb), 6,35 (1H, s), 5,71 (1H, m), 5,26 (1H, m), 3,29 (1H, m), 2,74 (3H, m), 2,56-1,12 (26H, m), 0,78 (3H, s), 0,69 (3H, s).

25 Ejemplo 89

Fumarato de 3 α -(5-aminopent-1-(Z)-enil)-5 α -hidroxiandrostan-17-ona (I-dk)

El compuesto del título I-dk se preparó con 95% de rendimiento a partir del éster de 9H-fluoren-9-il-metilo del ácido 5-(5 α -hidroxi-17-ceto-androstan-3 α -il)pent-4-(Z)-en-1-il-carbámico (preparación 67) por el procedimiento descrito para la preparación del 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7 α -aminoandrostano (preparación 46). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂ CH₂Cl₂/MeOH 90/10/NaH₃). Se añadió a las fracciones concentradas una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Después de añadir una mezcla de EtOAc/Et₂O 1/1, el precipitado se filtró para dar el compuesto del título I-dk. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,00 (m, 4H), 6,40 (s, 2H), 6,10 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 3,55 (s, 1H), 2,73 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,42-0,99 (m, 25H), 0,90 (s, 3H), 0,76 (s, 3H).

35 Ejemplo 90

Hidrocloruro de 3 β -(2-aminoacetoxi)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (I-dl)

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4 y partiendo de fumarato de 3 β -(2-aminoacetoxi)androstano-6,17-diona (preparación 68, 290 mg) se obtuvo el compuesto del título I-dl con 75% de rendimiento después de purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂; CH₂Cl₂:MeOH 9:1) y formación de la sal de hidrocloreuro. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,40 (1H, s), 8,00 (3H, bb), 4,67 (1H, m), 3,49 (2H, s), 3,27 (1H, m), 2,55-1,15 (19H, m), 0,78 (3H, s), 0,69 (3H, s).

Ejemplo 91

Hidrocloruro de 3 β -(3-aminopropioniloxi)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (I-dm)

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 y partiendo de fumarato de 3 β -(3-aminopropioniloxi)androstano-6,17-diona (preparación 69, 260 mg) e hidrocloreuro de hidroxilamina (41 mg), se obtuvo el compuesto del título I-dm (168 mg, 75%), después de purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂ CH₂Cl₂:MeOH 9:1). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,42 (1H, s), 8,13 (3H, bb), 4,63 (1H, m), 3,27 (1H, m), 2,98 (2H, t), 2,64 (2H, t), 2,45-0,95 (19H, m), 0,77 (3H, s), 0,69 (3H, s).

Ejemplo 92

Hidrocloruro de 3 β -(4-aminobutiriloxi)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (I-dn)

5 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4 y partiendo de fumarato de 3 β -(4-aminobutiriloxi)androstan-6,17-diona (preparación 70, 290 mg) se obtuvo el compuesto del título I-dn con 75% de rendimiento después de purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂; CH₂Cl₂:MeOH 9:1) y formación de la sal de hidrocloruro. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,35 (1H, s), 7,93 (3H, bb), 4,89 (1H, m), 3,28 (1H, m), 2,78 (2H, t), 2,50-1,15 (23H, m), 0,78 (3H, s), 0,69 (3H, s).

Ejemplo 93

Hidrocloruro de 3 β -[3(R,S)-aminobutiriloxil-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (I-do)

10 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4 y partiendo de fumarato de 3 β -(3R,S-aminobutiriloxi)androstan-6,17-diona (preparación 71, 200 mg) se obtuvo el compuesto del título I-do con 75% de rendimiento después de purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂; CH₂Cl₂:MeOH 9:1) y formación de la sal de hidrocloruro. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,30 (1H, s), 8,00 (bb, 3H), 4,63 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,28 (1H, m), 2,78-1,12 (m, 21H), 1,21 (d, 3H), 0,78 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

15 Ejemplo 94

Hidrocloruro de 3 β -[2(R,S)-metil-3-aminopropioniloxil-6-(E)-hidroxiimino-androstan-17-ona (I-dp)

20 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4 y partiendo de fumarato de 3 β -(3R,S-aminobutiriloxi)androstan-6,17-diona (preparación 72, 240 mg) se obtuvo el compuesto del título I-dp con 55% de rendimiento después de purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂; CH₂Cl₂:MeOH 9:1) y formación de la sal de hidrocloruro. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,30 (1H, s), 7,98 (bb, 3H), 4,61 (m, 1H), 3,26-1,03 (m, 23H), 1,15 (d, 1,5H), 1,14 (d, 1,5H), 0,78 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Ejemplo 95

Hidrocloruro de 3 β -[N-(2-aminoetil)carbamoiloxil]-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (I-dq)

25 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4 y partiendo de fumarato de 3 β -[N-(2-aminoetil)carbamoiloxi]androstan-6,17-diona (preparación 73, 190 mg) se obtuvo el compuesto del título I-dq con 45% de rendimiento después de purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂; CH₂Cl₂:MeOH 9:1) y formación de la sal de hidrocloruro. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,30 (1H, s), 7,57 (3H, bb), 7,20 (1H, t), 4,42 (1H, m), 3,27 (1H, m), 3,17 (2H, m), 2,78 (2H, t), 2,50-1,15 (19H, m), 0,78 (3H, s), 0,68 (3H, s).

Ejemplo 96

30 Hidrocloruro de 3 β -(4-aminobutiramido)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (I-dr)

35 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4 y partiendo de fumarato de 3 β -(4-aminobutiramido)androstan-6,17-diona (preparación 74, 220 mg) se obtuvo el compuesto del título I-dr con 57% de rendimiento después de purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂; CH₂Cl₂:MeOH 9:1) y formación de la sal de hidrocloruro. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,25 (1H, s), 7,85 (1H, d), 7,76 (3H, bb), 3,45 (1H, m), 3,26 (1H, m), 2,76 (2H, m), 2,45-1,15 (23H, m), 0,78 (3H, s), 0,66 (3H, s).

Ejemplo 97

Hidrocloruro de 3 β -(3-aminopropionamido)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (I-ds)

40 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4 y partiendo de fumarato de 3 β -(3-aminopropionamido)androstan-6,17-diona (preparación 75, 190 mg) se obtuvo el compuesto del título I-ds con 62% de rendimiento después de purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂; CH₂Cl₂:MeOH 9:1) y formación de la sal de hidrocloruro. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,30 (1H, s), 8,01 (1H, d), 7,76 (3H, bb), 3,48 (1H, m), 3,28 (1H, m), 2,96 (2H, m), 2,45-1,15 (21H, m), 0,78 (3H, s), 0,67 (3H, s).

Ejemplo 98

Fumarato de 3 β -(3-N-metilaminopropoxil)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (I-dt)

45 Una disolución de 3 β -(3-(N-terc-butoxicarbonil-N-metil)aminopropoxil)-6-hidroxiiminoandrostan-17-(2-espiro-1,3-dioxolano) (preparación 76, 105 mg) en THF (5 ml) se trató con una disolución de HCl 5 M en EtOAc (0,2 ml) y se agitó a 0°C durante 1,5 h. Después de evaporación, purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂; CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ 9:1:0,1), y adición de ácido fumárico a las fracciones concentradas, se obtuvo el compuesto del título I-dt (61 mg, 62%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,43 (1H, bb), 9,00 (3H, bb), 6,45 (2H, s), 3,55-2,80 (6H, m), 2,49 (3H, s), 2,45-0,89 (21H, m), 0,76 (3H, s), 0,65 (3H, s).

50

Ejemplo 99

Fumarato de 3 β -(3-N-metilaminopropoxi)-6 α -hidroximetilandrostan-17-ona (I-du)

5 Una disolución de 3 β -[3-(N-terc-butoxicarbonil-N-metil)aminopropoxi]-6 α -hidroximetilandrostan-17-(2-espiro-1,3-dioxolano) (preparación 77, 100 mg) en THF (5 ml) se trató con una disolución de HCl 5 M en EtOAc (0,15 ml) y se agitó a 0°C durante 1,5 h. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂; CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ 9:1:0,1). Después de añadir ácido fumárico a las fracciones concentradas, se obtuvo el compuesto del título I-du (100 mg, 85%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,00 (3H, bb), 6,41 (2H, s), 4,33 (1H, bb), 3,50-2,80 (7H, m), 2,49 (3H, s), 2,45-0,55 (23H, m), 0,77 (6H, s).

Ejemplo 100

10 Fumarato de 3 α -(2-Aminoetiltilio)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (I-dv)

15 A una disolución agitada de 3 α -(2-trifluoroacetamidoetiltilio)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (preparación 78, 115 mg) en MeOH/H₂O 95/5 (7 ml), se añadió K₂CO₃ (159 mg). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h y después se concentró, se lavó con agua, se extrajo con CH₂Cl₂ y se secó con Na₂SO₄. Se añadió ácido fumárico (27 mg) y la disolución resultante se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 9/1/0,1). Se añadió a las fracciones concentradas una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. La disolución se concentró y la mezcla resultante se centrifugó. El sólido se lavó con Et₂O/EtO 9/1 (0,8 ml) para dar, después de centrifugación, el compuesto del título I-dv (53 mg, 50%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,45 (1H, s), 8,10 (3H, m), 6,35 (2H, s), 3,29 (1H, dd), 3,22 (1H, m), 2,86 (2H, t), 2,67 (1H, m), 2,60 (2H, t), 2,50-0,80 (20H, m), 0,76 (3H, s), 0,67 (3H, s).

Ejemplo 101

Hemifumarato de 3 α -(3-aminopropiltio)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (I-dw)

25 El compuesto del título se preparó con 50% de rendimiento como se describe en el ejemplo 100 partiendo de 3 α -(3-trifluoroacetamidopropiltio)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (preparación 79, 53 mg). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,39 (1H, s), 8,00 (4H, bb), 6,35 (2H, s), 3,29 (1H, dd), 3,21 (1H, m), 2,70 (2H, m), 2,50-0,90 (23H, m), 0,76 (3H, s), 0,68 (3H, s).

Ejemplo 102

Fumarato de 3 α -(4-aminobutiltilio)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (I-dx)

30 El compuesto del título se preparó con 53% de rendimiento como se describe en el ejemplo 100 partiendo de 3 α -(4-trifluoroacetamidobutiltilio)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (preparación 80, 120 mg). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,43 (1H, s), 8,00 (3H, m), 6,35 (2H, s), 3,28 (1H, dd), 2,73 (2H, m), 2,64 (1H, m), 2,50-1,15 (25H, m), 0,78 (3H, s), 0,68 (3H, s).

Ejemplo 103

Hemifumarato de 3 α -(3-N-Metilaminopropiltio)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (I-dy)

35 El compuesto del título se preparó con 50% de rendimiento como se describe en el ejemplo 100 partiendo de 3 α -(3-N-metiltrifluoroacetamidopropiltio)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (preparación 81, 115 mg). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,43 (1H, s), 8,00 (3H, m), 6,35 (1H, s), 3,28 (1H, dd), 3,22 (1H, m), 2,67 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,50-0,80 (23H, m), 0,76 (3H, s), 0,67 (3H, s).

Ejemplo 104

Fumarato de 3 α -(3-aminopropiltio)-6-metilenandrostan-17-ona (I-dz)

40 A una disolución de 3 α -(3-N-trifluoroacetamidopropiltio)-6-metilenandrostan-17-ona (preparación 82, 85 mg) en MeOH/H₂O 8/2 (5 ml), se añadió Ambersep 900 OH (1,4 g) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se filtró la resina y el disolvente se evaporó hasta un volumen pequeño. Se añadió ácido fumárico (20 mg) y la disolución se evaporó hasta sequedad. El sólido resultante se lavó con Et₂O, se filtró y se desecó para dar el compuesto del título I-dz (80 mg, 90% de rendimiento) en forma de un polvo blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 9,50 (4H, bb), 6,38 (2H, s), 4,73 (1H, m), 4,41 (1H, m), 3,24 (1H, m), 2,81 (2H, m), 2,56-0,84 (24H, m), 0,75 (3H, s), 0,65 (3H, s).

Ejemplo 105

Fumarato de 3 α -(3-N-metilaminopropiltio)-6-metilenandrostan-17-ona (I-ea)

50 El compuesto del título se preparó con 60% de rendimiento como se describe en el ejemplo 80 partiendo de 3 α -(3-N-metiltrifluoroacetamidopropiltio)-6-metilenandrostan-17-ona (preparación 83, 75 mg). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆,

ppm a partir de TMS): δ 8,00 (3H, bb), 6,40 (2H, s), 4,73 (1H, m), 4,41 (1H, m), 3,25 (1H, m), 2,80 (2H, m), 2,50-0,89 (24H, m), 2,45 (3H, s), 0,75 (3H, s), 0,65 (3H, s).

Ejemplo 106

Fumarato de 3 α -[(S)-3-aminopropilsulfonil]-6-metilenandrostan-17-ona (I-eb)

- 5 El compuesto del título se preparó con 90% de rendimiento como se describe en el ejemplo 104 partiendo de 3 α -[(S)-3-trifluoroacetamidopropilsulfonil]-6-metilenandrostan-17-ona (preparación 84, 100 mg). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm a partir de TMS): δ 7,98 (3H, bb), 6,42 (2H, s), 4,72 (1H, m), 4,41 (1H, m), 3,24 (3H, m), 2,50-0,86 (24H, m), 0,75 (3H, s), 0,65 (3H, s).

Ejemplo 107

- 10 Fumarato de 3 α -[(R)-3-aminopropilsulfonil]-6-metilenandrostan-17-ona (I-ec)

El compuesto del título se preparó con 90% de rendimiento como se describe en el ejemplo 104 partiendo de 3 α -[(R)-3-trifluoroacetamidopropilsulfonil]-6-metilenandrostan-17-ona (preparación 85, 70 mg). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm a partir de TMS): δ 7,98 (3H, bb), 6,42 (2H, s), 4,70 (1H, m), 4,41 (1H, m), 3,24 (3H, m), 2,50-0,86 (24H, m), 0,75 (3H, s), 0,65 (3H, s).

- 15 Ejemplo 108

Hidrocloreto de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-7 α -metoximetilandrostan-17-ona (I-ed)

- Preparado con 80% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 y partiendo de 7 α -metoximetilandrostan-3,17-diona (preparación 86) y dihidrocloreto de 2-aminoetoxiamina, en forma de un polvo blanco. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm a partir de TMS): δ 7,95 (3H, bb), 3,35 (3H, s), 3,15 (2H, m), 2,53-0,75 (25H, m), 0,85 (3H, s), 0,78 (3H, s).
- 20

Ejemplo 109

Hemifumarato de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-7 α -metoxiandrostan-17-ona (I-ee)

- Preparado como se describe en el ejemplo 1 y partiendo de 7 α -metoxiandrostan-3,17-diona (preparación 87) y dihidrocloreto de 2-aminoetoxiamina. Después de cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , CH_2Cl_2 :MeOH: NH_3 9:1:0,1), concentración de las fracciones, adición de ácido fumárico y filtración, se obtuvo el compuesto del título con 75% de rendimiento, en forma de un polvo blanco. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm a partir de TMS): δ 7,98 (3H, bb), 6,42 (1H, s), 3,35 (3H, s), 2,58-1,00 (25H, m), 0,86 (3H, s), 0,78 (3H, s).
- 25

Ejemplo 110

Fumarato de 3 β -(2-aminoetiltilio)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (I-ef)

- A una disolución agitada de 3 β -(2-trifluoroacetamidoetiltilio)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (preparación 88, 120 mg) en MeOH / H_2O 95/5 (7 ml), se añadió K_2CO_3 (170 mg). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h y después se concentró, se lavó con agua, se extrajo con CH_2Cl_2 y se secó con Na_2SO_4 . Se añadió ácido fumárico (30 mg) y la disolución resultante se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_3 9/1/0,1). Se añadió a las fracciones concentradas una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. La disolución se concentró y la mezcla resultante se centrifugó. El sólido se lavó con Et_2O /EtOH 9/1 (1 ml) para dar, después de centrifugación, el compuesto del título (55 mg, 50%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm a partir de TMS): δ 10,45 (1H, s), 8,10 (3H, m), 6,35 (2H, s), 3,30 (1H, dd), 3,22 (1H, m), 2,86 (2H, t), 2,67 (1H, m), 2,60 (2H, t), 2,50-0,80 (20H, m), 0,76 (3H, s), 0,67 (3H, s).
- 30
- 35

Ejemplo 111

- 40 Fumarato de 3 β -(3-aminopropiltio)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (I-eg)

El compuesto del título se preparó con 50% de rendimiento como se describe en el ejemplo 110 partiendo de 3 β -(3-trifluoroacetamidopropiltio)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (preparación 89, 53 mg). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm a partir de TMS): δ 10,39 (1H, s), 8,00 (4H, bb), 6,35 (2H, s), 3,31 (1H, dd), 3,22 (1H, m), 2,70 (2H, m), 2,50-0,90 (23H, m), 0,76 (3H, s), 0,68 (3H, s).

- 45 Ejemplo 112

Fumarato de 3 β -(4-aminobutiltilio)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (I-eh)

El compuesto del título se preparó con 53% de rendimiento como se describe en el ejemplo 110 partiendo de 3 β -(4-trifluoroacetamidobutiltilio)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (preparación 90, 120 mg). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-

δ , ppm a partir de TMS): δ 10,43 (1H, s), 8,00 (3H, m), 6,35 (2H, s), 3,31 (1H, dd), 2,73 (2H, m), 2,66 (1H, m), 2,50-1,15 (25H, m), 0,78 (3H, s), 0,68 (3H, s).

Ejemplo 113

Fumarato de (E,Z)-3-(3-N-metilaminopropoxiimino)-6 α -hidroximetilandrostando-7,17-diona (I-ei)

- 5 Preparado con 80% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 y partiendo de 6 α -hidroximetilandrostando-3,7,17-triona (II-cb, preparación 52) y dihidrocloruro de 3-N-metilaminopropoxiamina (III-b, preparación 54). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 26% 90/10/1). Se añadió a las fracciones concentradas una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. El precipitado se filtró para dar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,44 (2H, bb), 6,40 (2H, s), 4,37 (1H, t), 3,96 (2H, m), 3,41 (2H, m), 2,80 (2H, m), 2,50 (3H, s), 2,40-1,10 (21H, m), 0,98 (3H, s), 0,82 (3H, s).

Ejemplo 114

Hidrocloruro de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-6 α -hidroximetil-7 α -hidroxiandrostando-17-ona (I-ej)

- 15 Preparado con 85% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 6 α -hidroximetil-7 α -hidroxiandrostando-3,17-diona (preparación 91) y dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto se trituró con Et₂O y después se disolvió en H₂O y se liofilizó para dar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,02 (3H, bb), 4,35 (1H, t), 4,26 (1H, d), 3,96 (2H, m), 3,86 (1H, m), 3,40 (2H, t), 2,97 (2H, m), 2,40-1,10 (19H, m), 0,99 (3H, s), 0,82 (3H, s).

Ejemplo 115

- 20 Hidrocloruro de (E,Z)-3-(3-N-metilaminopropoxiimino)-6 α -hidroximetil-7 α -hidroxiandrostando-17-ona (I-ek)

- 25 Preparado con 80% de rendimiento como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 6 α -hidroximetil-7 α -hidroxiandrostando-3,17-diona (preparación 91) y dihidrocloruro de 3-N-metilaminopropoxiamina (III-b, preparación 54). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto se trituró con Et₂O y después se disolvió en H₂O y se liofilizó para dar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,44 (2H, bb), 4,35 (1H, t), 4,26 (1H, d), 3,96 (2H, m), 3,86 (1H, m), 3,40 (2H, m), 2,80 (2H, m), 2,50 (2H, m), 2,40-1,10 (21H, m), 0,99 (3H, s), 0,85 (3H, s).

Ejemplo 116

Hidrocloruro de (E,Z)-3-[(S)-2-aminopropoxiimino]androstando-6-(E)-hidroxiiminoandrostando-17-ona (I-el)

- 30 Preparado como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 6-(E)-hidroxiiminoandrostando-3,17-diona (II-at, preparación 20, 500 mg) y dihidrocloruro de (S)-2-aminopropoxiamina (preparación 92, 257 mg). El producto bruto se cristalizó en MeOH/EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (503 mg, 75%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,50 (1H, s), 7,98 (3H, m), 3,97 (2H, m), 3,40 (1H, m), 3,11 (0,5H, m), 3,05 (0,5H, m), 2,54-1,15 (22H, m), 0,79 (3H, s), 0,78 (3H, s).

Ejemplo 117

- 35 Hidrocloruro de (E,Z)-3-[(R)-2-aminopropoxiimino]androstando-6-(E)-hidroxiiminoandrostando-17-ona (I-em)

- 40 Preparado como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 6-(E)-hidroxiiminoandrostando-3,17-diona (II-at, preparación 20, 500 mg) y dihidrocloruro de (R)-2-aminopropoxiamina (preparación 93, 257 mg). El producto bruto se cristalizó en MeOH/EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (503 mg, 75%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,50 (1H, s), 7,98 (3H, m), 3,97 (2H, m), 3,40 (1H, m), 3,11 (0,5H, m), 3,05 (0,5H, m), 2,54-1,15 (22H, m), 0,79 (3H, s), 0,78 (3H, s).

Ejemplo 118

Hidrocloruro de (E,Z)-3-(2-amino-2-metilpropoxiimino)-6-(E)-hidroxiiminoandrostando-17-ona (I-en)

- 45 Preparado como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 6-(E)-hidroxiiminoandrostando-3,17-diona (II-at, preparación 20, 500 mg) y dihidrocloruro de 2-amino-2-metil-1-propoxiamina (preparación 94, 279 mg). El producto bruto se cristalizó en MeOH/EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (485 mg, 70%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,50 (1H, s), 7,84 (3H, m), 3,16 (0,5H, m), 3,08 (0,5H, m), 2,54-1,21 (21H, m), 1,20 (6H, s), 0,79 (3H, s), 0,77 (3H, s).

Ejemplo 119

Hidrocloreto de (E,Z)-3-(3-amino-2-metil-2-propoxiimino)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (I-eo)

- Preparado como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 6-(E)-hidroxiiminoandrostan-3,17-diona (II-at, preparación 20, 500 mg) y dihidrocloreto de 3-amino-2-metil-2-propoxiamina (preparación 95, 279 mg). El producto
5 bruto se cristalizó en MeOH/EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (519 mg, 75%).
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,35 (1H, bb), 7,50 (3H, bb), 4,08 (m, 2H), 3,30-2,80 (5H, m), 1,22 (6H, s), 0,79 (6H, s).

Ejemplo 120

Hidrocloreto de (E,Z)-3-(2-aminoetoxiimino)-7-difluorometilenandrostan-17-ona (I-ep)

- 10 Preparado como se describe en el ejemplo 1 partiendo de 7-difluorometilenandrostan-3,17-diona (preparación 96, 150 mg) y dihidrocloreto de 2-aminoetoxiamina (66 mg). El residuo se trituró con THF/Et₂O 9/1 y se filtró para dar el fumarato de 3β-[3-(N-metilamino)propioniloxi]-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (129 mg, 84%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,45 (3H, s ancho), 4,05 (2H, m), 3,10-0,95 (22H, m), 0,98 (3H, s), 0,80 (3H, s).

Ejemplo 121

- 15 Fumarato de 3β-[3-(N-metilamino)propioniloxi]-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (I-eq)

- Una mezcla de 3β-[3-(N-carbobenciloxi-N-metilamino)propioniloxi]-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (preparación 97, 160 mg) y Pd/C al 10% (10 mg) en EtOH (7 ml) se agitó en atmósfera de H₂ a presión atmosférica durante 1 h. La mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se trató con la cantidad teórica de ácido fumárico y se evaporó hasta
20 sequedad. El residuo se trituró con EtOAc/Et₂O 9/1 y se filtró para dar el fumarato de 3β-[3-(N-metilamino)propioniloxi]-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (129 mg, 84%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,30 (s, 1H), 7,83 (m, 3H), 6,40 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 3,00-1,10 (m, 24H), 2,42 (s, 3H), 0,78 (s, 3H), 0,71 (s, 3H).

Ejemplo 122

Fumarato de 3β-[(2,2-dimetil)-3-aminopropioniloxi]-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (I-er)

- 25 Preparado como se describe en el ejemplo 121 partiendo de 3β-[(2,2-dimetil)-3-(N-carbobenciloxi)aminopropioniloxi]-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (preparación 98, 500 mg) en forma de un sólido blanco (397 mg, 80%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,20 (1H, s), 7,98 (4H, bb), 6,40 (2H, s), 4,58 (1H, m), 3,00-1,10 (20H, m), 0,78 (3H, s), 0,72 (3H, s).

Preparación 1

- 30 Nitrato de 3,17-dioxoandrostan-6α-ilo (II-aa)

- A una disolución de anhídrido acético (2,53 ml) y HNO₃ al 65% (0,592 ml) enfriada a 0°C, se añadió 3,3:17,17-bis(etilendioxo)androstan-6α-ol (2,5 g). Después de 2 h, la mezcla se inactivó 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 hasta sequedad para dar el nitrato de 3,3:17,17-bis(etilendioxo)androstan-6α-ilo en forma de un sólido blanco (2,50 g, 89%). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 4,94 (m, 1H), 3,94-3,75 (m, 8H), 2,24-0,74 (m, 20H), 0,98 (s, 3H), 0,85 (s, 3H).

- A una disolución de nitrato de 3,3:17,17-bis(etilendioxo)androstan-6α-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 disolución acuosa de NaHCO₃ al 5%, y se evaporó la acetona. 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 hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, ciclohexano/acetona/CH₂Cl₂ 70/15/15) para dar el compuesto del título II-aa en forma de un sólido blanco (1,66 g, 75%). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 5,09 (ddd, 1H), 2,60-0,95 (m, 17H), 1,25 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Preparación 2

- 45 Nitrato de 3,17-dioxoandrostan-6β-ilo (II-ab)

El nitrato de 3,3:17,17-bis(etilendioxo)androstan-6β-ilo se preparó con 50% de rendimiento a partir del 3,3:17,17-bis(etilendioxo)androstan-6β-ol siguiendo el procedimiento descrito antes para la preparación del nitrato de 3,3:17,17-bis(etilendioxo)androstan-6α-ilo (preparación 1). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 5,16 (m, 1H), 3,93-3,76 (m, 8H), 2,20-0,77 (m, 20H), 1,00 (s, 3H), 0,85 (s, 3H).

Preparado con 75% de rendimiento a partir del nitrato de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstan-6 α -ilo siguiendo el procedimiento descrito antes para la preparación del nitrato de 3,17-dioxoandrostan-6 α -ilo (II-aa, Preparación 1). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, ciclohexano/acetona/ CH₂Cl₂ 70/15/15) para dar el compuesto II-ab. RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 5,24 (ddd, 1H), 2,72 (dd, 1H), 2,57-0,96 (m, 19H), 1,25 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Preparación 3

6 α -Cianoandrostan-3,17-diona (II-ac)

A una disolución de isocianuro de tolueno-4-sulfonilmetilo (2,23 g) en DMSO anhidro (13 ml), agitada en atmósfera de N₂, se añadió terc-butóxido de potasio (3,55 g). Después de agitar durante 5 min, se añadió gota a gota MeOH anhidro (0,40 ml), seguido después de 10 min de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstan-6-ona (3,27 g). Después de 72 h a temperatura ambiente, la reacción se inactivó por adición de H₂O y la mezcla se neutralizó por adición de HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, disolución de NaHCO₃ al 5%, se secaron sobre Na₂SO₄, y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/EtOAc 70/30) para dar el 6 α -ciano-3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstan-3,17-diona (1,05 g, 31%). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 3,95-3,70 (m, 8H), 2,60 (m, 1H), 2,14-0,74 (m, 20H), 0,89 (s, 3H), 0,82 (s, 3H).

Una disolución de 6 α -ciano-3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstan-3,17-diona (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 disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% y se evaporó la acetona. La suspensión acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/EtOAc 70/30) para dar el compuesto del título II-ac (0,62 mg, 75%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 2,82 (ddd, 1H), 2,87-0,80 (m, 20H), 1,16 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

Preparación 4

5 α -Hidroxiandrostan-3,17-diona (II-ad)

A una disolución agitada de 3 β -hidroxiandrostan-5-en-17-ona (0,81g) 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 de Na₂SO₃ al 10%. La mezcla se neutralizó por adición de disolución de NaHO₃ 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 hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/CH₂Cl₂/acetona 60/20/20) para dar la 3 β -hidroxi-5 α ,6 α -epoxiandrostan-17-ona (0,64 g, 75%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 4,62 (d, 1H), 3,52 (m, 1H), 2,87 (d, 1H), 2,44-0,56 (m, 19H), 1,00 (s, 3H), 0,72 (s, 3H).

A una suspensión agitada de LiAlH₄ (0,247 mg) en THF en atmósfera de N₂ (10,5 ml), se añadió gota a gota una disolución de 3 β -hidroxi-5 α ,6 α -epoxiandrostan-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 después se inactivó por la adición cuidadosa de H₂O (1 ml) y NaOH 4 N (0,20 ml). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y la torta de filtración se lavó con THF (3 x 10 ml). El filtrado se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/CH₂Cl₂/acetona 40/30/30) para dar androstan-3 β ,5 α ,17 β -triol (0,48 g, 74%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 4,37 (d, 1H), 4,19 (d, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,39 (m, 1H), 1,87-0,80 (m, 21H), 0,86 (s, 3H), 0,59 (s, 3H).

Una disolución de androstan-3 β ,5 α ,17 β -triol (0,48 g) y IBX (0,72 g) en DMSO (8 ml) se agitó a -15°C durante la noche y después se inactivó 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 hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/CH₂Cl₂/acetona 60/20/20) para dar el compuesto del título II-ad (0,36 g, 75%). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 3,48 (s, 1H), 2,72 (d, 1H), 2,60-1,18 (m, 20H), 1,23 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

Preparación 5

5 α -Hidroxi-6 β -cianoandrostan-3,17-diona (II-ae)

Una mezcla de 3 β -hidroxiandrostan-5-en-17-ona (13,0 g) y IBX (25,3 g) en THF (260 ml) se calentó a reflujo con agitación durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el sólido se lavó con EtOAc (3 x 50 ml). El filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se recogió con CH₂Cl₂ y la suspensión se filtró. El filtrado se evaporó hasta sequedad y el residuo se trituró con Et₂O/MeOH 9/1 (65 ml). Después de filtrar y secar a vacío, se obtuvo la 5-androsten-3,17-diona (8,68 g, 67%). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 5,40 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 2,76-1,06 (m, 18H), 1,29 (s, 3H), 0,91 (s, 3H).

A una disolución de 5-androsteno-3,17-diona (4,72 g), etilenglicol (37 ml) y pTSA (0,219 g) en tolueno (530 ml) se agitó a reflujo durante 12 h con una trampa Dean-Stark. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se neutralizó con disolución acuosa de NaHCO₃ al 5%. La capa orgánica se separó, se lavó con H₂O (2 × 350 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad para dar el 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-5-androsteno en forma de un sólido blanco (6,11 g, 99%). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 5,25 (m, 1H), 3,93-3,76 (m, 8H), 2,72 (d, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,12-0,80 (m, 18H), 1,04 (s, 3H), 0,85 (s, 3H).

El 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-5α,6α-epoxiandrostan-3,17-diona se preparó con 45% de rendimiento a partir del 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-5-androsteno por el procedimiento descrito antes para la preparación del 3β-hidroxi-5α,6α-epoxiandrostan-17-ona (preparación 4). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/EtOAc 80/20). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 3,92-3,75 (m, 8H), 2,68 (m, 1H), 2,56 (d, 1H), 1,99-1,06 (m, 18H), 1,09 (s, 3H), 0,78 (s, 3H).

A una disolución agitada de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-5α,6α-epoxiandrostan-3,17-diona (2,26 g) en tolueno seco (20 ml) en atmósfera de N₂, se añadió gota a gota Et₂AlCl 1 M en tolueno (10,4 ml). Después de 24 h a temperatura ambiente, se añadieron EtOAc (20 ml), KF (23,5 g) y H₂O (1,4 ml). La mezcla se filtró y la torta se lavó con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/CH₂Cl₂/acetona 80/10/10) para dar el 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-5α-hidroxi-6β-cianoandrostan-3,17-diona (1,39 g, 57%). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 4,45 (s, 1H), 4,07-3,75 (m, 8H), 2,73 (dd, 1H), 2,31 (d, 1H), 2,00-2,21 (m, 18H), 1,24 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).

El compuesto del título II-ai se preparó con 82% de rendimiento a partir del 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-5α-hidroxi-6β-cianoandrostan-3,17-diona por el procedimiento descrito antes para la preparación de la 6α-cianoandrostan-3,17-diona (II-ac, preparación 3). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/CH₂Cl₂/acetona 60/20/20) para dar el compuesto del título II-ae. RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 4,27 (s, 1H), 3,21 (d, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,62-1,24 (m, 18H), 1,50 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

Preparación 6

6-(E)-Hidroxiimino-7α-metilandrostan-3,17-diona (II-af)

A una disolución agitada de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstan-6-ona (0,20 g) en THF seco (3 ml) enfriada a -78°C, se añadió gota a gota una disolución de LDA 1,5 M en THF (0,41 ml). Después de 15 min se añadió gota a gota CH₃I (0,13 ml). La mezcla se agitó a -20°C durante 3 h y después se inactivó por adición cuidadosa de disolución acuosa de NH₄Cl al 39% y se extrajo con CH₂Cl₂ (2×50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/CH₂Cl₂/acetona 90/5/5) para dar el 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7α-metilandrostan-6-ona (0,91 g, 44%). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 3,95-3,78 (m, 8H), 2,76 (dd, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,08-1,17 (m, 17H), 1,09 (s, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,76 (s, 3H).

A una disolución agitada de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7α-metilandrostan-6-ona (1,10 g) en THF (22 ml) se añadió una disolución de NH₂OH·HCl (0,332 g), Na₂HPO₄·12H₂O (1,71 g) en H₂O (7,2 ml). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se añadió NaCl y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 ×). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para dar el 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6(E)-hidroxiimino-7α-metilandrostan-3,17-diona (1,08 g, 93%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,34 (s, 1H), 3,88-3,71 (m, 8H), 3,16 (dd, 1H), 2,22-0,86 (m, 21H), 0,74 (s, 3H), 0,64 (s, 3H).

El compuesto del título II-af se preparó con 85% de rendimiento a partir de la 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6(E)-hidroxiimino-7α-metilandrostan-6-ona por el procedimiento descrito antes para la preparación de la 6α-cianoandrostan-3,17-diona (II-ac, preparación 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 3,05 (dd, 1H), 2,64-1,09 (m, 21H), 1,01 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

Preparación 7

6,6-Etilendioxiandrostan-3,17-diona (II-ag)

A una disolución de androstano-3β,6α,17β-triol (3,00 g) en CH₂Cl₂/acetona/- H₂O (300/150/6 ml), se añadió MnO₂ activado (30,0 g, 345 mmol) en tres porciones a lo largo de 8 h. La mezcla se agitó a 45°C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂/n-hexano/*i*-PrOH 10/5/1) para dar la 3β,17β-dihidroxiandrostan-6-ona (0,89 g, 30%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 4,54 (d, 1H), 4,48 (d, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,27 (dd, 1H), 2,08-0,90 (m, 19H), 0,62 (s, 3H), 0,61 (s, 3H).

El 6,6-etilendioxiandrostan-3β,17β-diol se preparó con 70% de rendimiento a partir de la 3β,17β-dihidroxiandrostan-6-ona por el procedimiento descrito antes para la preparación del 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-5-androsteno (preparación 5). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron

hasta sequedad para dar el 6,6-etilendioxiandrostando-3 β ,17 β -diol. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 4,45 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 3,90-3,57 (m, 4H), 3,41 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 1,87-0,53 (m, 20H), 0,84 (s, 3H), 0,60 (s, 3H).

5 A una disolución de 6,6-etilendioxiandrostando-3 β ,17 β -diol (0,216 g) en CH₂Cl₂ (8,7 ml) en atmósfera de N₂, se añadieron NMNO (0,217 g), TPAP (10,8 mg) y tamices moleculares de 4Å (0,30 g). La mezcla se agitó durante 1 h y después se añadió SiO₂. La mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/ EtOAc 50/50) para dar el compuesto del título II-ag (0,154 g, 72%). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 4,04-3,70 (m, 4H), 2,52-0,82 (m, 20H), 1,18 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

Preparación 8

10 6-Metilenandrostando-3,17-diona (II-ah)

A una suspensión agitada de bromuro de metiltrifenilfosfonio (9,50 g) en THF seco (77 ml) enfriada a 0°C en atmósfera de 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)androstando-6-ona (2,60 g) en THF seco (77 ml) a temperatura ambiente a lo largo de 0,5 h. Después de 0,5 h a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó por adición de disolución acuosa de NaH₂PO₄ al 5% y se extrajo con Et₂O (2 \times 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución acuosa de NaH₂PO₄ al 5%, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂ ciclohexano/EtOAc 85/15) para dar el 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-metilenandrostando (2,66 g, 97 %). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 4,68 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,88-3,71 (m, 8H), 2,27-0,78 (m, 20H), 0,74 (s, 3H), 0,62 (s, 3H). El compuesto del título II-ah se preparó con 87% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-metilenandrostando por el procedimiento descrito antes para la preparación de la 6 α -cianoandrostando-3,17-diona (II-ac, preparación 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 4,85 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 2,63-1,02 (m, 20H), 0,92 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

25 Preparación 9

6 β -Hidroximetilandrostando-3,17-diona (II-ai)

A una disolución agitada de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-metilenandrostando (preparación 8, 2,89 g) en THF seco (29 ml) a 0°C en atmósfera de N₂, se añadió complejo de BH₃:THF 1 M 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 con precaución H₂O (2,3 ml) seguido de NaOH 3 N (3 ml) y H₂O₂ 9,8 M (0,91 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, se añadió H₂O (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 \times 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/EtOAc 45/55) para dar el 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 β -hidroximetilandrostando (2,86 g, 95%). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 3,94-3,75 (m, 8H), 3,52 (m, 2H), 3,36 (t, 1H), 2,05-0,65 (m, 21H), 0,84 (s, 3H), 0,81 (s, 3H).

El compuesto del título (II-ai) se preparó con 85% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 β -hidroximetilandrostando por el procedimiento descrito antes para la preparación de la 6 α -cianoandrostando-3,17-diona (II-ac, preparación 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 3,71-3,47 (m, 3H), 2,82-0,79 (m, 21H), 1,08 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

Preparación 10

6 β -Metoximetilandrostando-3,17-diona (II-aj)

A una disolución agitada de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 β -hidroximetilandrostando (preparación 9, 0,80 g) en THF seco (11 ml) a 0°C, en atmósfera de N₂, se añadió NaH (dispersión al 60%, 96 mg). Después de agitar la mezcla a 0°C durante 1 h, se añadió CH₃I (144 μ l). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, se añadió H₂O (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 \times 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂ n-hexano/acetona 90/10) para dar el 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 β -metoximetilandrostando (0,70 g, 84%). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 3,94-3,73 (m, 8H), 3,32 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 1,98-0,65 (m, 21H), 0,84 (s, 3H), 0,83 (s, 3H).

El compuesto del título II-aj se preparó con 90% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 β -metoximetilandrostando por el procedimiento descrito antes para la preparación de la 6 α -cianoandrostando-3,17-diona (II-ac, preparación 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂ n-hexano/CH₂Cl₂/acetona 70/10/20). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 3,45 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,80-0,80 (m, 21H), 1,10 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

Preparación 11

6 α -Vinilandrostano-3,17-diona (II-ak)

5 A una disolución de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 β -hidroximetilandrostano (preparación 9, 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 inactivó 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 \times). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/EtOAc 75/35) para dar el 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 β -formilandrostano (0,52 g, 83%). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 9,92 (d, 1H), 3,96-3,75 (m, 8H), 2,32-0,68 (m, 21H), 0,81 (s, 3H), 0,77 (s, 3H),

10 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 durante la noche a temperatura ambiente. Después de evaporación, el residuo se trató con H₂O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 \times 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 \times 20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad para dar el 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -formilandrostano (0,57 g, 94%). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 9,41 (d, 1H), 3,95-3,72 (m, 8H), 2,24-0,73 (m, 21H), 0,90 (s, 3H), 0,84 (s, 3H),

20 El 3,3:17,17-Bis(etilendioxi)-6 α -vinilandrostano se preparó con 70% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -formilandrostano por el procedimiento descrito antes para la preparación del 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-metilenandrostano (preparación 8). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/EtOAc 88/12). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 5,47 (m, 1H), 4,91 (m, 2H), 3,94-3,73 (m, 8H), 2,00-0,67 (m, 21H), 0,88 (s, 3H), 0,83 (s, 3H),

25 El compuesto del título II-ak se preparó con 92% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -vinilandrostano por el procedimiento descrito antes para la preparación de la 6 α -cianoandrostano-3,17-diona (II-ac, preparación 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 5,51 (m, 1H), 4,97 (m, 2H), 2,53-0,82 (m, 21H), 1,14 (s, 3H), 0,98 (s, 3H),

Preparación 12

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

30 El 3,3:17,17-Bis(etilendioxi)-6 α -(2-hidroxietil)androstano se preparó con 96% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -vinilandrostano (preparación 11) por el procedimiento descrito antes para la preparación del 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 β -hidroximetilandrostano (preparación 9). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/acetona 80/20). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 4,25 (t, 1H), 3,86-3,70 (m, 8H), 3,35 (m, 2H), 1,91-0,42 (m, 23H), 0,75 (s, 3H), 0,74 (s, 3H).

35 El compuesto del título II-al se preparó con 100% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -(2-hidroxietil)androstano por el procedimiento descrito antes para la preparación de la 6 α -cianoandrostano-3,17-diona (II-ac, preparación 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 4,32 (t, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,46-0,54 (m, 23H), 0,98 (s, 3H), 0,79 (s, 3H).

Preparación 13

40 (EZ)-oxima del 3,17-dioxoandrostano-6 α -carbaldehído (II-am)

A una disolución agitada de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -formilandrostano (preparación 11, 0,50 g) en piridina (10 ml), se añadió NH₂OH·HCl (0,16 g). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se evaporó la disolución. El residuo se trató con H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 \times). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para dar la (EZ)-oxima del 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstano-6 α -carbaldehído con 87% de rendimiento. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,58 (s, 0,15H), 10,35 (s, 0,85H), 6,98 (d, 0,85H), 6,28 (d, 0,15H), 3,90-3,68 (m, 8H), 2,89 (m, 0,15H), 2,04 (m, 0,85H), 1,93-0,55 (m, 20H), 0,79 (s, 3H), 0,76 (s, 3H).

50 El compuesto del título II-am se preparó con 80% de rendimiento a partir de (E,Z)-oxima del 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstano-6 α -carbaldehído por el procedimiento descrito antes para la preparación de la 6 α -cianoandrostano-3,17-diona (II-ac, preparación 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/CH₂Cl₂/acetona 40/20/20) para dar el compuesto del título II-am. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,72 (s, 0,1H), 10,44 (s, 0,9H), 7,05 (d, 0,9H), 6,35 (d, 0,1H), 2,50-0,72 (m, 21H), 1,03 (s, 3H), 0,80 (s, 3H).

Preparación 14

6 α -Hidroximetilandrostando-3,17-diona (II-an)

5 A una suspensión agitada de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -formilandrostando (preparación 11, 0,52 g) en dioxano/H₂O 9/1 (25 ml), se añadió NaBH₄ (0,049 g) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió NaCl a la disolución y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 \times). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad para dar 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -hidroximetilandrostando (0,45 g, 86%) ¹H RMN (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 3,94-3,75 (m, 8H), 3,57-3,25 (m, 3H), 1,98-0,60 (m, 21H), 0,86 (s, 3H), 0,83 (s, 3H).

10 El compuesto del título II-an se preparó con 85% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -hidroximetilandrostando por el procedimiento descrito antes para la preparación de la 6 α -cianoandrostando-3,17-diona (II-ac, preparación 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 3,50 (m, 3H), 2,52-0,74 (m, 21H), 1,11 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

Preparación 15

15 6 α -Acetoximetilandrostando-3,17-diona (II-ao)

A una disolución agitada de 6 α -hidroximetilandrostando-3,17-diona (II-an, preparación 14, 42 mg) en piridina (1,5 ml) a 0°C, se añadieron DMAP (1 mg) y Ac₂O. Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se evaporó la disolución. El residuo se trató con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (2 \times). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para dar el compuesto del título II-ao (91%). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 3,97 (m, 2H), 2,53-0,80 (m, 21H), 1,99 (m, 3H), 1,13 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

Preparación 16

6 α -Metoximetilandrostando-3,17-diona (II-ap)

25 El 3,3:17,17-Bis(etilendioxi)-6 α -metoximetilandrostando se preparó con 84% de rendimiento a partir del 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -hidroximetilandrostando (preparación 14) por el procedimiento descrito antes para la preparación del 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 β -metoximetilandrostando (preparación 10). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, ciclohexano/EtO₂ 80/20) para dar el 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -metoximetilandrostando. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 3,92-3,70 (m, 8H), 3,25 (dd, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,14 (dd, 1H), 1,97-0,59 (m, 21H), 0,85 (s, 3H), 0,82 (s, 3H).

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

Preparación 17

6 α -Carboxiandrostando-3,17-diona (II-aq)

40 La 6 α -formilandrostando-3,17-diona se preparó con 85% de rendimiento a partir del 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -formilandrostando (preparación 11) por el procedimiento descrito antes para la preparación de la 6 α -cianoandrostando-3,17-diona (II-ac, preparación 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad para dar la 6 α -formilandrostando-3,17-diona. RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 9,50 (d, 1H), 2,56-0,82 (m, 21H), 1,16 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

45 A una suspensión agitada de 6 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 disolución acuosa de KMnO₄ 1 N (35 ml). Después de 5 min a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó 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 \times 70 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad para dar el compuesto del título II-aq (1,80 g, 96%). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 11,99 (bb, 1H), 2,46-0,73 (m, 21H), 1,01 (s, 3H), 0,79 (s, 3H).

50

Preparación 18

6 α -Carbamoilandrostando-3,17-diona (II-ar)

5 A una suspensión agitada de 6 α -carboxiandrostando-3,17-diona (II-aq, preparación 17, 600 mg) en tolueno seco (12 ml), se añadió SOCl₂ (623 μ l). Después de agitar 5,5 h a 85°C la disolución se enfrió a 0°C y se añadió una disolución de NH₃ 2 M en MeOH (2,97 ml). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla se evaporó hasta 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%, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/acetona 50/50) para dar el compuesto del título II-ar (90 mg, 15%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,27 (s ancho, 1H), 6,78 (s ancho, 1H), 2,50-0,72 (m, 21H), 1,00 (s, 3H), 0,80 (s, 3H).

Preparación 19

6 α -Metoxicarbonilandrostando-3,17-diona (II-as)

15 A una disolución agitada de 6 α -carboxiandrostando-3,17-diona (II-aq, preparación 17, 34 mg) en CH₂Cl₂ (1,5 ml) a 0°C, MeOH (8 μ l), se añadieron DMAP (1 mg) y EDAC (39,4 mg). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se añadió H₂O y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 \times). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/EtOAc 60/40) para dar el compuesto del título II-as (25 mg, 70%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 3,59 (s, 3H), 2,53-0,75 (m, 21H), 1,02 (s, 3H), 0,79 (s, 3H).

20 Preparación 20

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

25 A una disolución agitada de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstando-6-ona (1,10 g) en THF (22 ml) se añadió una disolución de NH₂OH·HCl (0,33 g), Na₂HPO₄·12H₂O (1,71 g) en H₂O (7,2 ml). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se añadió NaCl y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 \times). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para dar el 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6(E)-hidroxiiminoandrostando (1,08 g, 93%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,34 (s, 1H), 3,88-3,71 (m, 8H), 3,16 (dd, 1H), 2,22-0,86 (m, 19H), 0,74 (s, 3H), 0,64 (s, 3H).

30 El compuesto del título II-at se preparó con 70% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6(E)-hidroxiiminoandrostando por el procedimiento descrito antes para la preparación de la 6 α -cianoandrostando-3,17-diona (II-ac, preparación 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/acetona 70/30). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,61 (s, 1H), 3,29 (dd, 1H), 2,61-1,03 (m, 19H), 0,88 (s, 3H), 0,79 (s, 3H).

Preparación 21

35 6(E)-Metoxiiminoandrostando-3,17-diona (II-au)

40 A una disolución agitada de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstando-6-ona (1,00 g) en piridina (20 ml), se añadió NH₂OCH₃·HCl (0,39 g). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la disolución se evaporó y el residuo se trató con H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 \times). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para dar el 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6(E)-metoxiiminoandrostando (1,04 g, 97%). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 3,94-3,76 (m, 8H), 3,73 (s, 3H), 3,22 (dd, 1H), 2,29-0,95 (m, 19H), 0,82 (s, 3H), 0,75 (s, 3H).

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

Preparación 22

6(E)-Etoxiiminoandrostando-3,17-diona (II-av)

50 El 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6(E)-etoxiiminoandrostando se preparó con 90% de rendimiento partiendo de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstando-6-ona y NH₂OCH₂CH₃·HCl por el procedimiento descrito antes en la preparación 21. RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 3,99 (2H, q), 3,92-3,75 (8H, m), 3,25 (1H, dd), 2,25 (1H, m), 1,99-0,94 (18H, m), 1,17 (3H, t), 0,82 (3H, s), 0,75 (3H, s).

El compuesto del título II-av se preparó con 100% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6(E)-etoxiiminoandrostando por el procedimiento descrito antes para la preparación de la 6 α -cianoandrostando-3,17-diona (II-ac, preparación 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 4,03 (2H, q), 3,40 (1H, dd), 2,70-1,12 (19H, m), 1,20 (3H, t), 1,01 (3H, s), 0,87 (3H, s).

Preparación 23

6(E)-Aliloxiiminoandrostando-3,17-diona (II-aw)

Usando las mismas condiciones de reacción descritas en la preparación 21 y partiendo de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstando-6-ona (250 mg) e hidrocloreuro de O-alilhidroxilamina (140 mg), se obtuvo el 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-(E)-aliloxiiminoandrostando (260 mg, 91%). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 5,97 (m, 1H), 5,22 (m, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,47 (m, 2H), 3,94-3,76 (m, 8H), 3,28 (dd, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,03-0,95 (m, 18H), 0,82 (s, 3H), 0,75 (s, 3H).

El compuesto del título II-aw se preparó con 70% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6(E)-aliloxiiminoandrostando por el procedimiento descrito antes para la preparación de la 6 α -cianoandrostando-3,17-diona (II-ac, preparación 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 5,99 (1H, m), 5,25 (1H, m), 5,14 (1H, m), 4,52 (2H, m), 4,42 (1H, dd), 2,68-1,15 (19H, m), 1,01 (3H, s), 0,88 (3H, s).

Preparación 24

6 β -Metilandrostando-3,17-diona (II-ax)

A una disolución agitada de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 β -hidroximetilandrostando (preparación 9, 90 mg) y DMAP (5 mg) en CH₂Cl₂ (3 ml) en atmósfera de N₂, se añadió TCDI (78 mg). Después de agitar 2 h a 40°C, se añadió H₂O y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 \times). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. La mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/CH₂Cl₂/acetona 70/15/15) para dar el imidazol-1-carbotioato de O-[3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstando-6 β -ilmetilo] (95 mg, 83%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,43 (dd, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 4,82 (dd, 1H), 4,68 (dd, 1H), 3,90-3,70 (m, 8H), 2,17-0,89 (m, 21H), 0,84 (s, 3H), 0,79 (s, 3H).

A una disolución agitada de Ph₃SnH (193 mg) en tolueno seco (2 ml) en atmósfera de Ar, se añadió AIBN (5 mg). Después de agitar 20 min a 90°C, se añadió gota a gota una disolución de imidazol-1-carbotioato de O-[3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstando-6 β -ilmetilo] (95 mg) en tolueno seco (2 ml). Después de agitar durante 2 h a 110°C, la mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/EtOAc 98/2) para dar el 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 β -metilandrostando (30 mg, 42%). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 3,92-3,78 (m, 8H), 2,10-0,62 (m, 21H), 0,92 (s, 3H), 0,88 (d, 3H), 0,85 (s, 3H).

El compuesto del título II-ax se preparó con 94% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 β -metilandrostando por el procedimiento descrito antes para la preparación de la 6 α -cianoandrostando-3,17-diona (II-ac, preparación 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 2,77-0,75 (m, 21H), 1,18 (s, 3H), 0,98 (d, 3H), 0,90 (s, 3H).

Preparación 25

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

A una disolución agitada de DABCO (0,55 g) y 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -hidroximetilandrostando (preparación 14, 1,00 g) en CH₂Cl₂ seco (20 ml), en atmósfera de 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 salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se trituró con n-hexano/EtOAc (60/40) y se filtró. Después de secar a vacío a 40°C, se obtuvo el 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -[(4-metil)benzenosulfoniloximetil]androstando (1,11 g, 80%). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,82 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 4,00-3,74 (m, 10H), 2,46 (s, 3H), 1,97-0,57 (m, 21H), 0,82 (s, 3H), 0,80 (s, 3H).

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

El compuesto del título II-ay se preparó con 94% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -metilandrostando por el procedimiento descrito antes para la preparación de la 6 α -cianoandrostando-3,17-diona (II-ac, preparación 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 2,77-0,75 (m, 21H), 1,18 (s, 3H), 0,98 (d, 3H), 0,90 (s, 3H).

Preparación 26

6-(S)-Espiró-(2'-oxirano)androstando-3,17-ona (II-az) y 6-(R)-espiró-(2'-oxirano)androstando-3,17-ona (II-ba)

A una disolución de 6-metilenandrostando-3,17-diona (II-ah, preparación 8, 0,76 g) en CH₂Cl₂ (44 ml) agitada a 0°C, se añadió mCPBA (0,933 mg) en tres porciones a lo largo de 0,5 h. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h la mezcla se lavó con disolución acuosa de NaHCO₃ al 5%, disolución acuosa de NaHSO₃ al 40%, disolución acuosa de Na₂HPO₄ al 5% y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂ tolueno/acetona 95/5) para dar los compuestos del título II-az (30%) y II-ba (15%). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): II-az: δ 2,79 (dd, 1H), 2,59 (d, 1H), 2,53-0,94 (m, 20H), 1,16 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); II-ba: δ 2,70-0,96 (m, 22H), 1,17 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Preparación 27

6 α -Etilandrostando-3,17-diona (II-bb)

A una disolución agitada de cloruro de (clorometil)trifenilfosfonio (1,20 g) en THF seco (20 ml) a -78°C en atmósfera de argón; se añadió gota a gota n-butil-litio 1,6 M 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 -formilandrostando (preparación 11, 0,28 g) en THF seco (7 ml). La mezcla se calentó a 70°C durante 1 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó por adición de salmuera y se extrajo con EtOAc (3 \times). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto se disolvió en THF seco (20 ml) y se agitó a -78°C. A la disolución resultante se añadió gota a gota n-butil-litio 1,6 M en n-hexano (2,24 ml) en atmósfera de argón. Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó por adición de salmuera y se extrajo con Et₂O (3 \times). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad para dar el 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -etilandrostando (160 mg, 46%), suficientemente puro para usarlo en la siguiente etapa sin más purificación. RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 3,85 (m, 8H), 2,46 (d, 1H), 2,30-0,67 (m, 21H), 0,82 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

El compuesto del título II-bb se preparó con 46% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -etilandrostando por el procedimiento descrito antes para la preparación de la 6 α -cianoandrostando-3,17-diona (II-ac, preparación 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, ciclohexano/CH₂Cl₂/acetona 80/10/10). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 2,69-0,78 (m, 22H), 1,12 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

Preparación 28

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

A una disolución agitada de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6(E)-hidroxiiminoandrostando (preparación 20, 0,88 g) en n-PrOH (26 ml), se añadió Na (2,0 g) en trozos pequeños a lo largo de 20 min. La mezcla se agitó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó por adición cuidadosa de MeOH. Se añadió H₂O con cuidado a la disolución y se evaporó el disolvente orgánico. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 \times). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. La mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CHCl₃/MeOH/NH₂OH 26% 90/10/1) para dar 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -aminoandrostando (0,45 g, 53%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 3,87-3,70 (m, 8H), 2,29 (m, 1H), 1,98-0,50 (m, 22H), 0,75 (s,3H), 0,74 (s, 3H)

Se añadió gota a gota una disolución de ácido fórmico 2 M en CHCl₃ (0,67 ml) a una disolución de DCC (106 mg) en CHCl₃ a 0°C. La mezcla se agitó durante 5 min adicionales y después se añadió a una disolución enfriada con hielo de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -aminoandrostando (100 mg) en piridina (0,70 ml) a lo largo de 30 min. Después la mezcla se agitó en un baño de hielo durante 4 h. A la evaporación del disolvente le siguió la adición de Et₂O. El precipitado se separó por filtración y se lavó con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se evaporaron hasta sequedad para dar el 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -formamidoandrostando (100 mg, 95%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,98-7,43 (m, 2H), 3,89-3,00 (m, 9H), 1,93-0,50 (m, 20H), 0,81 (s,3H), 0,77 (s, 3H).

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

Preparación 29

6 α -Acetamidoandrostando-3,17-diona (II-bd)

5 A una disolución agitada de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -aminoandrostando (preparación 28, 100 mg) en piridina seca (0,5 ml) a 0°C, en atmósfera de N₂, se añadió gota a gota (CH₃CO)₂O (48 μ l). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y la disolución se evaporó hasta sequedad. El residuo se recogió en H₂O y se extrajo con EtOAc (2 \times). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para dar el 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -acetamidoandrostando (103 mg, 94%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,55 (d, 1H), 3,88-3,70 (m, 8H), 3,53 (m, 1H), 1,92-0,81 (m, 20H), 1,75 (s, 3H), 0,80 (s, 3H), 0,75 (s, 3H). El compuesto del título II-bd se preparó con 96% de rendimiento a partir de

10 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -acetamidoandrostando por el procedimiento descrito antes para la preparación de la 6 α -cianoandrostando-3,17-diona (II-ac, preparación 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,61 (d, 1H), 3,67 (m, 1H), 2,51-0,68 (m, 20H), 1,78 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,80 (s, 3H).

Preparación 30

15 6(E)-Etilidenandrostando-3,17-diona (II-be)

El 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6(E)-etilidenandrostando se preparó con 96% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstando-6-ona y bromuro de (etil)trifenilfosfonio por el procedimiento descrito antes para la preparación del 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-metilenandrostando (preparación 8). La mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, ciclohexano/EtOAc 85/15). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 4,91 (m, 1H), 3,93-3,78 (m, 8H), 2,69 (m, 1H), 2,10-0,85 (m, 22H), 0,81 (s, 3H), 0,66 (s, 3H).

20 El compuesto del título II-be se preparó con 96% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6(E)-etilidenandrostando por el procedimiento descrito antes para la preparación de la 6 α -cianoandrostando-3,17-diona (II-ac, preparación 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 4,99 (m, 1H), 2,86 (dd, 1H), 2,61-1,01 (m, 19H), 1,66 (m, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

25

Preparación 31

6-Difluorometilenandrostando-3,17-diona (II-bf)

30 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°C, se añadió gota a gota una disolución de terc-butillitio 1,5 M en pentano (2,75 ml) en atmósfera de argón. Después de 15 min a la misma temperatura, se añadió gota a gota una disolución de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstando-6-ona (500 mg) en DME (4,5 ml) y n-pentano (1,25 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 30 min adicionales y se calentó a temperatura ambiente. Se separó por destilación el n-pentano y después de calentar a 80°C durante 4 h la mezcla se inactivó con H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 \times). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂ ciclohexano/Et₂O 70/30) para dar el 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-difluorometilenandrostando (470 mg, 85%). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 3,85 (m, 8H), 2,52-0,80 (m, 20H), 0,83 (s, 3H), 0,84 (s, 3H).

35

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

40

Preparación 32

3,17-Dioxoandrostando-6-(E)-ilidenacetonitrilo (II-bg)

45 A una suspensión agitada de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 204 mg) en THF (6 ml) a temperatura ambiente, se añadió cianometilfosfonato de dietilo (895 μ l). Después de agitar durante 0,5 h, se añadió 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstando-6-ona (200 mg) a la mezcla amarilla. Después de agitar a reflujo durante 2, la mezcla se inactivó por adición de salmuera y se extrajo con Et₂O (3 \times). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/CH₂Cl₂/acetona 70/20/20) para dar el 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstando-6-(E)-ilidenacetonitrilo (150 mg, 71%). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 5,03 (t, 1H), 3,95-3,78 (m, 8H), 2,90 (dd, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,10-0,99 (m, 18H), 0,84 (s, 3H), 0,73 (s, 3H).

50

El compuesto del título II-bg se preparó con 87% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstando-6-(E)-ilidenacetonitrilo por el procedimiento descrito antes para la preparación de la 6 α -cianoandrostando-3,17-diona (II-

ac, preparación 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 5,15 (s, 1H), 3,04 (dd, 1H), 2,71-1,17 (m, 19H), 1,01 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Preparación 33

5 6-[2-hidroxi-(E)-etiliden]androstano-3,17-diona (II-bh)

A una disolución agitada de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstano-6-(E)-ilidenacetoneitrilo (preparación 35, 214 mg) en CH₂Cl₂ seco (10 ml) a -78°C en atmósfera de N₂, se añadió gota a gota DIBAH 1 M en CH₂Cl₂ (1,56 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h y después se inactivó por la adición cuidadosa de una disolución de alcohol isopropílico 2 M en tolueno (0,80 ml). Después de 1 h, se añadieron H₂O (70 µl) y THF (2,8 ml) y después de una hora adicional se añadieron SiO₂ (0,76 g) y Na₂SO₄ (1,52 g). La mezcla se agitó durante 1 h, se filtró a través de una almohadilla de Celite y la torta de filtración se lavó con EtOAc. El filtrado se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar el 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstano-6-(E)-ilidenacetaldehído (0,18 g, 55%). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 9,98 (dd, 1H), 5,46 (d, 1H), 3,91-3,70 (m, 8H), 3,35 (dd, 1H), 2,31-0,91 (m, 19H), 0,75 (s, 3H), 0,64 (s, 3H).

15 A una suspensión agitada de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstano-6-(E)-ilidenacetaldehído (110 mg) en MeOH (2,5 ml) a 0°C, se añadió NaBH₄ (5 mg) y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió acetona (100 µl) y la mezcla se evaporó. El residuo se trató con H₂O y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad para dar el 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-(E)-(2-hidroxi)etiliden)androstano (100 mg, 90%). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 5,07 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,95-3,75 (m, 8H), 3,41 (d, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,14-0,84 (m, 18H), 0,80 (s, 3H), 0,69 (s, 3H).

20 El compuesto del título II-bh se preparó con 60% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-(E)-(2-hidroxi)etilidene)androstano por el procedimiento descrito antes para la preparación de la 6α-cianoandrostano-3,17-diona (II-ac, preparación 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/acetona 70/30). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 5,14 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,53 (t, 1H), 2,84 (dd, 1H), 2,65-1,01 (m, 20H), 0,97 (s, 3H), 0,85 (s, 3H).

Preparación 34

(3,17-dioxoandrostano-6(E)-iliden)acetato de etilo (II-bi)

30 A una disolución agitada de trimetilfosonoacetato (5,17 ml) en DME (5,75 ml) a 0°C en atmósfera de N₂ se añadió gota a gota una disolución de terc-butillitio 1,5 M en n-pentano (18,5 ml). Después de agitar 15 min a la misma temperatura, se añadió gota a gota una disolución de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstano-6-ona (1,00 g) en DME (15 ml). La mezcla se calentó a 110°C durante 8 h y, después de enfriar, se inactivó por adición de H₂O y se extrajo con EtOAc (3 ×). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂ n-hexano/CH₂Cl₂/acetona 80/10/10) para dar el éster metílico del ácido [3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstano-6(E)-iliden]acético (400 mg, 35%). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 5,34 (s, 1H), 4,05-3,75 (m, 9H), 3,62 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,00-0,97 (m, 18H), 0,82 (s, 3H), 0,72 (s, 3H).

40 El compuesto del título II-bi se preparó con 70% de rendimiento a partir del éster metílico del ácido [3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstano-6(E)-iliden]acético por el procedimiento descrito antes para la preparación de la 6α-cianoandrostano-3,17-diona (II-ac, preparación 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (n-hexano/CH₂Cl₂/acetona 75/15/15). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 5,42 (s ancho, 1H), 4,16 (dd, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,73-1,16 (m, 19H), 0,99 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

Preparación 35

45 6-(Espirociclopropano)androstano-3,17-diona (II-bj)

A una disolución agitada de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-metilenandrostano (preparación 8, 200 mg) en tolueno seco (10 ml) en atmósfera de N₂, se añadió Et₂Zn 1 M en n-hexano (2,5 ml). Después de calentar a 60°C, se añadió CH₂I₂ (0,42 ml) en porciones a lo largo de 15 min. Después de 26 h, la mezcla se enfrió y se inactivó por adición cuidadosa de HCl 1 N. La suspensión se extrajo con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución acuosa de NaHCO₃ al 5%, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto 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 disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% y se evaporó la acetona. La suspensión acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/CH₂Cl₂/EtOAc 90/5/5) para dar el compuesto del título II-bj (78 mg, 48%). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆,

ppm a partir de TMS): δ 2,51-0,83 (m, 20H), 1,17 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,60 (m, 1H), 0,41 (m, 1H), 0,34 (m, 1H), -0,08 (m, 1H).

Preparación 36

6 α -Acetamidometilandrostando-6,17-diona (II-bk)

5 La (E,Z)-oxima del 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstando-6 α -carbaldehído (preparación 13, 1,94 g) se disolvió en THF seco (60 ml), y a 0°C, se añadió rápidamente LiAlH₄ (1,23 g). Después de agitar a reflujo durante 2 h, la suspensión se enfrió a 0°C y posteriormente se añadieron agua (1,25 ml), NaOH al 30% (1,25 ml) y agua (3,75 ml). La mezcla se extrajo con THF. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ para dar, después de evaporación hasta sequedad, el 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -aminometil-androstando (1,87 g, 100%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO, ppm a partir de TMS): δ 3,90-3,68 (8H, m), 2,67 (1H, dd), 2,54 (1H, dd), 1,92-0,49 (23H, m), 0,76 (3H, s), 0,55 (3H, s).

15 El 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -aminometilandrostando (250 mg) se disolvió en piridina seca (1,25 ml) y se añadió anhídrido acético (0,12 ml) a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se evaporó el disolvente y el residuo se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad para dar el 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -acetamidometilandrostando (215 mg, 78%) en forma de un sólido blanquecino, usado como tal en la siguiente etapa. RMN ¹H (300 MHz, DMSO, ppm a partir de TMS): δ 7,59 (1H, t), 3,90-3,67 (8H, m), 3,03-2,79 (2H, m), 1,92-0,48 (21H, m), 1,77 (3H, s), 0,75 (6H, s).

20 El compuesto del título II-bk se preparó con 100% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -acetamidometilandrostando (210 mg) por el procedimiento descrito antes para la preparación de la 6 α -cianoandrostando-3,17-diona (II-ac, preparación 3). RMN ¹H (300 MHz, DMSO, ppm a partir de TMS): δ 7,67 (1H, t), 3,10 (1H, m), 2,78 (1H, dd), 2,60-1,00 (21H, m), 1,78 (3H, s), 0,97 (3H, s), 0,79 (3H, s).

Preparación 37

6 α -Formamidometilandrostando-3,17-diona (II-bl)

25 A una disolución de DCC (203 mg) en CHCl₃ (0,7 ml), se añadió HCOOH 2 M en CHCl₃ (1,3 ml) a 0°C. Después de 5 min a esta temperatura, se añadió gota a gota 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -aminometilandrostando (preparación 36, 200 mg) en piridina (1,5 ml). Después de 1 h, se evaporó el disolvente, el precipitado se separó por filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad para dar 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -formamidometilandrostando (194 mg, 92%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO, ppm a partir de TMS): δ 7,97 (1H, d), 7,87 (1H, m), 3,78 (8H, m), 2,97 (2H, m), 1,94-0,51 (21H, m), 0,76 (3H, s), 0,75 (3H, s).

30 El compuesto del título II-bl se preparó con 92% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -formamidometilandrostando por el procedimiento descrito antes para la preparación de la 6 α -cianoandrostando-3,17-diona (II-ac, preparación 3). RMN ¹H (300 MHz, DMSO, ppm a partir de TMS): δ 7,99 (0,9H, s), 7,94 (0,9H, m), 7,88 (0,1H, d), 7,67 (0,1H, m), 3,15 (1H, m), 2,87 (1H, m), 2,40-1,00 (21H, m), 0,98 (3H, s), 0,79 (3H, s).

Preparación 38

5 α -Hidroxi-6-(E)-hidroxiiminoandrostando-3,17-diona (II-bm)

40 A una disolución agitada de 3 β -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 mCPBA (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 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 hasta sequedad para dar la 5 α ,6 α -epoxiandrostan-17-ona y 5 β ,6 β -epoxiandrostan-17-ona en forma de una espuma blanca (mezcla 1/1; 1,24 g, 97%). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): 3 β -hidroxi-5 α ,6 α -epoxiandrostan-17-ona δ 3,26 (d, 1H), 2,96 (d, 1H), 2,70-1,12 (m, 18H), 1,36 (s, 3H), 0,83 (s, 3H); 3 β -hidroxi-5 β ,6 β -epoxiandrostan-17-ona: δ 2,98 (d, 1H), 2,93 (d, 1H), 2,71-1,13 (m, 18H), 1,06 (s, 3H), 0,84 (s, 3H).

45 A una disolución de una mezcla 1/1 de 3 β -hidroxi-5 α ,6 α -epoxiandrostan-17-ona y 3 β -hidroxi-5 β ,6 β -epoxiandrostan-17-ona (2,10 g, 6,90 mmol) 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 completarse la adición, se añadió i-PrOH (10 ml) y después de 10 min adicionales, la suspensión se filtró y el filtrado se evaporó hasta 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 hasta sequedad para dar la 5 α -hidroxiandrostando-3,6,17-triona en forma de un sólido blanco (1,65 g, 75%). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 5,00 (s, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,45-1,25 (m, 17H), 1,06 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

Una disolución de 5 α -hidroxiandrostando-3,6,17-triona (2,23 g) y pTSA.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 adición de disolución acuosa de Na₂HPO₄ al 5%

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

El 3,3:17,17-Bis(etilendioxi)-5 α -hidroxi-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-3,17-diona (II-at, preparación 20) se preparó con 85% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-5 α -hidroxiandrostan-6-ona por el procedimiento descrito antes para la preparación de la 6-(E)-hidroxiiminoandrostan-3,17-diona (II-at, preparación 20). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, ciclohexano/acetona/CH₂Cl₂ 70/15/15). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,45 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,96-3,69 (m, 8H), 2,96 (dd, 1H), 2,02-1,08 (m, 18H), 0,74 (s, 3H), 0,71 (s, 3H).

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

Preparación 39

5 α -Hidroxi-6-(E)-metoxiiminoandrostan-3,17-diona (II-bn)

El 3,3:17,17-Bis(etilendioxi)-5 α -hidroxi-6-(E)-metoxiiminoandrostan-3,17-diona (II-at, preparación 20) se preparó con 85% de rendimiento a partir de la 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-5 α -hidroxiandrostan-6-ona (preparación 38) por el procedimiento descrito antes para la preparación de la 6-(E)-hidroxiiminoandrostan-3,17-diona (II-at, preparación 20). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, ciclohexano/acetona/CH₂Cl₂ 70/15/15). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 4,31 (s, 1H), 4,05-3,76 (m, 8H), 3,75 (s, 3H), 3,00 (dd, 1H), 2,15-1,15 (m, 18H), 0,82 (s, 6H).

El compuesto del título II-bn se preparó con 80% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-5 α -hidroxi-6-(E)-metoxiiminoandrostan-3,17-diona (II-ac, preparación 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/acetona/CH₂Cl₂ 60/20/20). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 5,47 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,02 (dd, 1H), 2,79 (d, 1H), 2,45-1,13 (m, 17H), 0,95 (s, 3H), 0,77 (s, 3H).

Preparación 40

5 α -Hidroxi-6-metilenandrostan-3,17-diona (II-bo)

A una suspensión agitada de bromuro de metiltrifenilfosfonio (14,1 g) en THF seco (240 ml) enfriada a 0°C en atmósfera de 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 -hidroxiandrostan-6-ona (preparación 38, 4,00 g) en THF seco (77 ml) a temperatura ambiente a lo largo de 0,5 h. Después de 2 h a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó por 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%, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/CH₂Cl₂/acetona 80/10/10) para dar el 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-5 α -hidroxi-6-metilenandrostan-3,17-diona (2,40 g, 60%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 4,69 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,83 (m, 8H), 2,18-1,05 (m, 19H), 0,73 (s, 3H), 0,72 (s, 3H).

El compuesto del título II-bo se preparó con 78% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-5 α -hidroxi-6-metilenandrostan-3,17-diona (II-ac, preparación 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 4,93 (s, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,90-1,10 (m, 18H), 0,95 (s, 3H), 0,77 (s, 3H).

Preparación 41

Androstan-3,7,17-triona (II-bp)

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

5 A una disolución de 3 β -acetoxiandrostando-7,17-diona en MeOH (156 ml), se añadió NaOH 5 N (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 salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para dar la 3 β -hidroxiandrostando-7,17-diona (1,70 g, 95%). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 4,56 (d, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,66-0,87 (m, 20H), 1,02 (s, 3H), 0,76 (s, 3H).

10 A una disolución agitada de 3 β -hidroxiandrostando-7,17-diona (1,65 g), TPAP (0,100 g), NMNO (1,40 g) en atmósfera de N₂ en CH₂Cl₂ (90 ml), se añadieron tamices moleculares de tipo 4 Å en polvo (2,6 g). Después de 0,5 h, la mezcla se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂) para dar el compuesto del título II-bp (1,32 g, 81%). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 2,82-1,12 (m, 20H), 1,39 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

10 Preparación 42

7(E)-Hidroxiiminoandrostando-3,17-diona (II-bq)

15 La 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstando-7-ona se preparó con 82% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-5-androsten-7-ona por el procedimiento descrito antes para la preparación de la 3 β -acetoxiandrostando-7,17-diona (preparación 41) usando EtOAc en lugar de EtOH. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/EtOAc 6/4). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 3,96-3,75 (m, 8H), 2,54-1,10 (m, 20H), 1,13 (s, 3H), 0,83 (s, 3H).

20 El 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7(E)-hidroxiiminoandrostando se preparó con 95% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstando-7-ona por el procedimiento descrito antes para la preparación del 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6(E)-hidroxiiminoandrostando (preparación 20). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂ CH₂Cl₂/MeOH 9/1). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,17 (s, 1H), 3,88-3,70 (m, 8H), 2,89 (m, 1H), 2,23-0,71 (m, 19H), 0,90 (s, 3H), 0,77 (s, 3H).

25 El compuesto del título II-bq se preparó con 50% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7(E)-hidroxiiminoandrostando por el procedimiento descrito antes para la preparación de la 6 α -cianoandrostando-3,17-diona (II-ac, preparación 3). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/EtOAc 6/4). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,37 (s, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,58-0,67 (m, 19H), 1,12 (s, 3H), 0,82 (s, 3H).

Preparación 43

7(E)-Metoxiiminoandrostando-3,17-diona (II-br)

30 El 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7(E)-metoxiiminoandrostando se preparó con 90% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstando-7-ona por el procedimiento descrito antes para la preparación del 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6(E)-hidroxiiminoandrostando (preparación 20). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂ CH₂Cl₂/MeOH 9/1). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 3,88-3,70 (m, 8H), 3,69 (s, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,28-0,72 (m, 19H), 0,89 (s, 3H), 0,77 (s, 3H).

35 El compuesto del título II-br se preparó con 55% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7(E)-metoxiiminoandrostando por el procedimiento descrito antes para la preparación de la 6 α -cianoandrostando-3,17-diona (II-ac, preparación 3). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/EtOAc 6/4). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 3,72 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,63-0,93 (m, 19H), 1,12 (s, 3H), 0,82 (s, 3H).

40 Preparación 44

7(E)-Aliloxiiminoandrostando-3,17-diona (II-bs)

45 El 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7(E)-aliloxiiminoandrostando se preparó con 86% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstando-7-ona por el procedimiento descrito antes para la preparación del 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6(E)-hidroxiiminoandrostando (preparación 20). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/EtOAc 6/4). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 5,98 (m, 1H), 5,23 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 3,84 (m, 8H), 2,98 (m, 1H), 2,39-0,89 (m, 19H), 1,00 (s, 3H), 0,84 (s, 3H).

50 El compuesto del título II-bs se preparó con 76% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7(E)-aliloxiiminoandrostando por el procedimiento descrito antes para la preparación de la 6 α -cianoandrostando-3,17-diona (II-ac, preparación 3). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/EtOAc 8/2). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 5,99 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,14 (m, 1H), 4,51 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,75-1,04 (m, 19H), 1,26 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Preparación 45

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

5 A una disolución agitada de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstando-7-ona (preparación 42, 762 mg) en THF seco (21 ml) a -78 °C en atmósfera de N₂, se añadió selectrida de litio 1 M en THF (2,34 ml). Después de completar la adición, la mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Después de calentar a -50 °C se añadió con cuidado gota a gota H₂O (7,8 ml) seguido de NaOH 6 N (18,7 ml) y H₂O₂ 9,8 M (3,0 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió salmuera (20 ml). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/EtOAc 60/40) para dar el 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7 α -hidroxiandrostando (578 mg, 75%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 4,17 (d, 1H), 3,79 (m, 8H), 3,59 (m, 1H), 1,95-1,01 (m, 20H), 0,72 (s, 6H).

15 El compuesto del título (II-bt) se preparó con 89% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7 α -hidroxiandrostando por el procedimiento descrito antes para la preparación de la 6 α -cianoandrostando-3,17-diona (II-ac, preparación 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 4,34 (d, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,50-1,00 (m, 20H), 0,96 (s, 3H), 0,78 (s, 6H).

Preparación 46

7 α -Formamidoandrostando-3,17-diona (II-bu)

20 El 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7 α -aminoandrostando se preparó a partir del 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7(E)-hidroxiiminoandrostando (preparación 42, 1,61 g) por el procedimiento descrito antes para la preparación del 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -aminometilandrostando (preparación 36). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90/10/1) para dar una mezcla de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7 α -aminoandrostando y 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7 β -aminoandrostando (1,19 g, relación 35/65).

25 A una disolución agitada de una mezcla de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7 α -aminoandrostando y 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7 β -aminoandrostando (1,17 g, relación 35/65) y Et₃N (1,67 ml) en atmósfera de N₂ en CH₂Cl₂ (35 ml) a 0 °C, se añadió cloruro de 9-fluorenilmetoxicarbonilo (1,39 g). Después de agitar durante 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 hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂; n-hexano/EtOAc 70/30) para dar el éster de 9H-fluoren-9-ilmetilo del ácido [3,3:17,17-bis(etilendioxi)-androstando-7 α -il]carbámico (505 mg, 28%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,90-6,90 (m, 9H), 4,46-4,10 (m, 3H), 3,90-3,60 (m, 9H), 1,90-1,00 (m, 20H), 0,75 (s, 6H).

35 A una disolución agitada de éster de 9H-fluoren-9-ilmetilo del ácido [3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstando-7 α -il]carbámico (464 mg) en THF seco (29 ml) a 0 °C, se añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF (1,13 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h, la disolución se concentró hasta un pequeño volumen y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH al 26% 92/8/0,8) para dar el 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7 α -aminoandrostando (247 mg, 84%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 3,77 (m, 8H), 2,84 (m, 1H), 1,90-1,05 (m, 22H), 0,74 (s, 6H).

40 El 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7 α -formamidoandrostando se preparó con 92% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7 α -aminoandrostando por el procedimiento descrito antes para la preparación del 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -formamidoandrostando (II-bc, preparación 28). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,23 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 4,00-3,70 (m, 8H), 1,85-1,05 (m, 20H), 0,76 (s, 3H), 0,74 (s, 3H).

45 El compuesto del título II-bu se preparó con 97% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7 α -formamidoandrostando por el procedimiento descrito antes para la preparación de la 6 α -cianoandrostando-3,17-diona (II-ac, preparación 3). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/acetona 70/30). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,18 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 4,13 (m, 1H), 2,90-0,95 (m, 20H), 1,00 (s, 3H), 0,79 (s, 3H).

Preparación 47

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

50 El 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7-metilenandrostando se preparó con 85% de rendimiento a partir de la 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstando-7-ona (preparación 42) por el procedimiento descrito antes para la preparación del 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-metilenandrostando (preparación 8). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 4,67 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,86 (m, 8H), 2,12-0,75 (m, 20H), 0,97 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

El compuesto del título II-bv se preparó con 87% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-metilenandrostando por el procedimiento descrito antes para la preparación de la 6 α -cianoandrostando-3,17-diona (II-ac, preparación 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 4,78 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 2,53-0,88 (m, 20H), 1,23 (s, 3H), 0,91 (s, 3H).

Preparación 48

7 β -Metilandrostando-3,17-diona (II-bw)

Una mezcla de 3,3:17;17-bis(etilendioxi)-7-metilenandrostando (II-bw, preparación 47) (520 mg) y hexafluorofosfato de (1,5-ciclooctadieno)(piridina)(triciclohexilfosfina)iridio(1) (catalizador de Crabtree) (75 mg) en CH₂Cl₂ (52 ml) se agitó en atmósfera de H₂ a presión atmosférica durante 4 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/EtOAc 85/15) para dar el 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7 β -metilandrostando (287 mg, 55%). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 3,48 (m, 8H), 1,95-0,65 (m, 21H), 0,97 (d, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,81 (s, 3H).

El compuesto del título II-bw se preparó con 90% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7 β -metilandrostando por el procedimiento descrito antes para la preparación de la 6 α -cianoandrostando-3,17-diona (II-ac, preparación 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 2,50-0,82 (m, 21H), 1,07 (d, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

Preparación 49

7 α -Hidroxi metilandrostando-3,17-diona (II-bx) y 7 β -hidroximetilandrostando-3,17-diona (II-by)

El 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7 β -hidroximetilandrostando y 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7 α -hidroximetilandrostando se prepararon con 10% y 70% de rendimiento, respectivamente, a partir del 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7-metilenandrostando (preparación 48) por el procedimiento descrito antes para la preparación del 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 β -hidroximetilandrostando (preparación 9). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/EtOAc 60/40). 3,3:17,17-Bis(etilendioxi)-7 β -hidroximetilandrostando: RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 3,84 (m, 8H), 3,58 (m, 2H), 3,32 (t, 1H), 1,94-0,68 (m, 21H), 0,85 (s, 3H), 0,81 (s, 3H). 3,3:17,17-Bis(etilendioxi)-7 α -hidroximetilandrostando: RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 3,83 (m, 8H), 3,67 (m, 2H), 3,34 (t, 1H), 1,97-0,91 (m, 21H), 0,87 (s, 3H), 0,81 (s, 3H).

La 7 α -hidroximetilandrostando-3,17-diona (II-bx) se preparó con 85% de rendimiento a partir del 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7 α -hidroximetilandrostando por el procedimiento descrito antes para la preparación de la 6 α -cianoandrostando-3,17-diona (II-ac, preparación 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 4,30 (t, 1H), 3,48 (m, 2H), 2,46-0,95 (m, 21H), 1,00 (s, 3H), 0,78 (s, 3H)

La 7 β -hidroximetilandrostando-3,17-diona (II-by) se preparó con 85% de rendimiento a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7 β -hidroximetilandrostando por el procedimiento descrito antes para la preparación de la 6 α -cianoandrostando-3,17-diona (II-ac, preparación 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 3,66 (m, 2H), 3,64 (t, 1H), 2,51-0,80 (m, 21H), 1,07 (s, 3H), 0,89 (s, 3H)

Preparación 50

7-(Espirociclopropano)androstando-3,17-diona (II-bz)

El 7-(espirociclopropano)androstando-3,17-diona (II-bz) se preparó con 45% de rendimiento a partir del 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7-metilenandrostando (preparación 47) por el procedimiento descrito antes para la preparación del 6-(espirociclopropano)androstando-3,17-diona (II-bj, preparación 35). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/EtOAc/acetona 10/1/1). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 2,52-0,03 (m, 24H), 1,15 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

Preparación 51

6-(Z)-Hidroxiimino-7 α -hidroxiandrostando-3,17-diona (II-ca)

Una disolución de clorotrimetilsilano (3,7 ml) y LDA (15,6 ml, 1,5 M en THF) en THF seco (15 ml) a -78°C en atmósfera de 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 a la misma temperatura, se añadió TEA (7,3 ml) seguido, después de 30 min, de la adición de NaHCO₃ sólido y finalmente de extracción con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, ciclohexano/EtOAc 90/10) para dar el

3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-trimetilsililoxiandrosto-6-eno (1,35 g, 80%). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir 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-trimetilsililoxiandrosto-6-eno (940 mg) en CH₂Cl₂ (50 ml) a -15°C, se añadió NaHCO₃ sólido (683 mg) seguido de la adición de mCPBA (550 mg, 70%). Después de 1 h, se añadió TBAF (2,56 g) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla se inactivó con salmuera y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/EtOAc 60/40) para dar la 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7α-hidroxiandrosto-6-ona (660 mg, 80%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir 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).

10 El 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-(Z)-hidroxiiminoandrosto-7α-ol (628 mg, 92%) se obtuvo a partir de la 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7α-hidroxiandrosto-6-ona (660 mg) por el procedimiento descrito para la preparación del 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-(E)-hidroxiiminoandrosto (preparación 20). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se usó sin purificación en la siguiente etapa. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir 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-ca se preparó (500 mg, 60%) a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-(Z)-hidroxiimino-7α-hidroxiandrosto-6-ona (628 mg) por el procedimiento descrito antes para la preparación de la 6-(E)-hidroxiiminoandrosto-3,17-diona (II-h, preparación 18). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂ n-hexano/acetona/CH₂Cl₂ 40/30/30). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir 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 52

6α-Hidroximetilandrosto-3,7,17-triona (II-cb)

25 El 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7-trimetilsililoxiandrosto-6-eno (1,82 g, 84%) se preparó a partir de la 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androsto-7-ona (1,86 g) por el procedimiento descrito antes para la preparación del 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6-trimetilsililoxiandrosto-6-eno (preparación 51). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/EtOAc 92/8). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir 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 (3,8 g) en DCM (50 ml), se añadió trimetilaluminio (4 ml, 2 M en hexanos). Después de 1 h, la temperatura se llevó 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). Después de agitar durante la noche a -20°C, la reacción se inactivó por adición de disolución acuosa 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, 1 M en THF) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La disolución se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/EtOAc 30/70) para dar la 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6α-hidroximetilandrosto-7-ona (783 mg, 72%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir 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-cb (570 mg, 92%) se preparó a partir de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6α-hidroximetilandrosto-7-ona (780 mg) por el procedimiento descrito para la 6α-cianoandrosto-3,17-diona (II-ac, preparación 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se usó sin purificación en la siguiente etapa. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir 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 53

Dihidrocloruro de 3-N-Metilaminoetoxiamina (III-a)

50 A una suspensión de hidróxido de potasio (19,7 g) en DMSO (200 ml), con agitación enérgica, se añadió oxima de la benzofenona (20,2 g). Se añadió gota a gota una disolución de hidrocloreuro de N-metil-2-cloroetilamina (5,2 g) en DMSO (40 ml). Después de 2,5 h a temperatura ambiente, la reacción se vertió en hielo/agua (400 ml), se acidificó con HCl al 37% hasta pH 2,5 y se lavó con Et₂O. La capa acuosa se trató con KOH en polvo hasta pH 10 y se extrajo 3 veces con Et₂O; las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó hasta sequedad. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CHCl₃:MeOH:AcOH de 9:1:0,1 a 7:3:0,3) dio la O-(2-N-metilaminoetil)oxima de la benzofenona (4,65 g, 62%) en

forma de un aceite viscoso. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,51-7,25 (10H, m), 4,13 (2H, t), 2,72 (2H, t), 2,26 (3H, s), 1,60 (1H, bb).

5 La O-(2-N-metilaminoetil)oxima de la benzofenona (4,65 g) se suspendió en HCl 6 N (24 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La reacción se enfrió y se extrajo con Et₂O. La capa acuosa se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título III-a (1,78 g, 80%) en forma de un sólido blanco higroscópico. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,5 (5H, bb), 4,26 (2H, t), 3,22 (2H, t), 2,55 (3H, s).

Preparación 54

Dihidrocloruro de 3-N-metilaminopropoxiamina (III-b)

10 La O-(3-N-metilaminopropil)oxima de la benzofenona se preparó con 62% de rendimiento a partir de oxima de la benzofenona e hidrocloreuro de N-metil-3-cloropropilamina por el procedimiento descrito antes para la preparación de la O-(2-N-metilaminoetil)oxima de la benzofenona (Prep. 53). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 9,20 (2H, bb), 7,37 (10H, m), 4,14 (2H, t), 2,70 (2H, t), 2,36 (3H, s), 1,87 (2H, m), 1,83 (3H, s).

15 El compuesto del título III-b se preparó con 80% de rendimiento a partir de la O-(3-N-metilaminopropil)oxima de la benzofenona por el procedimiento descrito antes para la preparación del dihidrocloruro de la 2-N-metilaminoetoxiamina (III-a, preparación 53). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 11,08 (3H, bb), 9,10 (2H, bb), 4,10 (2H, t), 2,91 (2H, m), 2,50 (3H, s), 1,96 (2H, m).

Preparación 55

Dihidrocloruro de cis-4-aminociclohexiloxiamina (III-c)

20 A una disolución del hidrocloreuro de trans-4-aminociclohexanol (2,00 g) y trietilamina (3,90 ml) en MeOH (20 ml), enfriada a 0°C, se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (3,12 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 6 h, el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió con CH₂Cl₂, se lavó con agua y la fase orgánica se evaporó hasta sequedad. El trans-4-(*tert*-butoxicarbonil)aminociclohexanol bruto (2,51 g, 90%) se usó como tal en la siguiente etapa. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 6,64 (1H, d), 4,47 (1H, d), 3,28 (1H, m), 3,12 (1H, m), 1,73 (4H, m), 1,35 (9H, s), 1,13 (4H, m).

25 A una disolución de trans-4-(*tert*-butoxicarbonil)aminociclohexanol (2,50 g), trifenilfosfina (6,55 g) y N-hidroxiftalimida (1,63 g) en THF (130 ml) enfriada a 0°C, se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (5,4 ml). Después de agitar durante 6 h, el disolvente se evaporó y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, hexano:EtOAc 7:3) al cis-4-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)oxi]ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (2,00 g, 50%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,84 (4H, m), 6,88 (1H, d), 4,25 (1H, m), 3,31 (1H, m), 30 1,40-2,00 (8H, m), 1,36 (9H, s).

A una suspensión de cis-4-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)oxi]ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (2,00 g) en MeOH (23 ml), se añadió hidrazina (al 26% en agua, 1,1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la mezcla se filtró. El filtrado se evaporó hasta sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 9:1) para dar la cis-4-(*tert*-butoxicarbonil)aminociclohexiloxiamina (0,80 g, 63%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 6,73 (1H, d), 5,75 (2H, bb), 3,45 (1H, m), 3,21 (1H, m), 1,30-1,90 (8H, m), 1,36 (9H, s).

40 La cis-4-(*tert*-butoxicarbonil)aminociclohexiloxiamina (0,80 g) se disolvió en una disolución de HCl 5 M en EtOAc (20 ml). Después de 1 h, el disolvente se separó a presión reducida para dar el compuesto del título III-c (0,64 g, 99%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 11,03 (3H, bb), 8,08 (3H, bb), 4,26 (1H, m), 3,02 (1H, m), 1,50-2,10 (8H, m).

Preparación 56

Dihidrocloruro de cis-2-aminociclopentil-1-oxiamina (III-d)

45 Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 55 y partiendo de hidrocloreuro de trans-2-aminociclopentan-1-ol (3,00 g), se obtuvo el trans-2-(*tert*-butoxicarbonil)aminociclopentan-1-ol (9,20 g, 97%) y se usó en la siguiente etapa sin purificación. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 6,70 (1H, d), 4,59 (1H, d), 3,75 (1H, m), 3,47 (1H, m), 1,36 (9H, s), 1,20-1,90 (6H, m).

50 Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 55 y partiendo de trans-2-(*tert*-butoxicarbonil)aminociclopentan-1-ol (2,50 g), se obtuvo el cis-4-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)oxi]ciclopentilcarbamato de *tert*-butilo (3,50 g, 83%) después de cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂, después CH₂Cl₂:EtOAc de 99:1 a 98:2). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,85 (4H, m), 6,66 (1H, d), 4,63 (1H, m), 3,78 (1H, m), 1,31 (9H, s), 1,30-2,00 (6H, m).

Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 55 y partiendo de cis-4-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)oxi]ciclopentilcarbamato de *tert*-butilo (2,50 g), se obtuvo la cis-2-(*tert*-butoxicarbonil)amino-1-ciclopentiloxiamina

(1,36 g, 63%) después de cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂:EtOAc 95:5). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 6,49 (1H, d), 5,92 (2H, bb), 3,80 (1H, m), 3,69 (1H, m), 1,37 (9H, s), 1,30-1,80 (6H, m).

5 Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 55 y partiendo de cis-2-(terc-butoxicarbonil)amino-1-ciclopentiloxiamina (1,36 g), se obtuvo el compuesto del título III-d (1,10 g, 92%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 9,00-12,00 (6H, bb), 4,59 (1H, m), 3,63 (1H, m), 1,50-2,00 (6H, m).

Preparación 57

Dihidrocloreto de trans-2-aminociclopentiloxiamina (III-e)

10 A una disolución de trans-2-(terc-butoxicarbonil)aminociclopentan-1-ol (preparación 47, 3,00 g), trifenilfosfina (5,90 g) y ácido 4-nitrobenzoico (2,50 g) en THF (90 ml) se añadió, a 0°C, azodicarboxilato de diisopropilo (4,50 ml). Después de agitar durante 4 h, se evaporó el disolvente y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂:acetona 99:1) para dar el cis-2-(terc-butoxicarbonil)amino-1-(4-nitrobenzoiloxi)ciclopentano (3,70 g, 70%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,33 (2H, d), 8,23 (2H, d), 7,08 (1H, d), 5,25 (1H, m), 3,92 (1H, m), 1,40-2,10 (6H, m), 1,28 (9H, s).

15 A una disolución de cis-2-(terc-butoxicarbonil)amino-1-(4-nitrobenzoiloxi)ciclopentano (3,70 g) en una mezcla de metanol/agua 1:1 (20 ml) a temperatura ambiente, se añadió carbonato de potasio (2,37 g) y se agitó durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad para dar el cis-2-(terc-butoxicarbonil)aminociclopentan-1-ol (1,94 g, 91%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 6,09 (1H, d), 4,54 (1H, bb), 3,86 (1H, m), 3,53 (1H, m), 1,30-1,80 (6H, m), 1,37 (9H, s).

20 Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 55 y partiendo de cis-2-(terc-butoxicarbonil)aminociclopentan-1-ol (0,97 g), se obtuvo el trans-4-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)oxi]ciclopentilcarbamato de terc-butilo (1,30 g, 78%) después de cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂:acetona 99:1). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,84 (4H, m), 6,95 (1H, d), 4,59 (1H, m), 3,93 (1H, m), 1,30-2,10 (6H, m), 1,17 (9H, s).

25 Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 55 y partiendo de trans-4-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)oxi]ciclopentilcarbamato de terc-butilo (1,30 g), se obtuvo la trans-2-(terc-butoxicarbonil)amino-1-ciclopentiloxiamina (0,75 mg, 100%) después de cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂:metanol 99:1). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 6,86 (1H, d), 4,25 (1H, m), 3,73 (1H, m), 1,30-1,90 (6H, m), 1,77 (3H, s), 1,73 (3H, s), 1,36 (9H, s).

30 Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 55 y partiendo de trans-2-(terc-butoxicarbonil)amino-1-ciclopentiloxiamina (745 mg), se obtuvo el compuesto del título III-e (0,51 g, 90%), después de purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ 9:1:0,1). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 11,00 (3H, bb), 8,48 (3H, bb), 4,66 (1H, m), 3,60 (1H, m), 1,50-2,10 (6H, m).

Preparación 58

Hidrocloreto de 3β-(5-aminopentil)androstano-6,17-diona

35 Siguiendo el procedimiento descrito en la patente europea EP 0825197 A2 y partiendo de androstano-3,6,17-triona (3,90 g), se obtuvieron la 3β-formilandrostano-6,17-diona (2,40 g, 62%) y 3α-formilandrostano-6,17-diona (0,78 g, 20%) después de separación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂:EtOAc 9:1). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): isómero β: δ 9,57 (1H, d), 2,45-1,10 (21H, m), 0,78 (3H, s), 0,63 (3H, s); isómero α: δ 9,56 (1H, s ancho), 2,60-0,95 (21H, m), 0,76 (3H, s), 0,60 (3H, s).

40 Se lavó hidruro de potasio (al 20% en aceite mineral, 245 mg) con cuidado con Et₂O, en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron a -78°C THF anhidro (4 ml), 1,1,1,3,3,3-hexametilidisilazano (200 mg) y bromuro de (4-azidobutil)trifenilfosfonio (537 mg). Después de completar la disolución, se añadió 3β-formilandrostano-6,17-diona (350 mg) en THF (8 ml) y se dejó que la mezcla de reacción subiera de -78°C a temperatura ambiente a lo largo de 5 h. La mezcla se vertió en disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% y se extrajo EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se evaporaron hasta sequedad, y después de purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂; hexano:CH₂Cl₂:acetona 70:15:15) dieron la (Z) 3β-(5-azidopent-1-enil)androstano-6,17-diona (215 mg, 50%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 5,31 (2H, m), 3,34 (2H, t), 2,50-1,15 (25H, m), 0,87 (3H, s), 0,76 (3H, s).

50 Una suspensión de (Z) 3β-(5-azidopent-1-enil)androstano-6,17-diona (160 mg) y Pd/C al 5% (10 mg) en EtOH absoluto (10 ml) y ácido clorhídrico 1 N (0,4 ml), se agitó a temperatura ambiente a 1 atmósfera de hidrógeno durante 1 h. La mezcla se filtró sobre Celite y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo bruto se purificó lavando con EtOAc y Et₂O para dar 120 mg (75%) de hidrocloreto de 3β-(5-aminopentil)androstano-6,17-diona en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,68 (2H, bb), 2,73 (2H, m), 2,50-0,85 (29H, m), 0,77 (3H, s), 0,63 (3H, s).

Preparación 59

Hidrocloreto de (Z) 3β-(5-aminopent-1-enil)androstano-6,17-diona

A una disolución de (Z) 3β-(5-azidopent-1-enil)androstano-6,17-diona (preparación 58, 145 mg) en THF (7 ml), se añadieron trifenilfosfina (100 mg) y agua (11 µl) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El producto bruto obtenido después de evaporación se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂; CH₂Cl₂:MeOH 9:1 después CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ 7:3:0,3). El disolvente se evaporó a presión reducida para separar el amoníaco, y después se añadió ácido clorhídrico 1 N: se obtuvo un precipitado y se filtró para dar el hidrocloreto de (Z) 3β-(5-aminopent-1-enil)androstano-6,17-diona (115 mg, 85%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,78 (3H, bb), 5,25 (2H, m), 2,73 (2H, m), 2,55-1,05 (25H, m), 0,78 (3H, s), 0,67 (3H, s).

10 Preparación 60

Hidrocloreto de 3δβ-(4-aminobutil)androstano-6,17-diona

15 Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 58 y partiendo de bromuro de (3-azidopropil)trifenilfosfonio (520 mg), se obtuvo la (Z)-3β-(4-azidobut-1-enil)androstano-6,17-diona (292 mg, 72%), después de purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂; n-hexano:CH₂Cl₂:acetona 70:15:15). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 5,36 (2H, m), 3,33 (2H, t), 2,50-1,20 (23H, m), 0,87 (3H, s), 0,76 (3H, s).

Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 58 y partiendo de (Z) 3β-(4-azidobut-1-enil)androstano-6,17-diona (290 mg), se obtuvo el hidrocloreto de 3β-(4-aminobutil)androstano-6,17-diona (228 mg, 74%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,76 (3H, bb), 2,74 (2H, m), 2,50-0,85 (27H, m), 0,77 (3H, s), 0,63 (3H, s).

20 Preparación 61

Hidrocloreto de (Z) 3β-(4-aminobut-1-enil)androstano-6,17-diona

25 Se siguió el procedimiento descrito en la preparación 59, partiendo de (Z) 3β-(4-azidobut-1-enil)androstano-6,17-diona (preparación 60, 415 mg). Después de evaporar el disolvente, el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂; CH₂Cl₂:MeOH 9:1 después CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ 6:4:0,4). Se evaporó el disolvente para reducir el volumen y se añadió HCl 1 N. Se filtró el precipitado para dar el compuesto del título (300 mg, 71%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,80 (3H, bb), 5,38 (1H, m), 5,23 (1H, m), 2,75 (2H, m), 2,55-1,10 (23H, m), 0,78 (3H, s), 0,67 (3H, s).

Preparación 62

Hidrocloreto de 3α-(5-aminopentil)androstano-6,17-diona

30 A una disolución de bromuro de (4-azidobutil)trifenilfosfonio (750 mg) en THF (5 ml), se añadió bis(trimetilsilil)amido de litio (1 M en THF, 1,7 ml) a -5°C y la mezcla de reacción se agitó hasta disolución completa. Se añadió 3α-formilandrostano-6,17-diona (preparación 46, 490 mg) y la mezcla de reacción se dejó subir de -78°C a temperatura ambiente en 5 h. La mezcla se vertió en disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂; hexano:CH₂Cl₂:acetona 70:15:15) para dar la (Z)-3α-(5-azidopent-1-enil)androstano-6,17-diona (265 mg, 43%). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 5,79 (1H, m), 5,34 (1H, m), 3,35 (2H, t), 2,85 (1H, m), 2,60-1,20 (24H, m), 0,87 (3H, s), 0,79 (3H, s).

40 Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 58 y partiendo de (Z) 3α-(5-azidopent-1-enil)androstano-6,17-diona (60 mg), se obtuvo el compuesto del título (45 mg, 75%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,70 (3H, bb), 2,73 (2H, m), 2,50-1,10 (29H, m), 0,77 (3H, s), 0,67 (3H, s).

Preparación 63

(Z)-3α-(5-Aminopent-1-enil)androstano-6,17-diona

45 Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 59 y partiendo de (Z)-3α-(5-azidopent-1-enil)androstano-6,17-diona (preparación 62, 250 mg), se obtuvo el compuesto del título (220 mg, 86%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,87 (3H, bb), 5,74 (1H, m), 5,26 (1H, m), 2,74 (3H, m), 2,55-1,10 (24H, m), 0,78 (3H, s), 0,69 (3H, s).

Preparación 64

Hidrocloreto de 3α-(4-aminobutil)androstano-6,17-diona

50 Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 58 y partiendo de bromuro de (3-azidopropil)trifenilfosfonio (713 mg), se obtuvo la (Z)-3α-(4-azidobut-1-enil)androstano-6,17-diona (350 mg, 60%), después de purificación por

cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano:CH₂Cl₂:acetona 70:15:15), en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 5,88 (1H, m), 5,38 (1H, m), 3,35 (2H, t), 2,98 (1H, m), 2,60-1,20 (22H, m), 0,87 (3H, s), 0,79 (3H, s).

- 5 Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 58 y partiendo de (Z)-3α-(4-azidobut-1-enil)androstano-6,17-diona (35 mg), se obtuvo el hidrocloreto de 3α-(4-aminobutil)androstano-6,17-diona (32 mg, 89%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,79 (3H, bb), 2,74 (2H, m), 2,50-1,15 (27H, m), 0,77 (3H, s), 0,67 (3H, s).

Preparación 65

Hidrocloreto de (Z)-3α-(4-aminobut-1-enil)androstano-6,17-diona

- 10 Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 59 y partiendo de (Z)-3α-(4-azidobut-1-enil)androstano-6,17-diona (preparación 64, 60 mg), se obtuvo el compuesto del título (50 mg, 80%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,77 (3H, bb), 5,84 (1H, m), 5,28 (1H, m), 2,74 (3H, m), 2,55-1,10 (22H, m), 0,78 (3H, s), 0,70 (3H, s).

Preparación 66

- 15 Hidrocloreto de (Z)-3α-(6-aminohex-1-enil)androstano-6,17-diona

20 Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 58 y partiendo de bromuro de (3-azidopentil)trifenilfosfonio (600 mg), se obtuvo la (Z)-3α-(4-azidohex-1-enil)androstano-6,17-diona (240 mg, 40%), después de purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, hexano:CH₂Cl₂:acetona 70:15:15), en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 5,75 (1H, m), 5,34 (1H, m), 3,34 (2H, t), 2,92-1,21 (27H, m), 0,87 (3H, s), 0,79 (3H, s).

25 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 58 y partiendo de (Z)-3α-(6-azidohex-1-enil)androstano-6,17-diona (133 mg). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ 92:8:0,8). El eluato se concentró a un volumen pequeño, se acidificó con HCl 1 N y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se obtuvo el hidrocloreto de (Z)-3α-(6-aminohex-1-enil)androstano-6,17-diona (60 mg, 44%) en forma de un polvo blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,73 (3H, bb), 5,71 (1H, m), 5,26 (1H, m), 2,74 (3H, m), 2,56-1,12 (26H, m), 0,78 (3H, s), 0,69 (3H, s).

Preparación 67

Éster de 9H-fluoren-9-il-metilo del ácido 5-(5α-hidroxi-17-ceto-androstano-3α-il)pent-4-(Z)-en-1-il-carbámico

30 Siguiendo los procedimientos descritos para la preparación de la 5α-hidroxiandrostano-3,17-diona (II-ad, preparación 4), partiendo de 17,17-(etilendioxo)-5-androsten-3β-ol después de epoxidación con mCPBA, reducción con LAH, y oxidación con IBX, se obtuvo la 17,17-(etilendioxo)-5α-hidroxiandrostano-3-ona con 55% de rendimiento. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 4,29 (s, 1H), 3,78 (m, 4H), 2,69-1,10 (m, 21H), 1,07 (s, 3H), 0,76 (s, 3H).

35 Siguiendo el procedimiento descrito antes para la preparación del 3,3:17,17-bis(etilendioxo)-6-metilenandrostano (preparación 8) y partiendo de 17,17-(etilendioxo)-5α-hidroxiandrostano-3-ona, se obtuvo el 17,17-(etilendioxo)-3-metilenandrostano-5α-ol con 98% de rendimiento. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 4,62 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,78 (m, 4H), 3,42 (s, 1H), 2,36-1,03 (m, 21H), 0,93 (s, 3H), 0,75 (s, 3H).

40 Siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del 3,3:17,17-bis(etilendioxo)-6β-hidroximetilandrostano (preparación 9) y partiendo de 17,17-(etilendioxo)-3-metilenandrostano-5α-ol, se obtuvo el 17,17-(etilendioxo)-3α-hidroximetilandrostano-5α-ol con 98% de rendimiento. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 4,44 (t, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,76 (m, 4H), 3,58 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 1,91-0,97 (m, 22H), 0,87 (s, 3H), 0,74 (s, 3H).

45 Una disolución de 17,17-(etilendioxo)-3α-hidroximetilandrostano-5α-ol (1,04 g) y IBX (1,20 g) en DMSO (14,3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se inactivó a temperatura ambiente por adición de H₂O (250 ml). Después de agitar durante 15 min, la mezcla se filtró y la torta se lavó con H₂O (3 x 50 ml) y después acetona/MeOH 1/1. La fase acuosa se extrajo con Et₂O/EtOAc 70/30 (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/CH₂Cl₂/acetona 80/10/10) para dar el hemiacetal del 17,17-(etilendioxo)-5α-hidroxiandrostano-3α-carbaldehído (0,90 g, 88%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 5,87 (d, 1H), 4,96 (d, 1H), 3,77 (m, 4H), 1,98-1,01 (m, 22H), 0,84 (s, 3H), 0,73 (s, 3H).

50 Preparado siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de 6-metilenandrostano-3,17-diona (II-ah, preparación 8) y partiendo de hemiacetal del 17,17-(etilendioxo)-5α-hidroxiandrostano-3α-carbaldehído y bromuro de trifenil-3-cianopropilfosfonio. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/CH₂Cl₂/acetona 80/10/10) para dar 17,17-(etilendioxo)-3α-(4-cianobut-1-(Z)-enil)androstano-5α-ol y 17,17-(etilendioxo)-3α-(4-cianobut-1-(E)-enil)androstano-5α-ol (85/15 mixture) con 73% de rendimiento. RMN ¹H (300 MHz,

DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 6,21 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 3,78 (m, 4H), 3,47 (s, 1H), 2,73-1,00 (m, 26H), 0,88 (s, 3H), 0,74 (s, 3H).

5 A una disolución agitada de 17,17-(etilendioxi)-3α-(4-cianobutil-1-(Z)-enil)androstano-5α-ol y 17,17-(etilendioxi)-3α-(4-cianobutil-1-(E)-enil)androstano-5α-ol (mezcla 85/15, 1,00 g) en EtOH absoluto (100 ml) a reflujo, se añadió Na (5,56 g) en trozos pequeños a lo largo de 2,45 h. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h adicionales. Después de enfriar a 0°C, la mezcla se inactivó por adición cuidadosa de disolución acuosa de NaH₂PO₄ al 5%, seguido de HCl 1 N para llevar el pH a 8. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para dar el 17,17-(etilendioxi)-3α-(5-aminopent-1-(Z)-enil)androstano-5α-ol y 17,17-(etilendioxi)-3α-(5-aminopent-1-(E)-enil)androstano-5α-ol (mezcla 85/15, 0,93 g, 92%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 6,05 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 3,77 (m, 4H), 3,44 (s, 1H), 2,73-0,99 (m, 30H), 0,87 (s, 3H), 0,74 (s, 3H).

15 Preparado siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del éster de 9H-fluoren-9-ilmetilo del ácido [3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstano-7α-il]carbámico (preparación 46) y partiendo de 17,17-(etilendioxi)-3α-(5-aminopent-1-(Z)-enil)androstano-5α-ol y 17,17-(etilendioxi)-3α-(5-aminopent-1-(E)-enil)androstano-5α-ol (mezcla 85/15). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/EtOAc 80/20) para dar el éster de 9H-fluoren-9-ilmetilo del ácido 5-[17,17-(etilendioxi)-5α-hidroxiandrostano-3α-il]pent-4-(Z)-en-1-il-carbámico con 69% de rendimiento. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,92-7,22 (m, 9H), 6,05 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,22 (m, 3H), 3,76 (m, 4H), 3,42(s, 1H), 3,03-0,97 (m, 28H), 0,83 (s, 3H), 0,74 (s, 3H).

20 Preparado siguiendo el procedimiento descrito antes para la preparación de la 6α-cianoandrostano-3,17-diona (II-ac, preparación 3) y partiendo del éster de 9H-fluoren-9-ilmetilo del ácido 5-[17,17-(etilendioxi)-5α-hidroxiandrostano-3α-il]pent-4-(Z)-en-1-il-carbámico. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para dar el éster de 9H-fluoren-9-ilmetilo del ácido 5-(5α-hidroxi-17-ceto-androstano-3α-il)pent-4-(Z)-en-1-il-carbámico con 87% de rendimiento. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,00-7,20 (m, 9H), 6,05 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,23 (m, 3H), 3,48 (s, 1H), 3,02-1,00 (m, 28H), 0,86 (s, 3H), 0,75 (s, 3H).

Preparación 68

Fumarato de 3β-(2-aminoacetoxi)androstano-6,17-diona

30 A una suspensión agitada de 3β-terc-butildimetilsililoxiandrostano-6α,17β-diol (patente europea 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 inactivó a temperatura ambiente por 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 hasta sequedad para dar la 3β-terc-butil-dimetilsililoxi-androstano-6,17-diona (0,36 g, 75%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 3,54 (m, 1H), 2,47-1,08 (m, 20H), 0,84 (s, 9H), 0,77 (s, 3H), 0,66 (s, 1H), 0,01 (s, 6H).

35 A una suspensión agitada de 3β-terc-butildimetilsililoxiandrostano-6,17-diona (2,00 g) en EtOH (20 ml), se añadió HCl al 37% (40 µl). Después de 3 h, la disolución se inactivó con disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% hasta pH 7. Se evaporó el disolvente orgánico y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 350 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de NH₄Cl, salmuera, H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, ciclohexano/EtOAc 90/10) para dar la 3β-hidroxiandrostano-6,17-diona (1,25 g, 86%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 4,56 (d, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,45-1,15 (m, 20H), 0,77 (s, 3H), 0,65 (s, 3H).

40 A una disolución de 3β-hidroxiandrostano-6,17-diona (0,40 g) en THF (8 ml), se añadieron N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)glicina (0,43 g), N,N'-diclohexilcarbodiimida (0,32 g) y 4-dimetilaminopiridina (16 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de evaporar hasta sequedad, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂; EtOAc:n-hexano 6:4) para dar la 3β-[2-[N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)]aminoacetoxi]androstano-6,17-diona (0,73 mg, 95%). RMN ¹H (300 MHz, acetona, ppm a partir de TMS): δ 7,93-7,30 (8H, m), 6,86 (1H, t), 4,71 (1H, m), 4,40-4,20 (3H, m), 3,91 (2H, d), 2,55-1,25 (20H, m), 0,87 (3H, s), 0,78 (3H, s).

45 Una disolución de 3β-[2-[N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)]amino-acetoxi]androstano-6,17-diona (690 mg) en THF (5 ml), se añadió a una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF (2,3 ml), y se agitó durante 45 min. Se evaporó el disolvente y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ 9:1:0,1). Las fracciones recogidas se evaporaron y el residuo se disolvió en EtOAc y se trató con ácido fumárico para dar, después de filtración, el fumarato de 3β-(2-aminoacetoxi)androstano-6,17-diona (366 mg, 65%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO, ppm a partir de TMS): δ 8,00 (4H, bb), 6,40 (2H, s), 4,66 (1H, m), 3,49 (2H, s), 2,55-1,15 (20H, m), 0,78 (3H, s), 0,69 (3H, s).

Preparación 69

Fumarato de 3β-(3-aminopropioniloxi)androstano-6,17-diona

Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 68, y partiendo de N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)- β -alanina (0,45 g), se obtuvo la 3 β -{3-[N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)]-aminopropioniloxi}androstano-6,17-diona (0,77 mg, 98%). RMN ¹H (300 MHz, acetona, ppm a partir de TMS): δ 7,90-7,25 (8H, m), 6,56 (1H, t), 4,67 (1H, m), 4,38-4,16 (3H, m), 3,42 (2H, m), 2,55-1,00 (22H, m), 0,87 (3H, s), 0,80 (3H, s).

- 5 Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 68 y partiendo de 3 β -{3-[N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)]aminopropioniloxi}androstano-6,17-diona (770 mg), se obtuvo el compuesto del título (420 mg, 67%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO, ppm a partir de TMS): δ 8,00 (4H, bb), 6,42 (2H, s), 4,61 (1H, m), 2,95 (2H, t), 2,59 (2H, t), 2,55-1,15 (20H, m), 0,78 (3H, s), 0,69 (3H, s).

Preparación 70

- 10 Hidrocloruro de 3 β -(4-aminobutiriloxi)androstano-6,17-diona

Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 68 y partiendo de ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino)butírico (147 mg), se obtuvo la 3 β -[4-(N-terc-butoxicarbonil)aminobutiriloxi]androstano-6,17-diona (230 mg, 73%), después de purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂; CH₂Cl₂:MeOH 99:1). RMN ¹H (300 MHz, DMSO, ppm a partir de TMS): δ 6,82 (1H, t), 4,56 (1H, m), 2,90 (2H, m), 2,50-1,15 (24H, m), 1,35 (9H, s), 0,77 (3H, s), 0,68 (3H, s).

- 15 Una disolución de 3 β -[4-(N-terc-butoxicarbonil)aminobutiriloxi]-androstano-6,17-diona (230 mg) en THF (8 ml) se trató con una disolución de HCl 5 M en EtOAc (0,3 ml) y se agitó a 0°C durante 1,5 h. El sólido se separó por filtración para dar el compuesto del título (200 mg, 94%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO, ppm a partir de TMS): δ 7,93 (3H, bb), 4,89 (1H, m), 2,78 (2H, t), 2,50-1,15 (24H, m), 0,78 (3H, s), 0,69 (3H, s).

Preparación 71

- 20 Hidrocloruro de 3 β -(3R,S-aminobutiriloxi)androstano-6,17-diona

Una disolución de 3 β -hidroxiandrostano-6,17-diona (preparación 68, 60,15 mg), EDAC (75,7 mg), ácido 3R,S-(N-terc-butoxicarbonil)aminobutírico (50,7 mg), DMAP (1,2 mg) en THF (1,9 ml) y H₂O (100 μ l) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con THF, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, ciclohexano/EtOAc 10/90) para dar la 3 β -(3R,S-(N-terc-butoxicarbonil)aminobutiriloxi)androstano-6,17-diona (49 mg, 55%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 6,95 (d, 1H), 4,64 (m, 1H), 3,30-1,12 (m, 23H), 1,35 (s, 9H), 1,21 (d, 3H), 0,78 (s, 3H), 0,69 (s, 3H).

- 25 Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 70 y partiendo de 3 β -(3R,S-(N-terc-butoxicarbonil)aminobutiriloxi)androstano-6,17-diona, se obtuvo el compuesto del título con 55% de rendimiento. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,00 (bb, 3H) 4,63 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 2,78-1,12 (m, 22H), 1,21 (d, 3H), 0,78 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Preparación 72

Hidrocloruro de 3 β -(2R,S-metil-3-aminopropioniloxi)androstano-6,17-diona (I-cv)

- 35 Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 68, se preparó la 3 β -(2R,S-metil-3-(N-terc-butoxicarbonil)aminopropioniloxi)androstano-6,17-diona con 63% de rendimiento partiendo de 3 β -hidroxiandrostano-6,17-diona (preparación 68) y ácido 2R,S-metil-3-(N-terc-butoxicarbonil)aminopropionico. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 6,86 (t, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,15-1,05 (m, 23H), 1,35 (s, 9H), 1,15 (d, 3H), 0,78 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

- 40 Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 70 y partiendo de 3 β -(2R,S-metil-3-(N-terc-butoxicarbonil)aminopropioniloxi)androstano-6,17-diona se obtuvo el compuesto del título con 63% de rendimiento. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,98 (bb, 3H) 4,61 (m, 1H), 3,26-1,03 (m, 23H), 1,15 (d, 1,5H), 1,14 (d, 1,5H), 0,78 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Preparación 73

3 β -[N-(2-Aminoetil)carbamoiloxi]androstano-6,17-diona

- 45 A una disolución de 3 β -hidroxiandrostano-6,17-diona (preparación 68, 300 mg) en THF (8 ml) se añadió 1,1'-carbonyldiimidazol (340 mg) y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 4 h. Después de enfriar, se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad para dar la 3 β -(1-imidazolilcarbamoiloxi)androstano-6,17-diona (360 mg, 90%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm a partir de TMS): δ 8,24 (1H, s ancho), 7,45 (1H, s ancho), 7,12 (1H, s ancho), 4,94 (1H, m), 2,60-1,25 (23H, m), 0,90 (3H, s), 0,87 (3H, s).

- 50 Se añadió N-(terc-butoxicarbonil)etilendiamina (0,20 ml) a una disolución de 3 β -(1-imidazolilcarbamoiloxi)androstano-6,17-diona (200 mg) en CH₂Cl₂ (10 ml) y 2-propanol (1 ml). Después de calentar a reflujo durante 9 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó

hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 ; CH_2Cl_2 :EtOAc 1:1) para dar la 3β -[N-(2-terc-butoxicarbonilaminoetil)carbamoiloxi]androstano-6,17-diona (184 mg, 76%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm a partir de TMS): δ 5,02 (1H, bb), 4,84 (1H, bb), 4,56 (1H, m), 3,27 (4H, m), 2,50-1,20 (20H, m), 1,45 (9H, s), 0,87 (3H, s), 0,80 (3H, s).

- 5 Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 70 y partiendo de 3β -[N-(2-terc-butoxicarbonilaminoetil)carbamoiloxi]androstano-6,17-diona (260 mg), se obtuvo la 3β -[N-(2-aminoetil)carbamoiloxi]androstano-6,17-diona (158 mg, 70%), en forma de un sólido amarillo. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6 , ppm a partir de TMS): δ 7,57 (3H, bb), 7,20 (1H, t), 4,42 (1H, m), 3,17 (2H, m), 2,78 (2H, t), 2,50-1,15 (20H, m), 0,78 (3H, s), 0,68 (3H, s).

10 Preparación 74

Hidrocloreto de 3β -(4-aminobutiramido)androstano-6,17-diona

- 15 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4 y partiendo de 6α -hidroxiandrostano-3,17-diona (5,00 g) e hidrocloreto de hidroxilamina (5,80 g), se obtuvo la (E,Z)-3-hidroxiimino- 6α -hidroxiandrostano-17-ona (3,93 g, 75%) después de filtrar del THF. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6 , ppm a partir de TMS): δ 10,10 (0,5H, s), 10,07 (0,5H, s), 4,47 (0,5H, d), 4,44 (0,5H, d), 3,47 (0,5H, m), 3,24 (1H, m), 3,03 (0,5H, m), 2,60-0,60 (19H, m), 0,85 (3H, s), 0,77 (3H, s).

- 20 Una disolución de (E,Z)-3-hidroxiimino- 6α -hidroxiandrostano-17-ona (3,10 g) en CHCl_3 (23 ml) y MeOH (355 ml) se hidrogenó en un agitador Parr sobre PtO_2 hidrato (2,3 g) a 3,5 atm a temperatura ambiente. Después de 24 h, la mezcla se filtró y la torta se lavó con CHCl_3 y agua. Se separó la capa orgánica, se secó y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 ; CH_2Cl_2 :MeOH: NH_3 8:2:0,2). Se recogieron dos grupos de fracciones y se evaporaron hasta sequedad. Después de disolución en MeOH del residuo (1,00 g) del primer grupo, adición de la cantidad teórica de ácido fumárico y evaporación hasta sequedad, se obtuvo el fumarato de 3α -aminoandrostano- 6α ,17 β -diol (1,39 g, 34% de rendimiento). Repitiendo el mismo procedimiento al residuo (1,5 g) de la segunda fracción, se obtuvo el fumarato de 3β -aminoandrostano- 6α ,17 β -diol (2,05 g, 50%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6 , ppm a partir de TMS): isómero 3α : δ 7,97 (4H, bb), 6,40 (2H, s), 4,45 (2H, bb), 3,50-3,10 (3H, m), 2,05-0,55 (20H, m), 0,72 (3H, s), 0,60 (3H, s); isómero 3β : δ 7,88 (4H, m), 6,40 (2H, s), 4,43 (2H, bb), 3,50-2,75 (3H, m), 2,20-0,55 (20H, m), 0,73 (3H, s), 0,40 (3H, s).

- 30 Se añadió IBX (2,00 g) a una disolución de fumarato de 3β -aminoandrostano- 6α ,17 β -diol (1,50 g) en dimetilsulfóxido (10 ml) y ácido trifluoroacético (0,54 ml). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 ; CHCl_3 :MeOH: NH_3 9:1:0,1): las fracciones se evaporaron y se trataron con HCl 5 M en EtOAc para dar el hidrocloreto de 3β -aminoandrostano-6,17-diona (780 mg, 65%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6 , ppm a partir de TMS): δ 8,04 (3H, bb), 2,94 (1H, m), 2,50-1,15 (20H, m), 0,78 (3H, s), 0,66 (3H, s).

- 35 Una disolución de hidrocloreto de 3β -aminoandrostano-6,17-diona (150 mg) en CH_2Cl_2 se trató con KOH en polvo (25 mg) y se agitó durante 15 min. Se añadieron ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino)butírico (98 mg), EDAC (168 mg) y 4-dimetilaminopiridina (8 mg) a 0°C. La temperatura de la reacción se subió a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. La mezcla se lavó con agua (2 x 10 ml) y NaHCO_3 al 5% (10 ml). La capa orgánica se secó y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 ; CH_2Cl_2 :MeOH: NH_3 9:1:0,1) para dar la 3β -[4-(terc-butoxicarbonilamino)butiramido]androstano-6,17-diona (161 mg, 75%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6 , ppm a partir de TMS): δ 7,68 (1H, d), 6,77 (1H, t), 3,46 (1H, m), 2,87 (2H, m), 2,45-1,10 (24H, m), 1,36 (9H, s), 0,78 (3H, s), 0,66 (3H, s).

- 45 Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 70 y partiendo de 3β -[4-(terc-butoxicarbonilamino)butiramido]androstano-6,17-diona (110 mg), se obtuvo el hidrocloreto de 3β -(4-aminobutiramido)androstano-6,17-diona (62 mg, 65%), en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6 , ppm a partir de TMS): δ 7,85 (1H, d), 7,76 (3H, bb), 3,45 (1H, m), 2,76 (2H, m), 2,45-1,15 (24H, m), 0,78 (3H, s), 0,66 (3H, s).

Preparación 75

Hidrocloreto de 3β -(3-aminopropionamido)androstano-6,17-diona

- 50 Usando las mismas condiciones de reacción descritas en la preparación 74 y partiendo de hidrocloreto de 3β -aminoandrostano-6,17-diona (180 mg) y N-(terc-butoxicarbonil)- β -alanina (preparación 61, 110 mg), se obtuvo la 3β -[3-(terc-butoxicarbonilamino)-N-propionamido]androstano-6,17-diona (138 mg, 55%), después de purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 ; CH_2Cl_2 :MeOH 95:5). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6 , ppm a partir de TMS): δ 7,74 (1H, d), 6,72 (1H, t), 3,46 (1H, m), 3,08 (2H, m), 2,45-1,10 (22H, m), 1,36 (9H, s), 0,78 (3H, s), 0,66 (3H, s).

- 55 Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 70 y partiendo de 3β -[3-(terc-butoxicarbonilamino)propionamido]androstano-6,17-diona (120 mg), se obtuvo el hidrocloreto de 3β -(3-

aminopropionamido)androstano-6,17-diona (67 mg, 65%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,01 (1H, d), 7,76 (3H, bb), 3,48 (1H, m), 2,96 (2H, m), 2,45-1,15 (22H, m), 0,78 (3H, s), 0,67 (3H, s).

Preparación 76

5 3β-[3-(N-terc-Butoxicarbonil-N-metil)aminopropoxi]-6-hidroxiiminoandrostano-17-(2-espiro-1,3-dioxolano)

A una disolución de 3β-hidroxiandrost-5-en-17-ona (10,00 g) en piridina (66 ml), se añadieron cloruro de tolueno-4-sulfonilo (13,20 g) y DMAP (10 mg) a 0°C con agitación. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 h. Después de diluir con EtOAc (300 ml) la mezcla se vertió en agua helada. Se separó la capa orgánica, se lavó con H₂SO₄ 1 N, agua y salmuera, se secó y se evaporó hasta sequedad para dar la 3β-(p-toluensulfonilo)androst-5-en-17-ona (14,70 g, 96%), en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,81 (2H, m), 7,48 (2H, m), 5,35 (1H, m), 4,26 (1H, m), 2,46 (3H, s), 2,54-0,93 (19H, m), 1,05 (3H, s), 0,85 (3H, s).

Se añadió 3β-(p-toluensulfonilo)androst-5-en-17-ona (12,00 g) a una suspensión de propano-1,3-diol (61 ml) y PTSA (610 mg) a 95°C. Después de agitar durante 40 min, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió en agua (800 ml), llevando el pH a 7 con NaHCO₃ al 5%. Después de 3 h, el sólido se filtró y se disolvió en CH₂Cl₂. La disolución se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad a presión reducida para dar la 3β-(3-hidroxi)propoxi)androst-5-en-17-ona (9,10 g, 97%), usada sin más purificación. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 5,35 (1H, m), 4,34 (1H, t), 3,43 (4H, m), 3,06 (1H, m), 2,45-0,85 (21H, m), 0,96 (3H, s), 0,79 (3H, s).

Se añadieron etilenglicol (15,0 ml) y PTSA (470 mg) a una disolución de 3β-(3-hidroxi)propoxi)androst-5-en-17-ona (9,10 g) en tolueno (370 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (200 ml), se añadió NaHCO₃ al 5% para llevar el pH a 7. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂; n-hexano:EtOAc 55:45) para dar el 3β-(3-hidroxi)propoxi)androst-5-en-17-(2-espiro-1,3-dioxolano) (10,2 g, 100%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 5,31 (1H, m), 4,34 (1H, t), 3,78 (4H, m), 3,43 (4H, m), 3,05 (1H, m), 2,35-0,80 (21H, m), 0,93 (3H, s), 0,77 (3H, s).

A una disolución de 3β-(3-hidroxi)propoxi)androst-5-en-17-(2-espiro-1,3-dioxolano) (2,00 g) y trietilamina (0,82 ml) en CH₂Cl₂ (30 ml), enfiada a 0°C, se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,41 ml). Después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua helada y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ al 5%, agua, salmuera, se secó y se evaporó para dar un aceite que solidificó al reposar durante la noche en el refrigerador. El sólido obtenido se cristalizó en Et₂O para dar el 3β-(3-metanosulfonilo)propoxi)androst-5-en-17-(2-espiro-1,3-dioxolano)androst-5-eno (2,33 g, 97%), en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 5,31 (1H, m), 4,22 (2H, t), 3,78 (4H, m), 3,48 (2H, t), 3,15 (3H, s), 3,09 (1H, m), 2,36-0,81 (21H, m), 0,94 (3H, s), 0,77 (3H, s).

El 3β-(3-metanosulfonilo)propoxi)androst-5-en-17-(2-espiro-1,3-dioxolano)androst-5-eno (1,90 g) se disolvió en una disolución de metilamina 2,23 M en MeOH (53 ml) y la disolución se calentó a 120°C en una bomba de acero durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió CHCl₃ y la mezcla se lavó con NaHCO₃ al 5%, agua, salmuera. La capa orgánica se secó y se evaporó hasta sequedad para dar el 3β-(3-N-metilaminopropoxi)androst-5-en-17-(2-espiro-1,3-dioxolano)androst-5-eno (1,60 g, 100%) en forma de un residuo verde claro y se usó sin purificación en la siguiente etapa. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 5,30 (1H, m), 3,78 (4H, m), 3,41 (2H, t), 3,05 (1H, m), 2,46 (2H, t), 2,23 (3H, s), 2,33-0,80 (22H, m), 0,93 (3H, s), 0,77 (3H, s).

Seguendo el procedimiento de protección con N-Boc descrito en la preparación 55 y partiendo de 3β-(3-N-metilaminopropoxi)androst-5-en-17-(2-espiro-1,3-dioxolano)androst-5-eno (1,60 g), se obtuvo el 3β-(3-N-terc-butoxicarbonil-N-metilaminopropoxi)androst-5-en-17-(2-espiro-1,3-dioxolano)androst-5-eno (1,60 g, 80%), después de purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano:EtOAc 85:15). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 5,30 (1H, m), 3,78 (4H, m), 3,37 (2H, t), 3,18 (2H, t), 3,06 (1H, m), 2,74 (3H, s), 2,36-0,80 (21H, m), 1,37 (9H, s), 0,93 (3H, s), 0,77 (3H, s).

Seguendo el procedimiento de hidroboreación descrito en la preparación 9 y partiendo de 3β-(3-N-terc-butoxicarbonil-N-metilaminopropoxi)androst-5-en-17-(2-espiro-1,3-dioxolano)androst-5-eno (1,50 g), se obtuvo el 3β-[3-(N-terc-butoxicarbonil-N-metil)aminopropoxi]-17-(2-espiro-1,3-dioxolano)androstano-6β-ol (1,20 g, 76%) después de purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, hexano:EtOAc 1:1). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 4,30 (1H, d), 3,77 (4H, m), 3,45-3,00 (6H, m), 2,74 (3H, s), 2,27-0,50 (22H, m), 1,37 (9H, s), 0,74 (3H, s), 0,71 (3H, s).

Seguendo el procedimiento de oxidación con IBX descrito en la preparación 11 y partiendo de 3β-[3-(N-terc-butoxicarbonil-N-metil)aminopropoxi]-17-(2-espiro-1,3-dioxolano)androstano-6α-ol (180 mg), se obtuvo la 3β-[3-(N-terc-butoxicarbonil-N-metil)aminopropoxi]-17-(2-espiro-1,3-dioxolano)androstano-6-ona (160 mg, 90%), después de purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂; hexano:EtOAc 6:4). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 3,78 (4H, m), 3,42-3,05 (5H, m), 2,74 (3H, s), 2,33-1,07 (22H, m), 1,37 (9H, s), 0,75 (3H, s), 0,62 (3H, s).

5 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4 y partiendo de 3β-[3-(N-terc-butoxicarbonil-N-metil)aminopropoxi]-17-(2-espiro-1,3-dioxolano)androstan-6-ona (120 mg), se obtuvo el 3β-[3-(N-terc-butoxicarbonil-N-metil)aminopropoxi]-6-hidroxiimino-androstan-17-(2-espiro-1,3-dioxolano) (110 mg, 90%) y se usó como estaba en la siguiente etapa. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,34 (1H, s), 3,78 (4H, m), 3,40-3,07 (6H, m), 2,74 (3H, s), 1,96-0,83 (21H, m), 1,37 (9H, s), 0,74 (3H, s), 0,62 (3H, s).

Preparación 77

3β-[3-(N-terc-Butoxicarbonil-N-metil)aminopropoxi]-6α-hidroximetilandrostan-17-(2-espiro-1,3-dioxolano)

10 Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 8 para la reacción de Wittig, y partiendo de 3β-[3-(N-terc-butoxicarbonil-N-metil)aminopropoxi]-17-(2-espiro-1,3-dioxolano)androstan-6-ona (preparación 66, 500 mg), se obtuvo el 3β-[3-(N-terc-butoxicarbonil-N-metil)amino-propoxi]-6-metilen-androstan-17-(2-espiro-1,3-dioxolano) (470 mg, 94%), después de purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂; n-hexano:EtOAc 75:25). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 4,69 (1H, m), 4,40 (1H, m), 3,78 (4H, m), 3,42-3,10 (5H, m), 2,74 (3H, s), 2,27-0,77 (22H, m), 0,73 (3H, s), 0,60 (3H, s).

15 Siguiendo el procedimiento de hidrobioración descrito en la preparación 9 y partiendo de 3β-[3-(N-terc-butoxicarbonil-N-metil)aminopropoxi]-6-metilene-androstan-17-(2-espiro-1,3-dioxolano) (450 mg), se obtuvo el 3β-[3-(N-terc-butoxicarbonil-N-metil)aminopropoxi]-6β-hidroximetilandrostan-17-(2-espiro-1,3-dioxolano) (281 mg, 60%), después de purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂; n-hexano:EtOAc 1:1). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 4,24 (1H, t), 3,78 (4H, m), 3,45-1,05 (7H, m), 2,74 (3H, s), 1,90-0,50 (23H, m), 1,37 (9H, s), 0,77 (3H, s), 0,68 (3H, s).

20 Siguiendo el procedimiento de oxidación con IBX descrito en la preparación 11 y partiendo de 3β-[3-(N-terc-butoxicarbonil-N-metil)aminopropoxi]-6β-hidroximetilandrostan-17-(2-espiro-1,3-dioxolano) (280 mg), se obtuvo el 3β-[3-(N-terc-butoxicarbonil-N-metil)aminopropoxi]-6β-formilandrostan-17-(2-espiro-1,3-dioxolano) (274 mg, 100%), en forma de un sólido vítreo. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 9,83 (1H, s ancho), 3,78 (4H, m), 3,45-3,10 (5H, m), 2,75 (3H, s), 2,40-0,60 (23H, m), 1,37 (9H, s), 0,73 (3H, s), 0,63 (3H, s).

25 Siguiendo el procedimiento de epimerización descrito en la preparación 11 y partiendo de 3β-[3-(N-terc-butoxicarbonil-N-metil)aminopropoxi]-6β-formilandrostan-17-(2-espiro-1,3-dioxolano) (220 mg), se obtuvo el 3β-[3-(N-terc-butoxicarbonil-N-metil)aminopropoxi]-6α-formilandrostan-17-(2-espiro-1,3-dioxolano) (186 mg, 85%), en forma de un aceite. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 9,41 (1H, d), 3,78 (4H, m), 3,40-3,05 (5H, m), 2,73 (3H, s), 2,21-0,61 (23H, m), 1,37 (9H, s), 0,77 (3H, s), 0,75 (3H, s).

30 Siguiendo el procedimiento de reducción con NaBH₄ descrito en la preparación 14 y partiendo de 3β-[3-(N-terc-butoxicarbonil-N-metil)aminopropoxi]-6α-formil-androstan-17-(2-espiro-1,3-dioxolano) (180 mg), se obtuvo el 3β-[3-(N-terc-butoxicarbonil-N-metil)aminopropoxi]-6β-hidroximetilandrostan-17-(2-espiro-1,3-dioxolano) (110 mg, 65%), después de purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂; n-hexano:EtOAc 55:45), en forma de un sólido vítreo. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 4,20 (1H, t), 3,78 (4H, m), 3,41-3,00 (7H, m), 2,74 (3H, s), 1,97-0,48 (23H, m), 1,37 (9H, s), 0,75 (3H, s), 0,74 (3H, s).

Preparación 78

3α-(2-Trifluoroacetamidoetil)io)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona

40 A una disolución de trifetilfosfina (2,38 g) en THF (140 ml) enfriada a 0°C, se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1,79 ml). Después de agitar durante 30 min, se añadieron ácido tioacético (0,65 ml) y androstan-3β,6α,17β-triol (2,00 g). Después de 2 h a 0°C y durante una noche a temperatura ambiente se añadió EtOAc. La mezcla se lavó con agua y la capa orgánica se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, ciclohexano:EtOAc 55:45) para dar el 3α-acetiltioandrostan-6α,17β-diol (1,60 g, 66%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir 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 A una suspensión agitada de 3α-acetiltioandrostan-6α,17β-diol (1,40 g) en CH₂Cl₂ (50 ml), se añadieron NMNO (1,37 g), TPAP (68 mg) y tamices moleculares de 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 de 4Å (1 g) y la reacción se agitó durante 1,5 h adicionales. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, ciclohexano:EtOAc 7:3) para dar la 3α-acetiltioandrostan-6,17-diona (1,07 g, 76%). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 3,99 (1H, bb), 2,55-1,20 (23H, m), 0,86 (3H, s), 0,79 (3H, s).

55 A una suspensión de 3α-acetiltioandrostan-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 min a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó con HCl 1 N. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad para dar la 3α-mercaptoandrostan-6,17-diona (943 mg, 100%), usada sin más purificación. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir 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).

- 5 A una disolución agitada de 3 α -mercaptoandrostando-6,17-diona (253 mg) en DMF seca (3 ml), se añadió NaH al 60% en aceite (32 mg) a 0°C. Después de 5 min, se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 2-N-metiltrifluoroacetamidoetilo (216 mg) en DMF (1 ml) en 30 min a temperatura ambiente. Después de 2 h, se añadió una disolución de NaH₂PO₄ al 5%. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, ciclohexano/EtOAc 65/35) para dar la 3 α -(2-N-metiltrifluoroacetamidoetil)androstando-6,17-diona (265 mg, 68%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 9,25 (1H, t), 3,29 (3H, m), 2,67 (1H, m), 2,60 (2H, t), 2,50-1,10 (20H, m), 0,77 (3H, s), 0,68 (3H, s).
- 10 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 y partiendo de 3 α -(2-N-metiltrifluoroacetamidoetil)androstando-6,17-diona (220 mg), se obtuvo la 3 α -(3-N-metiltrifluoroacetamidoetil)-6(E)-hidroxiiminoandrostando-17-ona (186 mg, 85%) después de cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂/acetona/n-hexano 2/2/6), en forma de un aceite. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,30 (1H, s), 9,40 (1H, t), 3,23 (4H, m), 2,55-0,90 (21H, m), 0,76 (3H, s), 0,67 (3H, s).
- Preparación 79
- 15 3 α -(3-Trifluoroacetamidopropil)-6-(E)-hidroxiiminoandrostando-17-ona
- Siguiendo las mismas condiciones de reacción descritas en la preparación 78 y partiendo de 3 α -mercaptoandrostando-6,17-diona (preparación 65, 865 mg) y bromuro de 3-N-trifluoroacetamidopropilo (695 mg), se obtuvo la 3 α -(3-trifluoroacetamidopropil)-androstando-6,17-diona (1,18 g, 93%), sin ninguna purificación, en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 9,42 (1H, t), 3,23 (3H, m), 2,70-1,17 (24H, m), 0,77 (3H, s), 0,68 (3H, s).
- 20 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 y partiendo de 3 α -(3-trifluoroacetamidopropil)androstando-6,17-diona (394 mg) e hidrocloreto de hidroxilamina (64 mg), se obtuvo la 3 α -(3-trifluoroacetamidopropil)-6-(E)-hidroxiiminoandrostando-17-ona (203 mg, 50 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,39 (1H, s), 9,42 (1H, t), 3,23 (4H, m), 2,55-0,90 (23H, m), 0,76 (3H, s), 0,67 (3H, s).
- 25 Preparación 80
- 3 α -(4-Trifluoroacetamidobutil)-6-(E)-hidroxiiminoandrostando-17-ona
- Usando las mismas condiciones de reacción descritas en la preparación 78 y partiendo de 3 α -mercaptoandrostando-6,17-diona y bromuro de 4-N-trifluoroacetamidobutilo, se obtuvo la 3 α -(4-trifluoroacetamidobutil)androstando-6,17-diona (0,68 g, 85%), sin ninguna purificación, en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 9,40 (1H, t), 3,20 (3H, m), 2,75-1,10 (26H, m), 0,77 (3H, s), 0,68 (3H, s).
- 30 Siguiendo las condiciones de reacción descritas en el ejemplo 1 y partiendo de 3 α -(4-trifluoroacetamidobutil)androstando-6,17-diona e hidrocloreto de hidroxilamina, se obtuvo la 3 α -(4-trifluoroacetamidobutil)-6-(E)-hidroxiiminoandrostando-17-ona (238 mg, 40%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,35 (1H, s), 9,40 (1H, t), 3,20 (4H, m), 2,55-0,90 (25H, m), 0,76 (3H, s), 0,67 (3H, s).
- 35 Preparación 81
- Fumarato de 3 α -(3-N-metilaminopropil)androstando-6,17-diona
- Usando las mismas condiciones de reacción descritas en la preparación 78 y partiendo de 3 α -mercaptoandrostando-6,17-diona (preparación 65, 253 mg) y cloruro de 3-(N-metil)trifluoroacetamidopropilo (216 mg), se obtuvo la 3 α -(3-N-metiltrifluoroacetamido-propil)androstando-6,17-diona (265 g, 68%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 3,43 (2H, m), 3,24 (1H, m), 3,07 (1,8H, q), 2,93 (1,2H, s ancho), 2,70-1,15 (24H, m), 0,77 (3H, s), 0,68 (3H, s).
- 40 Siguiendo las mismas condiciones de reacción descritas en el ejemplo 1 y partiendo de 3 α -(3-N-metiltrifluoroacetamidopropil)androstando-6,17-diona (265 mg) e hidrocloreto de hidroxilamina (41 mg), se obtuvo la 3 α -(3-trifluoroacetamidopropil)-6-(E)-hidroxiiminoandrostando-17-ona (116 mg, 43 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,39 (1H, s), 3,44 (2H, m), 3,26 (2H, m), 3,07 (1,8H, q), 2,94 (1,2H, s ancho), 2,56-0,93 (23H, m), 0,77 (3H, s), 0,68 (3H, s).
- 45 Preparación 82
- 3 α -(3-Trifluoroacetamidopropil)-6-metilenandrostando-17-ona
- 50 A una disolución agitada de 3 α -acetil)androstando-6,17-diona (preparación 78, 600 mg) en THF (8 ml) enfriada a -50°C, se añadió una disolución de iluro preparado a partir de bromuro de metiltriphenilfosfonio (1,47 g) en THF seco (8 ml) a -50°C y añadiendo terc-butóxido de potasio (484 mg). Después de 2 h, la temperatura se elevó a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó por adición de disolución acuosa de NaH₂PO₄ al 5% se extrajo con EtOAc (2 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución acuosa de NaH₂PO₄ al 5%, salmuera, se secaron

sobre Na₂SO₄, y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (n-hexano/EtOAc 9/1) para dar la 3 α -acetiltio-6-metilenandrostan-17-ona (210 mg, 35 % de rendimiento) y 3 α -mercapto-6-metilenandrostan-17-ona (208 mg, 35% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): 3 α -acetiltio-6-metilenandrostan-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-metilenandrostan-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).

A una disolución de 3 α -acetiltio-6-metilenandrostan-17-ona (210 mg) en MeOH (3 ml), se añadió NaOH 1 N (0,6 ml). Después de 1 h a temperatura ambiente, se añadió disolución acuosa de NaH₂PO₄ al 5% y la mezcla se extrajo con Et₂O (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad para dar la 3 α -mercapto-6-metilenandrostan-17-ona (185 mg, 100%).

Usando las mismas condiciones de reacción descritas en la preparación 78 y partiendo de 3 α -mercapto-6-metilenandrostan-17-ona (100 mg) y bromuro de N-trifluoroacetamidopropilo (147 mg), se obtuvo la 3 α -(3-trifluoroacetamidopropiltio)-6-metilenandrostan-17-ona (104 mg, 70%) en forma de un sólido blanco, después de purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/EtOAc 75/25). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 9,43 (1H, bb), 4,72 (1H, m), 4,41 (1H, m), 3,24 (3H, m), 2,50-0,86 (24H, m), 0,75 (3H, s), 0,65 (3H, s).

Preparación 83

3 α -(3-N-Metiltrifluoroacetamidopropiltio)-6-metilenandrostan-17-ona

Usando las mismas condiciones de reacción descritas en la preparación 78 y partiendo de 3 α -mercapto-6-metilenandrostan-17-ona (preparación 69, 140 mg) y bromuro de N-metiltrifluoroacetamidopropilo (178 mg), se obtuvo la 3 α -(3-N-metiltrifluoroacetamidopropiltio)-6-metilenandrostan-17-ona (105 mg, 60%) en forma de un sólido blanco, después de purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/EtOAc 75/25). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 4,73 (1H, m), 4,41 (1H, m), 3,44 (2H, m), 3,25 (1H, m), 3,07 (2,0H, ancho), 2,94 (1,0H, ancho), 2,50-0,89 (24H, m), 0,75 (3H, s), 0,65 (3H, s).

Preparación 84

3 α -[(S)-3-Trifluoroacetamidopropilsulfinil]-6-metilenandrostan-17-ona

A una disolución de 3 α -(3-trifluoroacetamidopropiltio)-6-metilenandrostan-17-ona (preparación 82, 286 mg) en CH₃CN seco (14 ml), se añadieron NMO (213 mg) y tamices moleculares (4 Å, 280 mg) seguido de la adición de TPAP (10,6 mg). Después de 1 h a temperatura ambiente la mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/acetona 65/35) para dar la 3 α -[(S)-3-trifluoroacetamidopropilsulfinil]-6-metilenandrostan-17-ona (100 mg, 34% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 9,43 (1H, bb), 4,72 (1H, m), 4,41 (1H, m), 3,24 (3H, m), 2,50-0,86 (24H, m), 0,75 (3H, s), 0,65 (3H, s).

Preparación 85

3 α -[(R)-3-Trifluoroacetamidopropilsulfinil]-6-metilenandrostan-17-ona

El compuesto del título se obtuvo a partir de una segunda fracción de la columna descrita en la preparación 84 (70 mg, 24% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 9,43 (1H, bb), 4,70 (1H, m), 4,41 (1H, m), 3,24 (3H, m), 2,50-0,86 (24H, m), 0,75 (3H, s), 0,65 (3H, s).

Preparación 86

7 α -Metoximetilandrostan-3,17-diona

Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 10 y partiendo de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7 α -hidroximetilandrostan-3,17-diona (preparación 49) (2,00 g), se obtuvo el compuesto del título con 70% de rendimiento. RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir 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 87

7 α -Metoxiandrostan-3,17-diona

Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 10 y partiendo de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7 α -hidroximetilandrostan-3,17-diona (preparación 49) (1,5 g), se obtuvo el compuesto del título con 68% de rendimiento. RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 3,35 (3H, s), 2,58-1,00 (21H, m), 0,96 (3H, s), 0,78 (3H, s).

Preparación 88

3β-(2-Trifluoroacetamidoetil)io)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona

5 A una disolución de PPh₃ (15,0 g) y DIAD (9,0 ml) en THF (250 ml) a 0°C, se añadieron androstano-3β,6α,17β-triol (5,0 g) y ácido fórmico (2,1 ml) y después la mezcla se agitó durante 1 h. Se evaporó el disolvente hasta sequedad y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/EtOAc 1/1) para dar el 3α-formiloxiandrostando-6α,17β-diol con 50% de rendimiento en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,20 (1H, s), 5,10 (1H, s ancho), 4,35 (1H, d), 4,24 (1H, d), 3,40 (1H, m), 3,15 (1H, m), 2,10-0,80 (20H, m), 0,74 (3H, s), 0,60 (3H, s).

10 A una disolución agitada de 3α-formiloxiandrostando-6α,17β-diol (2,50 g) en CH₂Cl₂ (100 ml), se añadieron NMO (2,7 g) y tamices moleculares (4 Å, 3,8 g) seguido de adición de TPAP (270 mg). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, se separó el disolvente y la mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/EtOAc 65/35) para dar la 3α-formiloxiandrostando-6,17-diona con 90% de rendimiento en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 8,15 (1H, s), 5,12 (1H, s ancho), 2,40-0,90 (20H, m), 0,77 (3H, s), 0,66 (3H, s).

15 A una disolución de 3α-formiloxiandrostando-6,17-diona (2,20 g) en MeOH (100 ml), se añadió K₂CO₃ (2,70 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, después se añadió HCl 1 N (20 ml), se separaron las fases y se extrajo la acuosa con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad para dar la 3α-hidroxiandrostando-6,17-diona (rendimiento cuantitativo), que se usó en la siguiente etapa sin purificación. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 4,35 (1H, d), 3,40 (1H, m), 2,40-0,95 (20H, m), 0,80 (3H, s), 0,69 (3H, s).

20 La 3α-metanosulfoniloxiandrostando-6,17-diona se obtuvo con rendimiento cuantitativo siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 76. RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 5,05 (1H, m), 3,10 (3H, s), 2,70-1,30 (20H, m), 0,88 (3H, s), 0,79 (3H, s).

25 A una disolución de 3α-metanosulfoniloxiandrostando-6,17-diona (2,00 g) en DMF seca (25 ml), se añadió sal de potasio del ácido tioacético (1,20 g). La mezcla se calentó a 70°C durante 3 h. Después de enfriar, se añadió NaH₂PO₄ al 5% y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/EtOAc 8/2) para dar la 3β-acetiltioandrostando-6,17-diona con 55% de rendimiento en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 4,50 (1H, m), 3,10 (3H, s), 2,50-0,90 (20H, m), 0,88 (3H, s), 0,77 (3H, s).

30 Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 78 y partiendo de 3β-acetiltioandrostando-6,17-diona, se obtuvo la 3β-mercaptoandrostando-6,17-diona con 80% de rendimiento. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 2,70-1,00 (22H, m), 0,78 (3H, s), 0,67 (3H, s).

35 Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 78 y partiendo de 3β-mercaptoandrostando-6,17-diona y cloruro de 2-N-trifluoroacetamidoetil, se obtuvo la 3β-(2-N-trifluoroacetamidoetil)io)androstando-6,17-diona con 70% de rendimiento después de purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/EtOAc 7/3). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 9,25 (1H, t), 3,29 (3H, m), 2,67 (1H, m), 2,60 (2H, t), 2,50-1,10 (20H, m), 0,77 (3H, s), 0,68 (3H, s).

40 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 y partiendo de 3β-(2-N-metiltrifluoroacetamidoetil)io)androstando-6,17-diona (220 mg), se obtuvo la 3α-(2-N-trifluoroacetamidoetil)io)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona con 85% de rendimiento después de cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂/acetona/n-hexano 2/2/6). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,30 (1H, s), 9,40 (1H, t), 3,23 (4H, m), 2,55-0,90 (21H, m), 0,76 (3H, s), 0,67 (3H, s).

Preparación 89

3β-(3-Trifluoroacetamidopropil)io)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona

45 Siguiendo las mismas condiciones de reacción descritas en la preparación 78 y partiendo de 3β-mercaptoandrostando-6,17-diona (preparación 88, 870 mg) y bromuro de 3-N-trifluoroacetamidopropilo (700 mg), se obtuvo la 3β-(3-trifluoroacetamidopropil)io)androstando-6,17-diona (1,2 g, 93%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 9,40 (1H, t), 3,23 (3H, m), 2,70-1,17 (24H, m), 0,77 (3H, s), 0,68 (3H, s).
50 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 y partiendo de 3β-(3-trifluoroacetamidopropil)io)androstando-6,17-diona (395 mg) e hidrocloreuro de hidroxilamina (65 mg), se obtuvo la 3β-(3-trifluoroacetamidopropil)io)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (200 mg, 50%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,40 (1H, s), 9,42 (1H, t), 3,23 (4H, m), 2,55-0,90 (23H, m), 0,76 (3H, s), 0,67 (3H, s).

Preparación 90

3 β -(4-Trifluoroacetamidobutiltio)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona

5 Usando las mismas condiciones de reacción descritas en la preparación 78 y partiendo de 3 β -mercaptoandrostan-6,17-diona y bromuro de 4-N-trifluoroacetamidobutilio, se obtuvo la 3 β -(4-trifluoroacetamidobutiltio)androstan-6,17-diona (0,70 g, 85%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 9,39 (1H, t), 3,20 (3H, m), 2,75-1,10 (26H, m), 0,77 (3H, s), 0,68 (3H, s).

10 Siguiendo las condiciones de reacción descritas en el ejemplo 1 y partiendo de 3 β -(4-trifluoroacetamidobutiltio)androstan-6,17-diona e hidrocloreto de hidroxilamina, se obtuvo la 3 β -(4-trifluoroacetamidobutiltio)-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona (240 mg, 40%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,35 (1H, s), 9,40 (1H, t), 3,20 (4H, m), 2,55-0,90 (25H, m), 0,76 (3H, s), 0,67 (3H, s).

Preparación 91

6 α -Hidroximetil-7 α -hidroxiandrostan-3,17-diona

15 A una disolución agitada de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-6 α -hidroximetilandrostan-7-ona (preparación 52) (2,00 g) en MeOH (100 ml) se añadió NaBH₄ (270 mg) a 0°C. La temperatura se subió a t.a. Después de 1 h, la mezcla se inactivó por adición de NaH₂PO₄ al 5% y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se disolvió en dioxano (25 ml) y se añadió HCl 1 N (8 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de evaporar hasta sequedad, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/CH₂Cl₂/acetona 50/25/25) para dar el compuesto del título con 73% de rendimiento. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir 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).

Preparación 92

Dihidrocloreto de (S)-2-aminopropoxiamina

25 A una disolución de (S)-(+)-2-amino-1-propanol (2,00 g) y trietilamina (4,27 ml) en MeOH (20 ml) a 0°C, se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (6,42 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 h, se evaporó el disolvente. El residuo se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con agua y la fase orgánica se evaporó hasta sequedad para dar el (S)-2-(terc-butoxicarbonil)amino-1-propanol (4,6 g, 100%) que se usó sin más purificación en la siguiente etapa. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 6,40 (1H, d), 4,51 (1H, m), 3,64 (1H, m), 3,10 (1H, m), 3,34 (1H, m), 1,46 (9H, s), 1,02 (3H, d).

30 A una disolución de (S)-2-(terc-butoxicarbonil)amino-1-propanol (4,95 g), trifetilfosfina (11,12 g) y N-hidroxiftalimida (6,91 g) en THF (130 ml) a 0°C, se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (8,36 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, se evaporó el disolvente y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano:EtOAc 1:1) para dar el (S)-2-(terc-butoxicarbonil)amino-1-ftalimidoxipropano (7,69 g, 85%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,81 (4H, m), 4,40 (1H, m), 3,82 (1H, m), 3,61 (1H, m), 1,24 (9H, s), 1,10 (3H, d).

35 A una disolución de (S)-2-(terc-butoxicarbonil)amino-1-ftalimidoxipropano (7,69 g) en MeOH (70 ml), se añadió hidrazina hidrato (3,5 ml). Después de 1 h, el sólido blanco se filtró, se evaporó el disolvente y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 95:5) para dar la (S)-2-(terc-butoxicarbonil)aminopropoxiamina (3,40 g, 75%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 6,65 (1H, bb), 5,96 (2H, s ancho), 3,71 (1H, m), 3,32 (2H, m), 1,32 (9H, s), 0,96 (3H, d).

40 A una disolución de (S)-2-(terc-butoxicarbonil)aminopropoxiamina (3,40 g) en EtOAc (30 ml) a 0°C, se añadió una disolución de HCl 5,9 M en EtOAc (10 ml). Después de 30 min, se filtró el sólido blanco para dar el compuesto del título (2,40 g, 82%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 11,12 (2H, s ancho), 8,48 (2H, s ancho), 4,08 (2H, m), 3,52 (1H, m), 1,25 (3H, m).

Preparación 93

45 Dihidrocloreto de (R)-2-aminopropoxiamina

Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 92 y partiendo de (R)-(-)-2-amino-1-propanol (2,02 g), se obtuvo el (R)-2-(terc-butoxicarbonil)aminopropanol (4,24 g, 90%) y se usó sin purificación en la siguiente etapa. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 6,40 (1H, d), 4,51 (1H, m), 3,64 (1H, m), 3,10 (1H, m), 3,34 (1H, m), 1,46 (9H, s), 1,02 (3H, d).

50 Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 92 y partiendo de (R)-2-(terc-butoxicarbonil)aminopropanol (4,12 g), se obtuvo el (R)-2-(terc-butoxicarbonil)amino-1-ftalimidoxipropano (6,10 g, 81%) después de purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano:CH₂Cl₂:acetona 6:3:1). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,81 (4H, m), 4,40 (1H, m), 3,82 (1H, m), 3,61 (1H, m), 1,24 (9H, s), 1,10 (3H, d).

5 Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 92 y partiendo de (R)-2-(terc-butoxicarbonil)amino-1-ftalimidoxipropano (6,00 g) en MeOH (40 ml), se obtuvo la (R)-2-(terc-butoxicarbonil)aminopropoxiamina en forma de un aceite verde (1,80 g, 51,5%), después de purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 97,5:2,5). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 6,65 (1H, bb), 5,96 (2H, s ancho), 3,71 (1H, m), 3,32 (2H, m), 1,32 (9H, s), 0,96 (3H, d).

Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 92 y partiendo de (R)-2-(terc-butoxicarbonil)aminopropoxiamina (1,80 g), se obtuvo el dihidrocloruro de (R)-2-aminopropoxiamina (1,20 g, 80%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 11,12 (2H, s ancho), 8,48 (2H, s ancho), 4,08 (2H, m), 3,52 (1H, m), 1,25 (3H, m).

10 Preparación 94

Dihidrocloruro de 3-amino-2-metil-1-propoxiamina

15 A una disolución de terc-butóxido de potasio (2,78 g) en DMSO seco (40 ml), se añadió N-hidroxycarbamato de terc-butilo (3,00 g). Después de 5 min, se añadió gota a gota 2-bromoisobutirato de metilo (2,97 g) en DMSO (50 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 30°C. Después de 0,5 h a temperatura ambiente, la reacción se vertió en hielo/agua (120 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar el 2-(terc-butil-N-hidroxycarbamoil)isobutirato de metilo (5,04 g, 96%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 9,53 (1H, s), 3,66 (3H, s), 1,40 (9H, s), 1,33 (6H, s).

20 A una disolución agitada de 2-(terc-butil-N-hidroxycarbamoil)-isobutirato de metilo (2,00 g) en CH₂Cl₂ seco (20 ml) a -78 °C en atmósfera de N₂, se añadió gota a gota DIBAH 1 M en CH₂Cl₂ (17,14 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 3 h y se inactivó por adición cuidadosa de MeOH (28 ml), Et₂O (30 ml) y disolución acuosa saturada de tartrato de potasio y sodio (30 ml). Después de 1 h, la mezcla se extrajo 3 veces con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó hasta sequedad para dar el 2-(terc-butil-N-hidroxycarbamoil)-isobutiraldehído (1,23 g, 71%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,02 (1H, s), 9,58 (1H, s), 1,38 (9H, s), 1,17 (6H, s).

25 A una disolución de 2-(terc-butil-N-hidroxycarbamoil)isobutiraldehído (1,20 g) en MeOH (15 ml) en atmósfera de N₂, se añadieron tamices moleculares de 4Å (120 mg) y 4-metoxibencilamina (0,846 ml). Después de 1 h, se añadió cianoborohidruro de sodio (650 mg) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Los tamices moleculares se filtraron y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se disolvió en disolución acuosa de NaHCO₃ al 5%, se extrajo con Et₂O (3 x) y se lavó con disolución acuosa saturada de NaCl. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH al 26% 94/6/0,6) para dar la 1-(terc-butil-N-hidroxycarbamoil)-2-metil-[N-(4-metoxibencil)]-2-propanamina (627 mg, 32%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 9,85 (1H, s ancho), 7,21 (2H, m), 6,84 (2H, m), 3,71 (2H, s), 3,57 (2H, m), 2,38 (2H, s), 1,38 (9H, s), 1,09 (6H, s).

35 Una mezcla de 1-(terc-butil-N-hidroxycarbamoil)-2-metil-[N-(4-metoxibencil)]-2-propanamina (334 mg) y Pd(OH)₂/C al 20% (83 mg) en MeOH (4,66 ml) y ácido acético (0,117 ml) se agitó en atmósfera de H₂ a 3,85 kg/cm² (55 psi) de presión durante 5 h. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo bruto se disolvió en HCl 2 N en Et₂O (30 ml), se agitó durante la noche y se concentró. El producto bruto se filtró, se lavó con EtOH/Et₂O 1/9 y se trituró durante la noche con EtOAc para dar el compuesto del título (0,110 g, 60%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,90 (4H, s ancho), 3,03 (2H, s), 6,84 (2H, m), 1,23 (6H, s).

Preparación 95

Hidrocloruro de 3-amino-2-metil-2-propoxiamina

45 A una disolución de 2-metil-2-propen-1-ol (0,856 g), trifetilfosfina (4,67 g) y N-hidroxiftalimida (2,90 g) en THF (90 ml), a 0°C, se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (3,51 ml). Después de agitar durante 2 h, se evaporó el disolvente y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, ciclohexano/EtOAc 85/15) para dar la 2-(2-metilaliloxi)isoindol-1,3-diona (2,13 g, 83%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,80 (4H, s ancho), 5,02 (2H, d), 4,54 (2H, s), 1,83 (3H, s).

50 A una disolución de 2-(2-metilaliloxi)isoindol-1,3-diona (0,705 g), cloroacetnitrilo (0,61 ml) en CH₃COOH (0,56 ml) a 0°C, se añadió H₂SO₄ al 98% (3,5 ml). Después de 1,5 h, la mezcla se inactivó por adición cuidadosa de hielo y disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% hasta pH 7 y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄, y se evaporaron hasta sequedad para dar la 2-cloro-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-iloxi)-1,1-dimetiletil]acetamida (0,93 g, 92%) que se usó en la siguiente etapa como estaba. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,75 (4H, bb), 4,32 (2H, s), 3,87 (2H, s), 1,35 (6H, s).

55 Una disolución de 2-cloro-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-iloxi)-1,1-dimetiletil]acetamida (0,49 g) en HCl 6 N (10 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 h y después se concentró. El producto bruto se disolvió en agua y se lavó con Et₂O. La disolución acuosa se evaporó hasta sequedad y el producto bruto se trituró durante la noche con EtOH para

dar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 11,02 (2H, s ancho), 8,31 (2H, s ancho), 4,05 (2H, s), 1,23 (6H, s).

Preparación 96

7-Difluorometilenandrostano-3,17-diona

- 5 Usando las mismas condiciones de reacción descritas en la preparación 31 y partiendo de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)androstano-7-ona (preparación 42, 353 mg), se obtuvo la 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7-difluorometilenandrostano después de cromatografía ultrarrápida (SiO₂; ciclohexano:CH₂Cl₂:acetona 8:1:1) (115 mg, 30%). RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆, ppm a partir de TMS): δ 3,85 (8H, m), 2,10-0,9 (20H, m), 0,96 (3H, s), 0,83 (3H, s).
- 10 Siguiendo las condiciones de reacción descritas en la preparación 31 y partiendo de 3,3:17,17-bis(etilendioxi)-7-difluorometilenandrostano (135 mg), se obtuvo el compuesto del título (96 mg, 90%) después de purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/Et₂O 1/1). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 2,61-1,10 (m, 20H), 1,22 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

Preparación 97

- 15 3β-[3-(N-Carbobenciloxi-N-metilamino)propioniloxi]-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona

20 Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 68 y partiendo de 3β-hidroxiandrostano-6,17-diona (preparación 68, 0,50 g) y ácido N-carbobenciloxi-N-metil-3-aminopropionico (0,39 g), después de purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂; EtOAc:n-hexano 6:4) se obtuvo la 3β-(N-carbobenciloxi-N-metil-3-aminopropioniloxi)androstano-6,17-diona (0,79 g, 90%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,32 (5H, m), 5,05 (2H, s), 4,56 (1H, m), 3,50-0,90 (27H, m), 0,77 (3H, s), 0,67 (3H, s).

25 Se siguió el procedimiento descrito en la preparación 20 partiendo de 3β-(N-carbobenciloxi-N-metil-3-aminopropioniloxi)androstano-6,17-diona (0,70 g) e hidrocloreuro de hidroxilamina. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/acetona 60/40) para dar el compuesto del título (0,43 g, 60%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,31 (1H,s), 7,30 (5H, m), 5,05 (2H, s), 4,56 (1H, m), 3,50-0,87 (27H, m), 0,78 (3H, s), 0,68 (3H, s).

Preparación 98

3β-[(2,2-Dimetil)-3-(carbobenciloxiamino)propioniloxil]-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17-ona

30 Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 68 y partiendo de 3β-hidroxiandrostano-6,17-diona (preparación 68, 0,50 g) y ácido 3-(benciloxicarbonilamino)-2,2-dimetilpropanoico (0,41 g), después de purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂; EtOAc:n-hexano 6:4) se obtuvo la 3β-[(2,2-dimetil)-3-(carbobenciloxiamino)propioniloxi]-androstano-6,17-diona (0,81 g, 90%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 7,34 (5H, m), 5,07 (2H, s), 7,01 (1H, m), 4,57 (1H, m), 2,50-1,10 (22H, m), 1,10 (6H,s), 0,78 (3H, s), 0,70 (3H, s).

35 Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 20 y partiendo de 3β-[(2,2-dimetil)-3-N-carbobenzoxiaminopropioniloxi]androstano-6,17-diona (0,80 g), después de purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, n-hexano/acetona 60/40) se obtuvo el compuesto del título (0,49 g, 60%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm a partir de TMS): δ 10,34 (1H, s), 7,34 (5H, m), 5,07 (2H, s), 7,01 (1H, m), 4,57 (1H, m), 3,00-1,10 (22H, m), 1,10 (6H,s), 0,78 (3H, s), 0,72 (3H, s).

Resultados biológicos

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

Tabla 1. Inhibición de Na⁺,K⁺-ATPasa en riñón de perro

Ejemplo nº	Cl ₅₀ de inhibición de Na ⁺ ,K ⁺ -ATPasa, µM	Ejemplo nº	Cl ₅₀ de inhibición de Na ⁺ ,K ⁺ -ATPasa, µM
I-aa	0,33	I-ab	2,9
I-ac	1,1	I-ad	0,54
I-ae	11	I-af	0,62
I-ag	5,4	I-ah	0,042
I-ai	0,084	I-aj	1,6
I-ak	3,0	I-al	0,53
I-am	0,32	I-an	0,39
I-ao	0,18	I-ap	3,0
I-aq	0,50	I-ar	16
I-as	0,63	I-at	0,63
I-au	0,41	I-av	0,024
I-aw	0,017	I-ax	1,7
I-ay	43	I-az	6,0
I-ba	0,30	I-bb	0,87
I-bc	0,91	I-bd	0,20
I-be	0,16	I-bf	45
I-bg	1,1	I-bh	0,19
I-bi	1,7	I-bj	0,77
I-bk	64	I-bl	0,85
I-bm	3,6	I-bn	5,1
I-bo	0,079	I-bp	0,040
I-bq	0,099	I-br	0,21
I-bs	0,13	I-bt	12
I-bu	3,8	I-bv	0,52
I-bw	6,0	I-bx	0,40
I-by	0,64	I-bz	1,1
I-ca	0,91	I-cb	0,13
I-cc	2,1	I-cd	0,012
I-ce	0,65	I-cf	1,3
I-cg	2,6	I-ch	0,20
I-ci	0,33	I-cj	0,38
I-ck	0,57	I-cl	0,69
I-cm	4,0	I-cn	1,9
I-co	1,1	I-cp	1,3
I-cq	1,2	I-cr	0,43
I-cs	1,1	I-ct	1,4
I-cu	0,39	I-cv	0,74
I-cw	2,3	I-cx	0,61
I-cy	85	I-cz	1,1
I-da	1,0	I-db	2,9
I-dc	1,1	I-dd	1,1
I-de	1,2	I-df	2,0
I-dg	0,39	I-dh	1,1
I-di	0,25	I-dj	1,3
I-dk	0,69	I-dl	90
I-dm	0,47	I-dn	6,0
I-do	0,95	I-dp	1,1
I-dq	6,2	I-dr	85
I-ds	70	I-dt	1,1
I-du	1,1	I-dv	40
I-dw	0,85	I-dx	3,5
I-dy	1,7	I-dz	1,5
I-ea	2,8	I-eb	7,2
I-ec	80	I-ed	38
I-ee	14	I-ef	20
I-eg	1,5	I-eh	3,5
I-ei	0,044	I-ej	0,022
I-ek	0,32	I-el	0,33
I-em	0,30	I-en	25
I-eo	0,020	I-ep	0,087
I-eq	1,8	I-er	30
digoxina	0,40	compuesto 22b	0,33

Además, los compuestos de la presente invención tienen características inotrópicas positivas, como se muestra por la infusión intravenosa lenta en cobayas anestesiadas según Cerri (Cerri A. et al., *J. Med. Chem.* 2000, 43, 2332) y tienen una baja toxicidad, es decir un mejor índice terapéutico, cuando se comparan con esteroides cardiotónicos habituales, p. ej. digoxina.

- 5 Los compuestos de la presente invención tienen una mayor eficacia y/o mejor índice terapéutico y/o una duración más prolongada de la acción comparados con el compuesto 22b (hidrocloruro de (EZ)-3-(2-aminoetoxiimino)androstano-6,17-diona) descrito por S. De Munari et al. en *J. Med. Chem.* 2003, 64, 3644-3654. Se determinó la actividad de algunos compuestos de fórmula general (I) en los ensayos mencionados antes y los resultados se muestran en la siguiente tabla 2. La actividad inotrópica se muestra como el aumento máximo de la fuerza contráctil ($E_{m\acute{a}x}$ medido como $+dP/dT_{m\acute{a}x}$), dosis que induce el efecto inotrópico positivo máximo ($DE_{m\acute{a}x}$), potencia inotrópica (DE_{80} , $+dP/dT_{m\acute{a}x}$ aumenta con la dosis en 80%); la toxicidad como la relación entre la dosis letal y la potencia inotrópica, o la relación de seguridad (calculado en animales muertos); la dosis máxima infundida en los animales que sobreviven; la duración del efecto inotrópico como la disminución del efecto desde la $DE_{m\acute{a}x}$ medida 20 min después del final de la infusión.
- 10
- 15 Tabla 2. Efecto inotrópico y dosis letal en la cobaya anestesiada

Ejemplo nº	$E_{m\acute{a}x}$ % de aumento de $+dP/dT_{m\acute{a}x}$	Infusión intravenosa lenta (a lo largo de 90 min) en la cobaya anestesiada					
		$DE_{m\acute{a}x}$ $\mu\text{mol/kg}$	DE_{80} $\mu\text{mol/kg}$	Muertos / tratados	Dosis letal / DE_{80} (relación de seguridad)	Dosis máxima infundida $\mu\text{mol/kg}$	% de disminución de $E_{m\acute{a}x}$ después de 20 min desde el final de la infusión
I-ad	202	22,5	5,14	0/3	nd	50,1	100
I-ai	235	2,99	1,20	0/5	nd	3,2	100
I-am	238	17,2	2,50	2/3	22,7	50,5	17
I-ao	166	7,37	1,80	0/3	nd	12,6	100
I-aw	183	5,77	2,35	0/5	nd	12,7	100
I-ba	203	5,78	3,09	0/3	nd	6,3	100
I-bd	163	9,89	4,59	0/3	nd	12,8	16
I-be	174	27,4	1,99	1/5	32,8	50,4	37
I-bo	214	4,86	1,30	0/3	nd	12,5	82
I-bq	173	15,7	5,87	0/3	nd	25,3	10
I-br	264	13,5	1,62	2/5	32,4	50,4	100
I-cl	263	8,95	1,54	2/2	27,6	42,5	-
I-co	177	2,79	0,93	2/2	47,4	44,1	-
I-cr	180	11,8	1,21	1/4	52,9	50,4	47
I-dg	105	11,4	8,62	0/3	nd	12,9	29
I-ej	258	7,55	0,34	3/3	50	25,0	-
digoxina	158	0,65	0,29	10/10	4,0	1,16	-
compuesto 22b	182	5,74	1,82	7/8	22,6		100

- 20 Como se describe en la tabla 2, los compuestos muestran efectos inotrópicos positivos con relaciones de seguridad mayores que las presentadas por la digoxina y el compuesto 22b. De hecho, las relaciones de dosis letal/ DE_{80} eran mayores o incluso no se podían determinar, cuando no morían animales; hay que destacar que para algunos compuestos murió un porcentaje menor de animales en comparación con la digoxina y el compuesto 22b. Además, algunos compuestos mostraron una acción prolongada, como se muestra por la persistencia del efecto inotrópico después de detener la infusión (% de disminución desde la $E_{m\acute{a}x}$ después de 20 min desde el final de la infusión). Cuando no murieron animales, no se ensayaron dosis más altas, puesto que los aumentos máximos de la fuerza contráctil eran comparables o mayores que los presentados por la digoxina y el compuesto 22b.
- 25 Se originaron datos adicionales sobre la duración más prolongada de la acción de los compuestos de la presente invención y los resultados se muestran en la tabla 3, donde se presentan los resultados del metabolismo de los compuestos en hepatocitos de rata recientes (de Sprague Dawley, machos, pesos en el intervalo de 285-295 g; viabilidad 80-90%; concentración: 2590000-3084000 hepatocitos/ml; concentración nominal del producto de ensayo: 45 μM) que se describen en comparación con el compuesto 22b que es metabolizado casi completamente en 60 min.
- 30

Tabla 3. Metabolismo en hepatocitos de rata

Ejemplo n°	% de compuesto metabolizado después de 60 min
I-ai	27
I-be	16
I-bp	32
I-bs	15
I-ci	41
I-dk	12
I-dm	71
I-ee	22
I-ej	5
Compuesto 22b	95

5 Los compuestos de la presente invención tienen también actividad antihipertensiva, como enseñan P. Ferrari et al., en *Cardiovascular Drug Reviews*, 1999, 17, 39-57, que demostraron que los compuestos que afectan a la Na⁺,K⁺-ATPasa pueden disminuir la presión sanguínea en modelos de hipertensión.

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

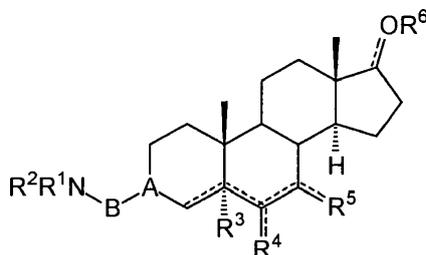
10 El procedimiento adoptado para ensayar la actividad antihipertensiva de los compuestos en el modelo mencionado antes fue el siguiente: se midieron la presión sanguínea sistólica (PSS) y la frecuencia cardiaca (FC) por un método indirecto de banda inflable en la cola. El efecto de disminución de la presión sanguínea se midió en ratas hipertensivas sensibles a la uabaína. Se administró el compuesto suspendido en Methocel al 0,5% (p/v), diariamente con una dosis de 10 µg/kg/día por la boca durante 4 semanas. La PSS y la FC se midieron semanalmente 6 h después del tratamiento. La comparación son ratas sensibles a la uabaína (ratas OS) y ratas no hipertensivas (control), ambas tratadas solo con Methocel 0,5% (w/v). Como se muestra en la siguiente tabla 4, el tratamiento con un compuesto de la presente invención disminuye la presión sanguínea de ratas OS (170 mm Hg) a casi el nivel de las ratas de control (150 mm Hg).

Tabla 4. Disminución de la presión sanguínea sistólica en ratas hipertensivas sensibles a la uabaína (ratas OS)

Ejemplo n°	RATAS	PSS mm Hg	PSS - mm Hg	PSS - %	FC latidos/min	FC % de latidos/min
Comp. I-bt	8	155,8	14,2	8,3	368	0
Comp. I-ee	8	151,0	19,0	11,0	381	+ 5,1
ratas OS	8	170,0	-	-	368	-
Control	8	150,0	-	-	376	-

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (I)



I

en la que:

- 5 A es $C=N$ o CR^7 $CH=CH$, en los que el átomo de carbono del extremo izquierdo de cualquiera de esos grupos está en la posición 3 del esqueleto de androstano;
- R^7 es hidrógeno o hidroxilo;
- B es un alquileo C_1-C_6 lineal o ramificado o un cicloalquileo C_3-C_6 , que opcionalmente contiene un anillo de fenilo;
- 10 R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, son H, alquilo C_1-C_6 , fenilo-alquilo (C_1-C_4) o cuando R^1 es hidrógeno, R^2 también puede ser $C(=NR^{10})NHR^{11}$, o R^1 y R^2 se pueden considerar junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo monoheterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros, no sustituido o sustituido, saturado o insaturado, que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, azufre o nitrógeno, y R^1 y R^2 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos hidroxilo, metoxi, etoxi;
- 15 R^{10} y R^{11} , que pueden ser iguales o diferentes, son H, alquilo C_1-C_6 , o R^{10} y R^{11} se pueden considerar junto con los átomos de nitrógeno y el átomo de carbono guanidínico para formar un anillo monoheterocíclico de 5 ó 6 miembros, no sustituido o sustituido, saturado o insaturado, que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, azufre o nitrógeno;
- R^3 es H, alquilo C_1-C_6 , ONO_2 , OR^{12} ;
- R^{12} es H, alquilo C_1-C_6 , opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, metoxi, etoxi; o R^{12} es alilo o propargilo;
- 20 cuando el enlace $---$ que une el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto de androstano con R^4 es un doble enlace, R^4 es N o $CR^{14}R^{15}$;
- cuando el enlace $---$ que une el átomo de carbono en la posición 7 del esqueleto de androstano con R^5 es un doble enlace, R^5 es O, con el significado de un grupo ceto,
- o N o $CR^{14}R^{15}$;
- 25 R^{13} es H, alquilo C_1-C_6 , opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, metoxi, etoxi; o R^{13} es alilo o propargilo;
- R^{14} y R^{15} , pueden ser iguales o diferentes, son H, grupo alquilo C_1-C_6 , opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, metoxi, etoxi; o
- R^{14} y R^{15} , que pueden ser iguales o diferentes, son alilo, propargilo, F, $COOR^{16}$, CN, $CONR^{17}R^{18}$, o R^{14} y R^{15} considerados juntos forman un sustituyente cicloalquileo;
- 30 R^{16} es H, grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, metoxi, etoxi;
- R^{17} y R^{18} , que pueden ser iguales o diferentes, son H, grupos alquilo C_1-C_6 o
- R^{17} y R^{18} se pueden considerar opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno para formar un grupo heterocíclico,
- cuando el enlace $---$ que une el átomo de carbono en la posición 6 del esqueleto de androstano con R^4 es un enlace sencillo, R^4 es H, grupo alquilo C_1-C_6 , vinilo, etinilo, $COOR^{16}$, CN, $CONR^{17}R^{18}$, ONO_2 , NHCHO, $NHCOCH_3$,

CH=N^{***} OH, espirociclopropano, espirooxirano, donde el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más de hidroxilo, metoxi, etoxi;

cuando el enlace --- que une el átomo de carbono en la posición 7 del esqueleto de androstano con R⁵ es un enlace sencillo, R⁵ es H, grupo alquilo C₁-C₆, vinilo, etinilo, COOR¹⁶, CN, CONR¹⁷R¹⁸, OR¹⁹, ONO₂, NHCHO, NHCOCH₃,

5 CH=N^{***} OH, espirociclopropano, espirooxirano, donde el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, metoxi, etoxi;

R¹⁶, R¹⁷, y R¹⁸ son como se han definido antes;

R¹⁹ es H, grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, metoxi, etoxi;

10 R⁶ es H, grupo alquilo C₁-C₆ o grupo acilo C₂-C₆, cuando el enlace --- en la posición 17 del esqueleto de androstano es un enlace sencillo y, como consecuencia, el sustituyente restante en la posición 17 es H, R⁶ no está presente cuando el enlace --- en la posición 17 es un doble enlace con el significado de un grupo ceto;

R¹⁶, R¹⁷, y R¹⁸, cuando están presentes en el mismo compuesto en posiciones diferentes, pueden ser iguales o diferentes;

15 el símbolo ^{***} representa un enlace sencillo α o β o un diastereoisómero E o Z cuando está unido a un doble enlace;

el símbolo --- en las posiciones 4, 5, 6, 7 y 17 representa, 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 de que R³, R⁴ y R⁵ no son hidrógeno al mismo tiempo,

y las sales farmacéuticamente aceptables.

20 2.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el que los símbolos R³ y R⁵ representan H; R¹R²N y B son como se definen en la reivindicación 1, el símbolo --- en la posición 17 representa un doble enlace, y en el que R⁴ es metileno, hidroxiiimino o metoxiiimino cuando el símbolo --- en la posición 6 que une R⁴ representa un doble enlace, o R⁴ es α-metil-α-carbamoilo, α-metoxicarbonilo, α-hidroximetilo, α-metoximetilo, α-nitroxilo, α-formilamino o α-etinilo, cuando el símbolo --- en la posición 6 representa un enlace sencillo; y R⁷ y R⁸ son como se definen en la
25 reivindicación 1, y las sales farmacéuticamente aceptables.

3.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el símbolo R³ representa hidroxilo, el símbolo R⁵ representa H, el símbolo --- en la posición 17 representa un doble enlace, y R⁴ representa metileno, hidroxiiimino o metoxiiimino, cuando el símbolo --- en la posición 6 que une R⁴ representa un doble enlace, y todos los demás símbolos --- representan un enlace sencillo, o R⁴ representa H cuando el símbolo --- en la posición 6 que une R⁴
30 representa un enlace sencillo, el símbolo --- en la posición 17 representa un doble enlace, y todos los demás símbolos --- representan un enlace sencillo, y las sales farmacéuticamente aceptables.

4.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el que los símbolos R³ y R⁴ representan H, el símbolo --- en la posición 17 representa un doble enlace, y el símbolo R⁵ representa metileno, hidroxiiimino o metoxiiimino, cuando el símbolo --- en la posición 7 que une R⁵ representa un doble enlace, mientras que los otros símbolos --- representan
35 un enlace sencillo; o el símbolo R⁵ representa 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 o β-etinilo cuando todos los símbolos --- representan un enlace sencillo excepto el de la posición 17, y las sales farmacéuticamente aceptables.

5.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el símbolo R³ representa hidroxilo, los símbolos R⁴ y R⁵ representan H, el símbolo --- en la posición 17 representa un doble enlace, mientras que los otros símbolos --- representan enlaces sencillos, y en los que A se selecciona del grupo que consiste en 2-aminoetoxiiimino, 3-aminopropoxiiimino, 2-(N-metilamino)etoxiiimino, 3-(N-metilamino)propoxiiimino, 3-(2-aminociclopentiloxiiimino), 3α-(5-aminopent-1-Z-enilo), 3α-(4-aminobut-1-Z-enilo), y las sales farmacéuticamente aceptables.
40

6.- Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

45 EZ 3-(2-aminoetoxiiimino)-6-metilenandrostano-17-ona,

EZ 3-(3-aminopropoxiiimino)-6-metilenandrostano-17-ona,

EZ 3-(2-(N-metilamino)etoxiiimino)-6-metilenandrostano-17-ona,

EZ 3-(3-(N-metilamino)propoxiiimino)-6-metilenandrostano-17-ona,

- EZ 3-(2-aminociclopentoxiimino)-6-metilenandrostan-17-ona,
 3 α -(5-aminopent-1Z-enil)-6-metilenandrostan-17-ona,
 3 α -(4-aminobut-1Z-enil)-6-metilenandrostan-17-ona,
 y los correspondientes derivados 6-hidroxiimino y 6-metoxiimino;
- 5 EZ 3-(2-aminoetoxiimino)-6 α -metilandrostan-17-ona,
 EZ 3-(3-aminopropoxiimino)-6 α -metilandrostan-17-ona,
 EZ 3-(2-(N-metilamino)etoxiimino)-6 α -metilandrostan-17-ona,
 EZ 3-(3-(N-metilamino)propoxiimino)-6 α -metilandrostan-17-ona,
 EZ 3-(2-aminociclopentoxiimino)-6 α -metilandrostan-17-ona,
- 10 3 α -(5-aminopent-1Z-enil)-6 α -metilandrostan-17-ona,
 3 α -(4-aminobut-1Z-enil)-6 α -metilandrostan-17-ona,
 y los correspondientes derivados 6 α -carbamoilo, 6 α -metoxicarbonilo, 6 α -hidroximetilo, 6 α -metoximetilo, 6 α -nitroxi,
 6 α -formilamino, 6 α -etinilo;
 EZ 3-(2-aminoetoxiimino)-5 α -hidroxi-6 α -metilandrostan-17-ona,
- 15 EZ 3-(3-aminopropoxiimino)-5 α -hidroxi-6 α -metilandrostan-17-ona,
 EZ 3-(2-(N-metilamino)etoxiimino)-5 α -hidroxi-6 α -metilandrostan-17-ona,
 EZ 3-(3-(N-metilamino)propoxiimino)-5 α -hidroxi-6 α -metilandrostan-17-ona,
 EZ 3-(2-aminociclopentoxiimino)-5 α -hidroxi-6 α -metilandrostan-17-ona,
 3 α -(5-aminopent-1Z-enil)-5 α -hidroxi-6 α -metilandrostan-17-ona,
- 20 3 α -(4-aminobut-1Z-enil)-5 α -hidroxi-6 α -metilandrostan-17-ona,
 y los correspondientes derivados 6 α -carbamoilo, 6 α -metoxicarbonilo, 6 α -hidroximetilo, 6 α -metoximetilo, 6 α -nitroxi,
 6 α -formilamino, α -etinilo;
 EZ 3-(2-aminoetoxiimino)-7-metilenandrostan-17-ona,
 EZ 3-(3-aminopropoxiimino)-7-metilenandrostan-17-ona,
- 25 EZ 3-(2-(N-metilamino)etoxiimino)-7-metilenandrostan-17-ona,
 EZ 3-(3-(N-metilamino)propoxiimino)-7-metilenandrostan-17-ona,
 EZ 3-(2-aminociclopentoxiimino)-7-metilenandrostan-17-ona,
 3 α -(5-aminopent-1Z-enil)-7-metilenandrostan-17-ona,
 3 α -(4-aminobut-1Z-enil)-7-metilenandrostan-17-ona,
- 30 y los correspondientes derivados 7-hidroxiimino y 7-metoxiimino;
 EZ 3-(2-aminoetoxiimino)-7 α -metilandrostan-17-ona,
 EZ 3-(3-aminopropoxiimino)-7 α -metilandrostan-17-ona,
 EZ 3-(2-(N-metilamino)etoxiimino)-7 α -metilandrostan-17-ona,
 EZ 3-(3-(N-metilamino)propoxiimino)-7 α -metilandrostan-17-ona,
- 35 EZ 3-(2-aminociclopentoxiimino)-7 α -metilandrostan-17-ona,
 3 α -(5-aminopent-1Z-enil)-7 α -metilandrostan-17-ona,
 3 α -(4-aminobut-1Z-enil)-7 α -metilandrostan-17-ona,

y los correspondientes derivados 7 α -carbamoilo, 7 α -metoxicarbonilo, 7 α -hidroximetilo, 7 α -metoximetilo, 7 α -nitroxi, 7 α -formilamino, α -etinilo y los correspondientes derivados 7 β -metilo, 7 β -carbamoilo, 7 β -metoxicarbonilo, 7 β -hidroximetilo, 7 β -metoximetilo, 7 β -nitroxi, 7 β -formilamino, β -etinilo;

EZ 3-(2-aminoetoxiimino)-5 α -hidroxi-6-metilenandrostan-17-ona,

5 EZ 3-(3-aminopropoxiimino)-5 α -hidroxi-6-metilenandrostan-17-ona,

EZ 3-(2-(N-metilamino)etoxiimino)-5 α -hidroxi-6-metilenandrostan-17-ona,

EZ 3-(3-(N-metilamino)propoxiimino)-5 α -hidroxi-6-metilenandrostan-17-ona,

EZ 3-(2-aminociclopentoxiimino)-5 α -hidroxi-6-metilenandrostan-17-ona,

3 α -(5-aminopent-1Z-enil)-5 α -hidroxi-6-metilenandrostan-17-ona,

10 3 α -(4-aminobut-1Z-enil)-5 α -hidroxi-6-metilenandrostan-17-ona,

y los correspondientes derivados 6-hidroxiimino y 6-metoxiimino;

EZ 3-(2-aminoetoxiimino)-5 α -hidroxi-7-metilenandrostan-17-ona,

EZ 3-(3-aminopropoxiimino)-5 α -hidroxi-7-metilenandrostan-17-ona,

EZ 3-(2-(N-metilamino)etoxiimino)-5 α -hidroxi-7-metilenandrostan-17-ona,

15 EZ 3-(3-(N-metilamino)propoxiimino)-5 α -hidroxi-7-metilenandrostan-17-ona,

EZ 3-(2-aminociclopentoxiimino)-5 α -hidroxi-7-metilenandrostan-17-ona,

3 α -(5-aminopent-1Z-enil)-5 α -hidroxi-7-metilenandrostan-17-ona,

3 α -(4-aminobut-1Z-enil)-5 α -hidroxi-7-metilenandrostan-17-ona,

y los correspondientes derivados 7-hidroxiimino y 7-metoxiimino;

20 EZ 3-(2-aminoetoxiimino)-5 α -hidroxi-6 α -metilandrostan-17-ona,

EZ 3-(3-aminopropoxiimino)-5 α -hidroxi-6 α -metilandrostan-17-ona,

EZ 3-(2-(N-metilamino)etoxiimino)-5 α -hidroxi-6 α -metilandrostan-17-ona,

EZ 3-(3-(N-metilamino)propoxiimino)-5 α -hidroxi-6 α -metilandrostan-17-ona,

EZ 3-(2-aminociclopentoxiimino)-5 α -hidroxi-6 α -metilandrostan-17-ona,

25 3 α -(5-aminopent-1Z-enil)-5 α -hidroxi-6 α -metilandrostan-17-ona,

3 α -(4-aminobut-1Z-enil)-5 α -hidroxi-6 α -metilandrostan-17-ona,

y los correspondientes derivados 6 α -carbamoilo, 6 α -metoxicarbonilo, 6 α -hidroximetilo,

6 α -metoximetilo, 6 α -nitroxi, 6 α -formilamino, α -etinilo;

EZ 3-(2-aminoetoxiimino)-5 α -hidroxi-7 α -metilandrostan-17-ona,

30 EZ 3-(3-aminopropoxiimino)-5 α -hidroxi-7 α -metilandrostan-17-ona,

EZ 3-(2-(N-metilamino)etoxiimino)-5 α -hidroxi-7 α -metilandrostan-17-ona,

EZ 3-(3-(N-metilamino)propoxiimino)-5 α -hidroxi-7 α -metilandrostan-17-ona,

EZ 3-(2-aminociclopentoxiimino)-5 α -hidroxi-7 α -metilandrostan-17-ona,

3 α -(5-aminopent-1Z-enil)-5 α -hidroxi-7 α -metilandrostan-17-ona,

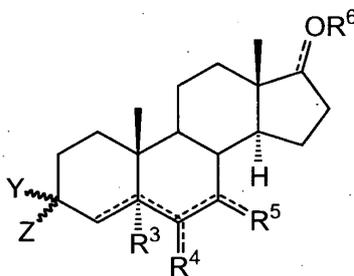
35 3 α -(4-aminobut-1Z-enil)-5 α -hidroxi-7 α -metilandrostan-17-ona,

y los correspondientes derivados 7 α -carbamoilo, 7 α -metoxicarbonilo, 7 α -hidroximetilo, 7 α -metoximetilo, 7 α -nitroxi, 7 α -formilamino, α -etinilo y los correspondientes derivados 7 β -metilo, 7 β -carbamoilo, 7 β -metoxicarbonilo, 7 β -hidroximetilo, 7 β -metoximetilo, 7 β -nitroxi, 7 β -formilamino, α -etinilo;

EZ 3-(2-aminoetoxiimino)-5 α -hidroxiandrostan-17-ona,
 EZ 3-(3-aminopropoxiimino)-5 α -hidroxiandrostan-17-ona,
 EZ 3-(2-(N-metilamino)etoxiimino)-5 α -hidroxiandrostan-17-ona,
 EZ 3-(3-(N-metilamino)propoxiimino)-5 α -hidroxiandrostan-17-ona,
 5 EZ 3-(2-aminociclopentoxiimino)-5 α -hidroxiandrostan-17-ona,
 3 α -(5-aminopent-1Z-enil)-5 α -hidroxiandrostan-17-ona,
 3 α -(4-aminobut-1Z-enil)-5 α -hidroxiandrostan-17-ona;
 y las sales farmacéuticamente aceptables.

7.- Un procedimiento para preparar el compuesto A de la reivindicación 1, donde A es

10 C=N^{***} O, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula general (II)



II

donde los símbolos R³, R⁴, R⁵, R⁶, y --- son como se definen en la reivindicación 1 e Y y Z representan juntos un grupo ceto (=O)

con un compuesto de fórmula general (III),

15 R²R¹N-B-OH₂(III)

donde R², R¹ y B son como se definen en la reivindicación 1.

8.- Un procedimiento para preparar un compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁴ y R⁵ siendo iguales o diferentes, son N^{***} OR¹³ con el significado de oxima, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula general (I), como se especifica en la reivindicación 1, en el que R⁴ y R⁵, siendo R⁴ y R⁵ iguales o diferentes, son O con el significado de un grupo ceto, con un compuesto de fórmula general H₂NOR¹³ donde R¹³ tiene los significados definidos en la reivindicación 1.

9.- Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de las reivindicaciones 1-6, mezclado con al menos un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10.- Los compuestos de las reivindicaciones 1-6, para usar como medicamentos.

25 11.- Uso de un compuesto de las reivindicaciones 1-6, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

12.- Uso según la reivindicación 11, en el que dichos trastornos cardiovasculares son insuficiencia cardiaca y/o hipertensión.

30 13.- Uso de un compuesto de las reivindicaciones 1-6, para preparar un medicamento para inhibir la actividad enzimática de la Na⁺, K⁺-ATPasa.

14.- Uso de un compuesto de las reivindicaciones 1-6, para preparar un medicamento para tratar una enfermedad causada por los efectos hipertensivos de la uabaína endógena.

15.- Uso según la reivindicación 14, en el que la enfermedad causada por los efectos hipertensivos de la uabaína endógena comprende evolución de la insuficiencia renal en enfermedad renal poliquística autosómica

dominante (ADPKD), hipertensión con preeclampsia y proteinuria y evolución de insuficiencia renal en pacientes con polimorfismos de la aducina.