

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 412 259**

51 Int. Cl.:

C07J 41/00 (2006.01)

C07J 43/00 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2008 E 08804418 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 2209795**

54 Título: **Derivados de aminooxima de androstanos y androstenos 2- y/o 4-sustituídos como medicamentos para trastornos cardiovasculares**

30 Prioridad:

12.10.2007 EP 07118362

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

10.07.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CERRI, ALBERTO;
BIANCHI, GIUSEPPE;
FEDRIZZI, GIORGIO;
FERRARI, PATRIZIA;
GOBBINI, MAURO;
MARAZZI, GIUSEPPE;
TORRI, MARCO y
CABRI, WALTER**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 412 259 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 de aminooxima de androstanos y androstenos 2- y/o 4-sustituidos como medicamentos para trastornos cardiovasculares

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de aminooximas en la posición 3 de androstanos y androstenos 2- y/o 4-sustituidos, opcionalmente 5- y/o 6- y/o 7-sustituidos, procedimientos para su preparación, y a composiciones farmacéuticas que los contienen, para el tratamiento de trastornos cardiovasculares tales como insuficiencia cardíaca e hipertensión.

Antecedentes de la invención

10 Las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la primera causa de morbilidad y mortalidad en el mundo occidental; entre éstas, la hipertensión e insuficiencia cardíaca son dos enfermedades frecuentes. La hipertensión es uno de los factores de riesgo cardiovasculares más importantes y más de un tercio de la población mayor de 60 años padece esta enfermedad. La insuficiencia cardíaca congestiva afecta a 1-2% de la población e incluso a 10% de los muy ancianos; se espera que el porcentaje aumente (Sharpe N., et al., *The Lancet*, 1998, 352, (suppl. 1), 3-17). Además, la hipertensión puede ser uno de las causas más importantes de insuficiencia cardíaca en los ancianos (Remme W.J., et al., *Eur. Heart J.*, 2001, 22, 1527-1560). Aunque un número de fármacos eficaces está disponible para el tratamiento de la hipertensión e insuficiencia cardíaca, más investigación está en marcha para encontrar compuestos más eficaces y seguros. Se usan varios fármacos en combinación para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, y entre los agentes inotrópicos positivos la digoxina es el glicósido cardíaco digitálico más prescrito que puede mejorar el funcionamiento miocárdico. Un inconveniente muy conocido de los fármacos digitálicos es su efecto secundario arritmogénico. La evidencia de toxicidad digitálica surge a una concentración en suero dos a tres veces mayor que la dosis terapéutica, tal como alteraciones de la conducción y arritmias cardíacas que son características de toxicidad digitálica (Hoffman, B.F., et al., *Digitalis and Allied Cardiac Glycosides; Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, 8th ed.; Goodman Gilman, A.; Nies, A. S.; Rall, T. W.; Taylor, P., Eds.; Pergamon Press, New York, 1990, 814-839).

25 La capacidad de los compuestos digitálicos naturales para aumentar la fuerza de contracción del miocardio está estrictamente relacionada con su estructura de cardenólidos que tiene una 17 β -lactosa en un esqueleto de 14-hidroxi-5 β ,14 β -androstanos.

Descripción de la técnica anterior

30 En el documento EP0825197 presentado en nombre del Solicitante se describen derivados de 6-hidroxi y 6-oxoandrostanos como ligandos e inhibidores de ATPasa-Na⁺,K⁺, y agentes inotrópicos positivos. Los mismos compuestos se describen también por De Munari S., et al., *J. Med. Chem.* 2003, 64, 3644. El problema de tratar mezclas de isómeros se aborda claramente en este artículo. Se obtienen derivados de 3-oxima como mezclas de isómeros E y Z en una relación de 1:1 aproximadamente. Los esfuerzos para separar los isómeros puros no tuvieron buen éxito y la separación se realizó solamente en casos particulares mediante un método complicado e ineficaz. Si el compuesto 22i se obtenía en un procedimiento de una etapa a partir del compuesto intermedio avanzado 1c con 85% de rendimiento, los correspondientes isómeros puros 22j y 22k se obtuvieron con un rendimiento muy bajo (32% de rendimiento y 16% respectivamente) en un procedimiento de dos etapas a partir del compuesto 22i. Por tanto, tal preparación no es sostenible realmente. En consecuencia, no se puede considerar adecuado resolver el problema de obtener androstanos y androstenos puros y potentes como inhibidores. La introducción de un grupo metilo en la posición adyacente de la 3-oxima resolvió el problema de obtener isómeros puros. Los compuestos 22c y 22d se obtuvieron como isómeros individuales, pero mostraron potencias bajas cuando se compararon con las mezclas de isómeros fácilmente obtenibles. El compuesto desmetílico 22b es en efecto más activo que su compuesto homólogo 22c en dos órdenes de magnitud. Del mismo modo, el compuesto 22d es 30 veces menos activo que el compuesto 22b.

45 Se sabe bien que la administración de mezclas de isómeros puede dar lugar a problemas debido a diferente estabilidad química y física, actividad farmacológica, toxicidad, y potencia de los isómeros; además, los isómeros pueden interconvertirse in vivo en diferentes proporciones. También la farmacocinética de los isómeros puede ser diferente, contribuyendo a aumentar las dificultades en el desarrollo de una mezcla de isómeros: en efecto, la absorción, metabolismo y excreción pueden variar, conduciendo a diferente disposición de los isómeros.

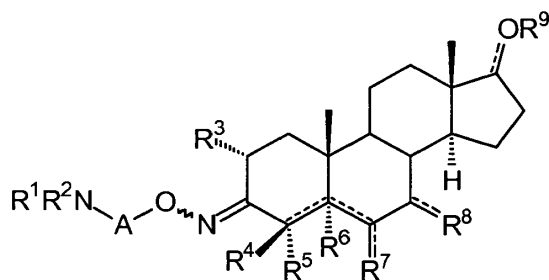
50 Por consiguiente, los organismos de control (FDA por ejemplo) establecen que: "los isómeros deben tratarse como fármacos separados y desarrollarse en consecuencia. No hay razón alguna para considerar el desarrollo de mezclas de isómeros geométricos o diastereoisómeros a menos que representen fortuitamente una razonable combinación de dosis fija. Incluso en ese caso, se debe examinar críticamente si la relación óptima de los dos isómeros es la relación producida por una síntesis".

55 Por tanto, los esfuerzos para obtener isómeros puros pueden resolver los problemas relacionados con el estudio y desarrollo de mezclas de isómeros.

Sumario de la invención

Se ha descubierto ahora que derivados de 3-aminoxima de androstanos y androstenos 2- y/o 4-sustituídos, opcionalmente 5- y/o 6- y/o 7-sustituídos, satisfacen las necesidades de proporcionar fármacos con alta pureza isomérica y una relación terapéutica mejor y/o mayor tiempo de acción. Algunos de estos compuestos resultan de la modificación de los compuestos descritos en el documento EP 0 825 197 y J. Med. Chem. 2003, 64, 3644-3654, que conduce a propiedades farmacológicas inesperadas, principalmente mayor potencia, cuando se correlacionan con su estructura.

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

**I**

10 en donde:

A es un alquileo(C₁-C₆) lineal o ramificado; R² es H, alquilo(C₁-C₆), o fenil-alquilo(C₁-C₄) y opcionalmente está sustituido con uno o más grupos hidroxilo, metoxilo, o etoxilo;

R¹ es alquilo(C₁-C₆) en donde R¹ y A se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno para formar un anillo monoheterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros no sustituido o sustituido, saturado o insaturado;

15 R³ es hidrógeno, hidroxilo, fluoro, cloro o bromo;

cuando el símbolo --- en posición 4 representa un enlace sencillo, R⁴ es hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo(C₁-C₆) o hidroxilo y R⁵ es hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo o hidroxilo;

R⁴ y R⁵, cuando el símbolo --- en posición 4 representa un enlace sencillo, se pueden tomar conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de espirociclopropano o espirociclopentano;

20 cuando el símbolo --- en posición 4 representa un doble enlace, R⁴ es fluoro, cloro, bromo, alquilo(C₁-C₆) o hidroxilo y R⁵ no está presente;

R⁶ es H, o OR¹⁰ o está ausente cuando el símbolo --- en posición 4 ó 5 representa un doble enlace;

R⁵ y R⁶, cuando los símbolos --- en posiciones 4 y 5 representan enlaces sencillos, se pueden tomar conjuntamente para formar un oxirano o anillo de ciclopropano;

25 cuando el enlace --- que une el átomo de carbono en posición 6 del esqueleto de androstano con R⁷ es un doble enlace, R⁷ es O, con el significado de un grupo cetónico, o N --- OR¹¹ o CR¹²R¹³;

cuando el enlace --- que une el átomo de carbono en posición 7 del esqueleto de androstano con R⁸ es un doble enlace, R⁸ es O, con el significado de un grupo cetónico, o N --- OR¹¹ o CR¹²R¹³;

30 cuando el enlace --- que une el átomo de carbono en posición 6 del esqueleto de androstano con R⁷ es un enlace sencillo, R⁷ es H, grupo alquilo(C₁-C₆), OR¹⁴, vinilo, etinilo, CHO, COOR¹⁵, ONO₂, NHCHO, espirociclopropano, espirooxirano, en donde el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, metoxilo o etoxilo;

R⁶ y R⁷, cuando los símbolos --- en posiciones 4, 5 y 6 representan enlaces sencillos, se pueden tomar conjuntamente para formar un oxirano o anillo de ciclopropano;

35 cuando el enlace --- que une el átomo de carbono en posición 7 del esqueleto de androstano con R⁸ es un enlace sencillo, R⁸ es H, grupo alquilo(C₁-C₆), OR¹⁴, vinilo, etinilo, CHO, COOR¹⁵, ONO₂, NHCHO, espirociclopropano, espirooxirano, en donde el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, metoxilo o etoxilo;

40 R⁹ es H, grupo alquilo(C₁-C₆) o grupo alquilcarbonilo(C₂-C₇), cuando el enlace --- en posición 17 del esqueleto de androstano es un enlace sencillo, y cuando la posición enlazante 17 es un doble enlace R⁹ no está presente;

R¹⁰ es H, grupo alquilo(C₁-C₆) o alquilcarbonilo(C₂-C₇) ;

R¹¹ es H, grupo alquilo(C₁-C₆) o alquilcarbonilo(C₂-C₇);

R¹² y R¹³, que pueden ser iguales o diferentes, son H, alquilo(C₁-C₆) o F;

R¹⁴ es H, grupo alquilo(C₁-C₆) o alquilcarbonilo(C₂-C₇);

5 R¹⁵ es H o alquilo(C₁-C₆);

R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, y R¹⁵, cuando están presentes en el mismo compuesto en posiciones diferentes, pueden ser iguales o diferentes;

el símbolo ******* representa un diastereoisómero E o Z;

10 el símbolo **---** en posiciones 4, 5, 6, 7, y 17 representa, independientemente, un enlace sencillo o doble, y cuando es un enlace sencillo exocíclico en posiciones 6, 7, o 17, puede adoptar una orientación α o β;

con las siguientes condiciones:

cuando R⁴ es H y R⁵ es metilo, tanto R⁷ como R⁹ no tienen el significado de grupos cetónicos;

cuando R⁴ es hidroxilo, R⁵ no es hidroxilo, fluoro, bromo, y cloro y viceversa; que R³, R⁴ y R⁵ no son hidrógenos a la vez.

15 Cuando los compuestos de fórmula (I) pueden presentar tautomería, la fórmula se destina a cubrir todos los tautómeros de compuestos de fórmula (I).

La invención proporciona también el compuesto: (E)-3-(2-aminoetoxiimino-4-isopropilandro-4-en-17β-ol.

20 En el alcance de la invención se incluyen también las sales farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables son sales que conservan la actividad biológica de la base y se derivan de ácidos farmacéuticamente aceptables conocidos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, fumárico, succínico, oxálico, málico, tartárico, maleico, cítrico, metanosulfónico o benzoico y otros habitualmente usados en la técnica. Los grupos alquilo(C₁-C₆) pueden ser cadenas ramificadas o lineales o grupos cíclicos, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Los grupos alquilenos(C₁-C₆) pueden ser cadenas ramificadas o lineales o grupos cíclicos, por ejemplo metileno, etileno, 25 trimetileno, propileno, tetrametileno, dimetiletileno, ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno o ciclohexileno.

R¹ y A se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno para formar un anillo monoheterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros no sustituido o sustituido, saturado o insaturado, los heterociclos son preferiblemente 3-pirrolidinilo, 3-azetidínilo, 4-piperidinilo o 3-piperidinilo.

30 Los grupos alquilcarbonilo(C₂-C₇) pueden ser cadenas ramificadas, lineales o cíclicas y preferiblemente son acetilo, propionilo, butirilo, pivaloilo, ciclopentano-carbonilo o benzoilo.

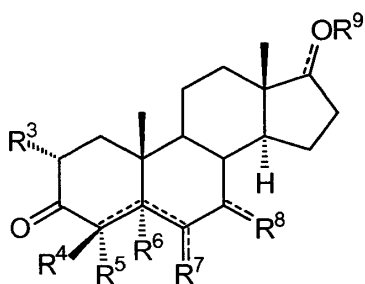
Los grupos anhídridos alcoxycarbonílicos (C₄-C₁₄) pueden contener cadenas ramificadas, lineales o cíclicas y preferiblemente son anhídrido acético, anhídrido propiónico, anhídrido benzoico, anhídrido benciloxycarbonílico y similares.

35 El enlace **---** en posición "x" representa un enlace sencillo o doble a menos que se especifique de otro modo, que une el átomo de carbono de la posición x al átomo de carbono de la posición "x+1" del esqueleto de androstano o a su sustituyente. El último caso se refiere a átomos de carbono de las posiciones 6, 7 y 17 solamente.

Algunos compuestos de la fórmula (I) pueden ser también profármacos de las formas activas. Otro objetivo 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 cardíaca e hipertensión.

40 Descripción detallada de la invención

La invención proporciona además un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (I) haciendo reaccionar compuestos de fórmula general (II)



II

en donde los símbolos R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , y \equiv tienen los significados definidos anteriormente, con compuestos de fórmula general (III),



- 5 en donde R^2 , R^1 , y A tienen los significados definidos anteriormente, 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, piridina, agua o sus mezclas, a una temperatura que varía de 0°C a la temperatura de reflujo. La reacción se puede realizar en presencia de una base tal como hidróxido sódico o potásico, carbonato sódico o potásico, hidrogenocarbonato sódico o potásico, o de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido acético, o de una sal tal como acetato sódico o potásico, fosfato sódico o potásico, hidrogenofosfato disódico o dipotásico, dihidrogenofosfato sódico o potásico. Los compuestos de fórmula general (I) en donde los símbolos A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 tienen los significados definidos anteriormente y al menos uno de \equiv representa un enlace sencillo, pueden obtenerse por reducción de los correspondientes compuestos de la fórmula general + (I) en donde \equiv representa un doble enlace, por hidrogenación catalítica con gas hidrógeno o en condiciones de transferencia de hidrógeno, en presencia de un catalizador metálico tal como Pd/C, PtO_2 , Pt, Pt/C o níquel Raney. Como reactivo de transferencia de hidrógeno se puede usar hipofosfito sódico o ciclohexadieno. Se puede realizar la reacción en un disolvente, tal como por ejemplo etanol, metanol, acetato de etilo, dioxano, tetrahidrofurano, ácido acético, N,N-dimetilformamida, agua o sus mezclas, a una temperatura que varía entre 0°C y la temperatura de reflujo, a una presión que varía de la presión atmosférica a 10 atm. Según el sustrato y las condiciones usadas, la hidrogenación puede afectar selectivamente a uno o más dobles enlaces.

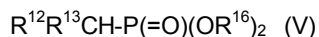
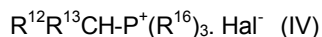
Los compuestos de fórmula general (I) en donde los símbolos A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , y \equiv tienen los significados definidos anteriormente, R^7 no es $\text{N} \equiv \text{OR}^{11}$ y R^8 es $\text{N} \equiv \text{OR}^{11}$ cuando el enlace \equiv que une el átomo de carbono de la posición 6 con R^7 puede ser un enlace sencillo o doble y el enlace que une el átomo de carbono de la posición 7 del esqueleto de androstano con R^8 es un doble enlace, pueden obtenerse a partir de los correspondientes compuestos de fórmula general (I) en donde R^8 es O, con el significado de un grupo cetónico, con uno de los métodos descritos en la bibliografía para tales reacciones, tal como por ejemplo por reacción con compuestos de fórmula general $\text{H}_2\text{NOR}^{11}$ en donde R^{11} tiene los significados definidos anteriormente, en las condiciones de reacción descritas anteriormente para la reacción de compuestos (II) con compuestos (III).

Los compuestos de fórmula general (I) en donde los símbolos A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , y \equiv tienen los significados definidos anteriormente, R^7 es $\text{N} \equiv \text{OR}^{11}$ y R^8 no es $\text{N} \equiv \text{OR}^{11}$ cuando el átomo de carbono de la posición 7 del esqueleto de androstano con R^8 puede ser enlace sencillo o doble, pueden obtenerse a partir de los correspondientes compuestos de fórmula general (I) en donde R^7 es O, con el significado de un grupo cetónico, con uno de los métodos descritos en la bibliografía tal como, por ejemplo, por reacción con compuestos de fórmula general $\text{H}_2\text{NOR}^{11}$, usando las condiciones de reacción descritas anteriormente para la reacción de compuestos (II) con compuestos (III).

Los compuestos de fórmula general (I) en donde los símbolos A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , y \equiv tienen los significados definidos anteriormente, R^7 y R^8 son $\text{N} \equiv \text{OR}^{11}$ pueden obtenerse a partir de los correspondientes compuestos de fórmula general (I) en donde R^7 y R^8 son O, con el significado de grupos cetónicos, con uno de los métodos descritos en la bibliografía para tales reacciones, tal como como, por ejemplo, por reacción con compuestos de fórmula general $\text{H}_2\text{NOR}^{11}$, en las condiciones de reacción descritas anteriormente para la reacción de compuestos (II) con compuestos (III).

Los compuestos de fórmula general (I) en donde los símbolos A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , y \equiv tienen los significados definidos anteriormente, y R^7 no es $\text{CR}^{12}\text{R}^{13}$ y R^8 es $\text{CR}^{12}\text{R}^{13}$ cuando el enlace \equiv que une el átomo de carbono en posición 6 con R^7 puede ser un enlace sencillo o doble, pueden obtenerse a partir de los correspondientes compuestos de fórmula general (I) en donde R^8 es O, con el significado

de un grupo cetónico, con uno de los métodos descritos en la bibliografía para tales reacciones, tal como, por ejemplo, por reacción con compuestos de fórmula general (IV) y (V).



- 5 en donde R^{12} y R^{13} son como se han definido anteriormente, R^{16} es un alquilo (C_1-C_6) o arilo, y Hal es halógeno, tal como, por ejemplo, cloro, bromo o yodo. La reacción con compuestos de fórmula general (IV) o (V) se puede realizar 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 que varía de $-78^\circ C$ a la temperatura de reflujo. La reacción se realiza en presencia de una base tal como, por ejemplo, hidruro sódico o potásico, metóxido sódico o potásico, terc-butóxido sódico o potásico. La reacción se puede realizar también en una mezcla de disolvente orgánico tal como, por ejemplo, diclorometano, clorobenceno, tolueno, hexano, y agua, en presencia de hidróxido sódico o potásico y una sal de amonio cuaternario tal como, por ejemplo, cloruro o bromuro o yoduro o hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, a una temperatura que varía de $0^\circ C$ a la temperatura de reflujo de la mezcla. La reacción con compuestos de fórmula general (V) puede realizarse también en agua o en una mezcla de los disolventes mencionados anteriormente con agua, a una temperatura que varía de $0^\circ C$ a la temperatura de reflujo. Estas reacciones pueden realizarse en presencia de una base tal como, por ejemplo, hidróxido sódico o potásico, hidrogenocarbonato sódico o potásico, carbonato sódico o potásico, trietilamina, diisopropiletilamina, opcionalmente en presencia de una sal tal como cloruro de litio.

- 20 Los compuestos de fórmula general (I) en donde los símbolos A , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , y \equiv tienen los significados definidos anteriormente, y R^7 es $CR^{12}R^{13}$ y R^8 no es $CR^{12}R^{13}$ cuando el enlace \equiv que une el átomo de carbono en posición 7 del esqueleto de androstano con R^8 es un enlace sencillo o doble, pueden obtenerse a partir de los correspondientes compuestos de fórmula general (I) en donde R^7 es O, con el significado de un grupo cetónico, por reacción con compuestos de fórmula general (IV) y (V), como se definió anteriormente, usando las condiciones de reacción descritas anteriormente. Los compuestos de fórmula general (I) en donde los símbolos A , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , y \equiv tienen los significados definidos anteriormente, y R^7 y R^8 son $CR^{12}R^{13}$, se pueden obtener a partir de los correspondientes compuestos de fórmula general (I) en donde R^7 y R^8 son ambos O, con el significado de grupos cetónicos, por ejemplo por reacción con compuestos de fórmula general (IV) o (V), como se definió anteriormente, usando las condiciones de reacción descritas anteriormente.

- 30 Los compuestos de fórmula general (I) en donde los símbolos A , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , y \equiv tienen los significados definidos anteriormente, y al menos uno de R^7 y R^8 es hidroximetilo, se pueden obtener a partir de los correspondientes compuestos de fórmula general (I) en donde al menos uno de R^7 y R^8 es $CR^{12}R^{13}$, en donde R^{12} y R^{13} son hidrógenos, con uno de los métodos descritos en la bibliografía para tales reacciones tal como, por ejemplo, por reacción con un borano tal como, por ejemplo, diborano, o sus complejos con dimetilamina o sulfuro de dimetilo, 9-borabicyclononano, diisopino-canfenilborano, diisoamilborano, en un disolvente etéreo tal como, por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, seguido por tratamiento con una disolución acuosa alcalina de peróxido de hidrógeno o perborato sódico.

- 35 Con los mismos métodos, también se pueden obtener compuestos de fórmula general (I) en donde los símbolos A , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , y \equiv tienen los significados definidos anteriormente, y al menos uno de R^7 y R^8 es hidroxietilo, a partir de los correspondientes compuestos de fórmula general (I) en donde al menos uno de R^7 y R^8 es vinilo. Compuestos de fórmula general (I) en donde al menos uno de R^7 y R^8 es vinilo se pueden obtener por reacción de compuestos de fórmula general (I) en donde al menos uno de R^7 y R^8 es CHO, con cloruro o bromuro o yoduro de metiltrifenilfosfonio usando las mismas condiciones de reacción descritas anteriormente que implican compuestos de fórmula general (IV) o (V).

- 40 Los compuestos de fórmula general (I) en donde los símbolos A , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , y \equiv tienen los significados definidos anteriormente y al menos uno de R^7 y R^8 es O, con el significado de grupos cetónicos, se pueden obtener a partir de los correspondientes compuestos de fórmula general (I) en donde al menos uno de R^7 y R^8 es hidroxilo, con uno de los reactivos descritos en la bibliografía para tales oxidaciones tal como, por ejemplo, ácido yodoxibenzoico, peryodinano de Dess-Martin, cloruro de oxalilo y trietilamina y DMSO, CrO_3 en piridina o en ácido sulfúrico y acetona, clorocromato de piridinio o dicromato de piridinio.

- 45 Usando las mismas reacciones oxidantes descritas anteriormente, los compuestos de fórmula general (I) en donde R^9 está ausente se pueden obtener por tratamiento de compuestos de fórmula general (I) en donde R^9 es hidrógeno.

- 50 Los compuestos de fórmula general (I) en donde los símbolos A , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , y \equiv tienen los significados definidos anteriormente, y al menos uno de R^7 y R^8 es OR^{14} , siendo R^{14} hidrógeno, se pueden obtener a partir de los correspondientes compuestos de fórmula general (I) en donde al menos uno de R^7 y R^8 es O, con el significado de grupo cetónico, por reducción con un hidruro complejo tal como, por ejemplo, $NaBH_4$, opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis tal como, por ejemplo, $CeCl_3$, en un disolvente alcohólico o etéreo, o $LiAlH_4$ en un disolvente etéreo, $LiBH_4$ o $LiAl(tBuO)_3H$ o con un metal tal como, por ejemplo, sodio, en un disolvente alcohólico, a una temperatura que varía de $0^\circ C$ a la temperatura de reflujo de la mezcla.

Usando las mismas reacciones reductoras descritas anteriormente, los compuestos de fórmula general (I) en donde R^9 es hidrógeno se pueden obtener por tratamiento de compuestos de fórmula general (I) en donde R^9 está ausente.

Los compuestos de fórmula general (I) en donde R^9 es alquilo(C_1-C_6) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (I), en donde R^9 es hidrógeno, por tratamiento con una base tal como, por ejemplo, hidruro sódico o potásico, metóxido sódico o potásico, terc-butóxido sódico o potásico, diisopropilamida de litio en un disolvente tal como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, dimetilsulfóxido o sus mezclas, a una temperatura que varía de -78°C a la temperatura de reflujo, seguido por inactivación con un alquilo(C_1-C_6)-LG, en donde LG es un grupo eliminable tal como, por ejemplo, cloro, bromo, yodo, mesiloxilo, p-toluensulfoniloxilo, trifluorometanosulfoniloxilo, a una temperatura que varía de -78°C a la temperatura de reflujo. La reacción se puede realizar también en una mezcla de disolvente orgánico tal como, por ejemplo, diclorometano, clorobenceno, tolueno, hexano, y agua, en presencia de hidróxido sódico o potásico y una sal de amonio cuaternario tal como, por ejemplo, cloruro o bromuro o yoduro o hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, a una temperatura que varía de 0°C a la temperatura de reflujo de la mezcla.

Los compuestos de fórmula general (I) en donde R^9 es alquilcarbonilo(C_2-C_7) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (I), en donde R^9 es hidrógeno, por reacción con un apropiado haluro de alquilcarbonilo(C_2-C_7) o anhídrido alquilcarbonílico(C_4-C_{14}) en un disolvente tal como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, diclorometano, piridina o sus mezclas, a una temperatura que varía de -78°C a la temperatura de reflujo, opcionalmente en presencia de una base tal como, por ejemplo, trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina. Se puede realizar también la misma reacción con el correspondiente ácido carboxílico(C_2-C_7) en un disolvente tal como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, acetona, acetato de etilo, diclorometano, cloroformo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, agua, o sus mezclas, a una temperatura que varía de -30°C a la temperatura de reflujo, en presencia de un reactivo de condensación tal como N,N'-díciclohexilcarbodiimida, hidrocloreuro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida.

Los compuestos de fórmula general (II), como se ha definido anteriormente, se pueden preparar partiendo de compuestos conocidos con funcionalidad adecuada en las diferentes posiciones, ya descritos en la bibliografía, o a partir de compuestos disponibles comercialmente tales como, por ejemplo, testosterona, siguiendo los procedimientos generales que figuran más adelante. Se ha descrito 4-metiltestosterona y 17β -hidroxi-4,4-dimetilandrosta-5-en-3-ona por Atwater et al., J. Am. Chem. Soc., 1957, 5315; se ha descrito 17β -hidroxi-4,4-dimetilandrosta-3-ona por Rosenkranz et al., J. Org. Chem., 1957, 602; se ha descrito 4-(espirociclopropan)- 17β -hidroxiandrosta-5-en-3-ona por Youngdale en el documento US3793308 (1974); se ha descrito 2α -fluorodihidrotestosterona por Nakanishi et al., J. Am. Chem. Soc., 1959, 5259; se ha descrito 4-espirociclopentan- 17β -hidroxiandrosta-5-en-3-ona por Rizvi S.Q.A. et al., J. Org. Chem., 1974, 1127; se ha descrito 6-metoxi- 17β -hidroxiandrosta-4,6-dien-3-ona por Sollman P.B. et al., J. Org. Chem., 1961, 4180 y 4-isopropil- 17β -hidroxiandrosta-4-en-3-ona en el documento WO2002000681.

Los compuestos de fórmula general (II) en donde R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 tienen los significados definidos anteriormente, el símbolo --- en posición 4 representa un enlace sencillo, los otros símbolos --- tienen los significados definidos anteriormente y R^3 es fluoro, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde R^3 es hidrógeno, con uno de los métodos descritos en la bibliografía para tales reacciones, tal como por ejemplo la reacción del correspondiente 2-enol-3-éster con CF_3OF , 2-enol-3-éter con FCIO_3 , o 2-enol-3-sililéter con triflato de N-fluoropiridinio a una temperatura que varía de -78°C a la temperatura de reflujo.

Los compuestos de fórmula general (II) en donde R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 tienen los significados definidos anteriormente, el símbolo --- en posición 4 representa un enlace sencillo, los otros símbolos --- tienen los significados definidos anteriormente y R^3 es cloro, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde R^3 es hidrógeno, con uno de los métodos descritos en la bibliografía tal como, por ejemplo, reacción con t-BuOCl o cloruro de acetilo y MnO_2 en ácido acético a una temperatura que varía de -78°C a la temperatura de reflujo.

Los compuestos de fórmula general (II) en donde R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 tienen los significados definidos anteriormente, el símbolo --- en posición 4 representa un enlace sencillo, los otros símbolos --- tienen los significados definidos anteriormente y R^3 es bromo, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde R^3 es hidrógeno, con uno de los métodos descritos en la bibliografía, tal como por ejemplo reacción con bromo en ácido acético, bromuro perbromuro de piridinio en ácido acético, PhSeBr en EtOAc, o a partir de un correspondiente 2-enol-3-éter con NBS en t-BuOH en presencia de un ácido tal como H_2SO_4 , a una temperatura que varía de -78°C a la temperatura de reflujo.

Los compuestos de fórmula general (II) en donde R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 tienen los significados definidos anteriormente, los símbolos --- en posiciones 4 y 5 son enlaces sencillos, los otros símbolos --- tienen los significados definidos anteriormente y R^3 es hidroxilo, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) sustituidos con un 2α - o 2β -bromo, con uno de los métodos descritos en la bibliografía tal como, por ejemplo, reacción con una base tal como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaOH, KOH, en agua y un disolvente orgánico, o hidrogenosulfato de tetrabutilamonio en un disolvente orgánico, o a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde R^3 es hidrógeno con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis tal como BF_3 , o a partir de la reacción de

- un compuesto de fórmula general (II) por la vía de su correspondiente 2-enol-3-sililéter, con ácido m-cloroperbenzoico seguido por hidrólisis con un ácido o ion fluoruro, a una temperatura que varía de -78°C a la temperatura de reflujo. Los compuestos de fórmula general (II) en donde R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 tienen los significados definidos anteriormente, el símbolo = en posición 4 representa un doble enlace, los otros símbolos = tienen los significados definidos anteriormente, R^4 es fluoro y R^5 no está presente, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde R^4 es Bu_3Sn , con uno de los métodos descritos en la bibliografía para tales reacciones, tal como por ejemplo por reacción con Cs_2CO_3 y flúor, a una temperatura que varía de -78°C a la temperatura de reflujo de la mezcla. Los compuestos en donde R^4 es $n\text{-Bu}_3\text{Sn}$ se pueden obtener a partir de los correspondientes compuestos de fórmula general (II) en donde R^4 es bromo.
- Los compuestos de fórmula general (II) en donde R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 tienen los significados definidos anteriormente, el símbolo = en posición 4 es un doble enlace, los otros símbolos = tienen los significados definidos anteriormente, R^4 es cloro y R^5 no está presente, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde R^4 es hidrógeno, con uno de los métodos descritos en la bibliografía tal como, por ejemplo, por reacción con SOCl_2 en piridina, o a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde R^4 es hidrógeno, R^5 y R^6 se toman conjuntamente para formar un anillo oxiránico, con HCl o cloruro de benzoílo y YCl_3 , a una temperatura que varía de -78°C a la temperatura de reflujo.
- Los compuestos de fórmula general (II) en donde R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 tienen los significados definidos anteriormente, el símbolo = en posición 4 representa un doble enlace, los otros símbolos = tienen los significados definidos anteriormente, R^4 es bromo y R^5 no está presente, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde R^4 es hidrógeno, R^5 y R^6 se toman conjuntamente para formar un anillo oxiránico, con uno de los métodos descritos en la bibliografía tal como, por ejemplo, por reacción con bromo y una base orgánica tal como piridina o s-colidina en ácido acético, a una temperatura que varía de -78°C a la temperatura de reflujo. Los compuestos de fórmula general (II) en donde R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 tienen los significados definidos anteriormente, R^4 es hidroxilo y R^5 no está presente, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde R^4 es hidrógeno, R^5 y R^6 se toman conjuntamente para formar un anillo oxiránico, con uno de los métodos descritos en la bibliografía tal como, por ejemplo, por reacción con un ácido fuerte tal como HCl o H_2SO_4 , o con una base tal como NaOH , KOH , seguida por un ácido, y un disolvente orgánico, a una temperatura que varía de -78°C a la temperatura de reflujo.
- Los compuestos de fórmula general (II) en donde R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 tienen los significados definidos anteriormente, el símbolo = en posición 5 representa un doble enlace, los otros símbolos = tienen los significados definidos anteriormente y R^4 o R^5 es fluoro, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde R^4 y R^5 son hidrógeno, o R^5 y R^4 son hidrógeno y alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) respectivamente, con uno de los métodos descritos en la bibliografía para tales reacciones tal como, por ejemplo, reacción del correspondiente 3,5-dienol-3-sililéter con triflato de N-fluoropiridinio, 3,5-dien-3-amina con FCIO_3 , a una temperatura que varía de -78°C a la temperatura de reflujo de la mezcla; o a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde R^4 y R^5 son hidrógeno, el símbolo = en posición 5 es un doble enlace, con uno de los métodos descritos en la bibliografía para tales reacciones, tal como por ejemplo por reacción con una base fuerte tal como LDA , KH o NaH , seguido por adición de FCIO_3 o N-fluorobis(fenilsulfonil)amina, a una temperatura que varía de -78°C a la temperatura de reflujo; o a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde R^4 y R^5 son hidrógeno, o R^5 y R^4 son hidrógeno y alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) respectivamente, con uno de los métodos descritos en la bibliografía para tales reacciones, tal como por ejemplo por reacción del correspondiente 3-cetoderivado con selectfluor® en un disolvente tal como acetonitrilo, isopropanol, a una temperatura que varía de 0°C a la temperatura de reflujo de la mezcla.
- Los compuestos de fórmula general (II) en donde R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 tienen los significados definidos anteriormente, los símbolos = en posición 4 y 5 son enlaces sencillos, los otros símbolos = tienen los significados definidos anteriormente, uno de R^4 y R^5 es fluoro siendo el otro alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) o H , se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde uno de R^4 y R^5 es hidrógeno siendo el otro H o alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), con uno de los métodos descritos en la bibliografía para tales reacciones, tal como por ejemplo reacción del correspondiente 3-enolsililéter con triflato de N-fluoropiridinio, 3-enamina con FCIO_3 , a una temperatura que varía de -78°C a la temperatura de reflujo.
- Los compuestos de fórmula general (II) en donde R^3 , R^7 , R^8 , R^9 tienen los significados definidos anteriormente, R^6 es hidroxilo, los símbolos = tienen los significados definidos anteriormente y R^4 o R^5 es fluoro, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde R^4 es hidrógeno, R^5 y R^6 tomados conjuntamente forman un anillo oxiránico, con uno de los métodos descritos en la bibliografía para tales reacciones, tal como por ejemplo reacción con $n\text{-Bu}_4\text{NF}$, KF , CsF a una temperatura que varía de -78°C a la temperatura de reflujo.
- Los compuestos de fórmula general (II) en donde R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 tienen los significados definidos anteriormente, los símbolos = en posición 4 y 5 representan enlaces sencillos, los otros símbolos = tienen los significados definidos anteriormente, R^4 o R^5 es cloro, o uno de R^4 y R^5 es H siendo el otro alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde R^4 o R^5 es hidrógeno, o uno de R^4 o R^5 es H siendo el otro alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$)), con uno de los métodos descritos en la bibliografía para tales reacciones, tal como por ejemplo reacción con $t\text{-BuOCl}$, opcionalmente en presencia de HCl , a una temperatura que varía de -78°C a la temperatura de reflujo.

5 Los compuestos de fórmula general (II) en donde R^3, R^6, R^7, R^8, R^9 tienen los significados definidos anteriormente, los símbolos \equiv en posición 4 y 5 son enlaces sencillos, los otros símbolos \equiv tienen los significados definidos anteriormente, R^4 o R^5 es bromo, o uno de R^4 y R^5 es H siendo el otro alquilo(C_1-C_6), se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde R^4 o R^5 es hidrógeno, o uno de R^4 y R^5 es H siendo el otro alquilo(C_1-C_6), con uno de los métodos descritos en la bibliografía para tales reacciones, tal como por ejemplo reacción con bromo en ácido acético, a una temperatura que varía de -78°C a la temperatura de reflujo.

10 Los compuestos de fórmula general (II) en donde R^3, R^6, R^7, R^8, R^9 tienen los significados definidos anteriormente, el símbolo \equiv en posición 5 representa un doble enlace, los otros símbolos \equiv tienen los significados definidos anteriormente y R^4 o R^5 es hidroxilo o uno de R^4 y R^5 es OH siendo el otro alquilo(C_1-C_6), se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) donde R^4 y R^5 son hidrógeno, o uno de R^4 y R^5 es H siendo el otro alquilo(C_1-C_6), con uno de los métodos descritos en la bibliografía para tales reacciones, tal como por ejemplo reacción con $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ en AcOH , seguido por hidrólisis del acetato intermedio, a una temperatura que varía de 0°C a la temperatura de reflujo.

15 Los compuestos de fórmula general (II) en donde R^3, R^6, R^7, R^8, R^9 tienen los significados definidos anteriormente, los símbolos \equiv en posición 4 y 5 son enlaces sencillos, los otros símbolos \equiv tienen los significados definidos anteriormente, R^4 es hidroxilo y R^5 es H o alquilo(C_1-C_6), se pueden obtener a partir de los correspondientes compuestos de fórmula general (II) en donde R^4 es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6), el símbolo \equiv en posición 4 es doble enlace, con uno de los métodos descritos en la bibliografía para tales reacciones, tal como por ejemplo con un borano como diborano, o sus complejos con tetrahidrofurano, dimetilamina o dimetilsulfóxido, 9-borabicyclononano, diisopinocanfenilborano, diisoamilborano, en un disolvente etéreo como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, seguido por tratamiento con una disolución acuosa alcalina de peróxido de hidrógeno o perborato sódico.

25 Los compuestos de fórmula general (II) en donde R^3, R^6, R^7, R^8, R^9 y los símbolos \equiv tienen los significados definidos anteriormente, R^4 es alquilo(C_1-C_6), el enlace \equiv en posición 4 representa un doble enlace, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde R^4 es hidrógeno, el enlace \equiv en posición 4 es un doble enlace, con uno de los reactivos descritos en la bibliografía para tales reacciones, como por ejemplo por tratamiento con una base tal como por ejemplo hidruro sódico o potásico, metóxido sódico o potásico, terc-butóxido sódico o potásico, diisopropilamida de litio, amida sódica, amida de litio en un disolvente tal como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, t-BuOH, amoníaco líquido o sus mezclas, a una temperatura que varía de -78°C a la temperatura de reflujo, seguido por inactivación con un alquilo(C_1-C_6)-LG, en donde LG es un grupo eliminable tal como por ejemplo cloro, bromo, yodo, mesiloxilo, trifluorometanosulfoniloxilo, p-toluensulfoniloxilo, a una temperatura que varía de -78°C a la temperatura de reflujo. La reacción se puede realizar también en diclorometano, clorobenceno, tolueno, hexano, y agua o sus mezclas, en presencia de hidróxido sódico o potásico y una sal de amonio cuaternario tal como, por ejemplo, cloruro o bromuro o yoduro o hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, a una temperatura que varía de 0°C a la temperatura de reflujo.

35 Los compuestos de fórmula general (II) en donde R^3, R^6, R^7, R^8, R^9 y los símbolos \equiv tienen los significados definidos anteriormente, siendo R^4 y R^5 idénticos y son alquilo(C_1-C_6), cuando el enlace \equiv en posición 5 representa un doble enlace, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde R^4 es hidrógeno, cuando el enlace \equiv en posición 4 es un doble enlace, con uno de los métodos descritos anteriormente usando un exceso de alquilo(C_1-C_6)-LG.

40 Los compuestos de fórmula general (II) en donde R^3, R^6, R^7, R^8, R^9 y los símbolos \equiv tienen los significados definidos anteriormente, R^4 es alquilo(C_1-C_6) y R^5 es metilo o etilo, R^4 y R^5 son grupos alquilo diferentes, el enlace \equiv en posición 5 es un doble enlace, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde R^4 es alquilo(C_1-C_6), el enlace \equiv en posición 4 representa un doble enlace, con uno de los métodos descritos anteriormente, usando metil-LG o etil-LG, en donde LG es un grupo eliminable, como se ha definido anteriormente o a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde R^4 es metilo o etilo, el enlace \equiv en posición 4 representa un doble enlace, con uno de los métodos descritos anteriormente, usando etil-LG o metil-LG respectivamente.

45 Los compuestos de fórmula general (II) en donde R^3, R^6, R^7, R^8, R^9 y los símbolos \equiv tienen los significados definidos anteriormente, R^4 y R^5 se toman conjuntamente con el significado de espirociclopropano, el enlace \equiv en posición 5 representa un doble enlace, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde R^4 es hidrógeno y R^5 no está presente, el enlace \equiv en posición 4 representa un doble enlace, con uno de los métodos descritos anteriormente, usando 1,2-dibromoetano o 1,2-diiodoetano o 1,2-dicloroetano como reactivos alquilantes.

55 Los compuestos de fórmula general (II) en donde R^3, R^6, R^7, R^8, R^9 y los símbolos \equiv tienen los significados definidos anteriormente, R^4 y R^5 se toman conjuntamente con el significado de espirociclopentano, el enlace \equiv en posición 5 representa un doble enlace, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde R^4 es hidrógeno y R^5 no está presente, el enlace \equiv en posición 4 representa un doble enlace, con uno de los métodos descritos anteriormente usando 1,4-dihalobutano como reactivo alquilante, en donde los halógenos pueden ser bromo, cloro o yodo.

- Los compuestos de fórmula general (II) en donde R^3, R^6, R^7, R^8, R^9 y los símbolos \equiv tienen los significados definidos anteriormente, R^4 y R^5 se toman conjuntamente con el significado de espirociclopropano, se pueden obtener a partir del correspondiente 3-hidroxi, 4-cetoderivado adecuadamente protegido por reacción con un haluro de metiltrifenilfosfonio en las mismas condiciones de reacción anteriormente descritas que implican compuestos de
- 5 fórmula general (IV) o (V) para dar el correspondiente 4-metilderivado y posterior reacción del último con uno de los reactivos descritos en la bibliografía para tales reacciones tal como, por ejemplo, diyodometano y dietilestaño o aleación de estaño-cobre.
- Los compuestos de fórmula general (II) en donde R^3, R^6, R^7, R^8, R^9 y los símbolos \equiv tienen los significados definidos anteriormente, uno de R^4 y R^5 es hidroxilo siendo el otro alquilo(C_1-C_6), se pueden obtener a partir de los
- 10 correspondientes 3-hidroxiderivados adecuadamente protegidos, 4-cetoderivados por reacción con un alquilo(C_1-C_6)MetY, en donde Met es un átomo metálico e Y es nada, halógeno o un átomo metálico diferente dependiendo del estado de oxidación del átomo metálico Met, tal como por ejemplo Li, MgCl, MgBr, MgI, ZnCl, y CuLi, en un disolvente etéreo a una temperatura que varía de -78°C a la temperatura de reflujo.
- Los compuestos de fórmula general (II) en donde R^3, R^4, R^8, R^9 y los símbolos \equiv tienen los significados definidos anteriormente, R^5 y R^6 , o R^6 y R^7 se toman conjuntamente para formar un anillo oxiránico, se pueden obtener a partir
- 15 de compuestos de fórmula general (II) en donde R^5 y R^6 , o R^6 y R^7 son hidrógeno, cuando el enlace \equiv en posición 4 o en posición 5 del esqueleto de androstano representa un doble enlace, respectivamente, con uno de los reactivos descritos en la bibliografía para tales reacciones, tal como por ejemplo ácido perbenzoico, ácido m-cloroperbenzoico, perftalato magnésico, ácido perftálico, ácido peracético o peróxido de hidrógeno e hidróxido sódico en acetonitrilo.
- Los compuestos de fórmula general (II) en donde R^3, R^4, R^8, R^9 y los símbolos \equiv tienen los significados definidos anteriormente, R^5 y R^6 , o R^6 y R^7 , se toman conjuntamente para formar un anillo de ciclopropano, se pueden obtener
- 20 a partir de compuestos de fórmula general (II), en donde el enlace \equiv en posición 4 ó 5 representa un doble enlace respectivamente, con uno de los reactivos descritos en la bibliografía para tales reacciones, tal como por ejemplo diyodometano y dietilestaño o aleación de estaño-cobre, yoduro de trimetilsulfonio y una base fuerte.
- Los compuestos de fórmula general (II) en donde R^3, R^7, R^8, R^9 tienen los significados definidos anteriormente, uno de R^4 y R^5 es hidrógeno siendo el otro H o alquilo(C_1-C_6), los símbolos \equiv tienen los significados definidos
- 25 anteriormente, y R^6 es OR^{10} , con R^{10} que es hidrógeno, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde R^4 es H o alquilo(C_1-C_6), R^5 y R^6 tomados conjuntamente o R^6 y R^7 tomados conjuntamente forman un anillo oxiránico, con uno de los métodos descritos en la bibliografía para tales reacciones, tal como por
- 30 ejemplo reducción con $LiAlH_4$, $LiBH_4$, $Li(C_2H_5)_3H$ en un disolvente etéreo a una temperatura que varía de 0°C a la temperatura de reflujo.
- Los compuestos de fórmula general (II) en donde $R^3, R^4, R^5, R^6, R^8, R^9$ y \equiv tienen los significados definidos anteriormente, y R^7 es OR^{14} , con R^{14} que es hidrógeno, en donde los enlaces \equiv en posiciones 4, 5, 6 y 7 son
- 35 enlaces sencillos, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde el enlace \equiv en posición 5 es un doble enlace y R^7 es hidrógeno, con uno de los métodos descritos en la bibliografía para tales reacciones, tal como por ejemplo por reacción con un borano como diborano, o sus complejos con tetrahidrofurano, dimetilamina o sulfuro de dimetilo, 9-borabiclononano, diisopinocanfenilborano, diisoamilborano, en un disolvente etéreo tal como por ejemplo éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, seguido por tratamiento con una disolución acuosa alcalina de peróxido de hidrógeno o perborato sódico.
- Los compuestos de fórmula general (II) en donde R^3, R^4, R^5, R^8, R^9 y \equiv tienen los significados definidos
- 40 anteriormente, y R^6 y R^7 son OR^{10} y OR^{14} respectivamente, con R^{10} y R^{14} que son hidrógeno, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde el enlace \equiv en posición 5 es un doble enlace y R^7 es hidrógeno, con uno de los métodos descritos en la bibliografía para tales reacciones, tal como por ejemplo con
- 45 OsO_4 , $KMnO_4$, H_2O_2 y ácido fórmico, acético o peracético, seguido por hidrólisis del producto intermedio, a una temperatura que varía de 0°C a la temperatura de reflujo.
- Los compuestos de fórmula general (II) en donde R^3, R^4, R^5, R^8, R^9 y \equiv tienen los significados definidos
- 50 anteriormente, y R^6 y R^7 son OR^{10} y OR^{14} respectivamente, con R^{10} y R^{14} que son hidrógeno, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde R^6 y R^7 tomados conjuntamente forman un anillo oxiránico, con uno de los métodos descritos en la bibliografía para tales reacciones, tal como por ejemplo por hidrólisis ácida o básica, a una temperatura que varía de 0°C a la temperatura de reflujo.
- Los compuestos de fórmula general (II) en donde R^3, R^4, R^5, R^8, R^9 y \equiv tienen los significados definidos
- 55 anteriormente, y R^6 es OR^{10} , siendo R^{10} hidrógeno, y R^7 es O con el significado de un grupo cetónico, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde R^6 y R^7 tomados conjuntamente forman un anillo oxiránico, con uno de los métodos descritos en la bibliografía para tales reacciones, tal como por ejemplo por oxidación con CrO_3 en piridina o en presencia de un ácido tal como H_2SO_4 en acetona o ácido acético, opcionalmente en presencia de agua, a una temperatura que varía de 0°C a la temperatura de reflujo.
- Los compuestos de fórmula general (I) en donde $R^3, R^4, R^5, R^6, R^8, R^9$ y \equiv tienen los significados definidos
- anteriormente, y R^7 es OR^{14} , siendo R^{14} hidrógeno, cuando los enlaces \equiv en posiciones 4, 5, 6 y 7 son enlaces

- 5 sencillos, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde R^7 es O, con el significado de cetona, por reducción con un hidruro complejo tal como, por ejemplo, NaBH_4 , opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis tal como, por ejemplo, CeCl_3 , en un disolvente alcohólico o etéreo, o LiAlH_4 en un disolvente etéreo, LiBH_4 o $\text{LiAl}(\text{tBuO})_3\text{H}$ o con un metal tal como, por ejemplo, sodio, en un disolvente alcohólico, a una temperatura que varía de 0°C a la temperatura de reflujo.
- 10 Los compuestos de fórmula general (II) en donde $R^3, R^4, R^5, R^6, R^8, R^9$ y --- tienen los significados definidos anteriormente, R^7 es O con el significado de un grupo cetónico, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde R^7 es OR^{14} , siendo R^{14} hidrógeno, en donde el enlace --- que une el átomo de carbono en posición 6 del esqueleto de androstano con R^7 representa un enlace sencillo, con uno de los métodos descritos en la bibliografía, tal como por oxidación con uno de los reactivos descritos en la bibliografía para tales oxidaciones, tal como por ejemplo ácido yodoxibenzoico, peryodinano de Dess-Martin, cloruro de oxalilo y trietilamina y dimetilsulfóxido en cloruro de metileno, CrO_3 en piridina o en ácido sulfúrico y acetona, clorocromato de piridinio, dicromato de piridinio o anhídrido crómico en ácido sulfúrico/acetona.
- 15 Los compuestos de fórmula general (II) en donde $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^9$ y --- tienen los significados definidos anteriormente, en donde el enlace --- en posición 5 representa un doble enlace, y R^8 es O con el significado de un grupo cetónico, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde el enlace --- que une el átomo de carbono en posición 7 del esqueleto de androstano con R^8 es un enlace sencillo y R^8 es hidrógeno, con uno de los métodos descritos en la bibliografía para tales reacciones, por oxidación con uno de los reactivos descritos en la bibliografía para tales oxidaciones, tal como por ejemplo $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ en ácido acético en presencia de anhídrido acético; oxígeno o aire y N-hidroxiftalimida, opcionalmente en presencia de anhídrido acético y anhídrido perbenzoico o luz ultravioleta o un oxidante, tal como oxígeno y sales férricas en presencia de una sal orgánica de amonio cuaternario; oxígeno en presencia de un inductor de radicales, por ejemplo AIBN, seguido por tratamiento con anhídrido acético y piridina; t-BuOOH opcionalmente en presencia de otros oxidantes tales como CrO_3 , KMnO_4 , $\text{Mn}_3\text{O}(\text{OAc})_9$, $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, RuCl_3 y opcionalmente un catalizador de transferencia de fase de amonio cuaternario; KHSO_5 en fase homogénea o en un sistema de transferencia de fase.
- 20 Los compuestos de fórmula general (II) en donde $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^9$ y --- tienen los significados definidos anteriormente, en donde el enlace en posición 5 representa un doble enlace, y R^8 es OR^{14} , con R^{14} que es hidrógeno, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde el enlace --- que une el átomo de carbono en posición 7 del esqueleto de androstano con R^8 es un enlace sencillo y R^8 es hidrógeno, con uno de los métodos descritos en la bibliografía para tales reacciones, por oxidación por ejemplo con oxígeno en presencia de un sensibilizador, por ejemplo rosa de bengala, o un inductor de radicales, por ejemplo AIBN, seguido por reducción con un hidruro metálico complejo, sales ferrosas; con oxígeno y sales férricas en presencia de una sal orgánica de amonio cuaternario; con perbenzoato de t-butilo y Cu_2Br_2 ; con t-BuOCl, H_2O_2 y sales férricas; con ácido peracético y perclorato férrico o con $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ en ácido acético en presencia de anhídrido acético.
- 25 Los compuestos de fórmula general (II) en donde $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^9$ y --- tienen los significados definidos anteriormente, en donde el enlace --- en posición 4 representa un enlace sencillo, el enlace --- en posición 5 representa un enlace sencillo o doble, y R^8 es OR^{14} , con R^{14} que es hidrógeno, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde R^8 es oxígeno con el significado de un grupo cetónico, con uno de los métodos descritos en la bibliografía tal como por ejemplo reducción con un hidruro complejo, tal como por ejemplo NaBH_4 , opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis tal como por ejemplo CeCl_3 , en un disolvente alcohólico o etéreo, o LiAlH_4 en un disolvente etéreo, LiBH_4 o con un metal tal como por ejemplo sodio, en un disolvente alcohólico, a una temperatura que varía de 0°C a la temperatura de reflujo.
- 30 Los compuestos de fórmula general (II) en donde $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^9$ y --- tienen los significados definidos anteriormente, y R^8 es O con el significado de un grupo cetónico, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde el enlace --- que une el átomo de carbono en posición 7 con R^8 es un enlace sencillo y R^8 es OR^{14} , con R^{14} que es hidrógeno; con uno de los reactivos descritos en la bibliografía para tales oxidaciones, tal como por ejemplo ácido yodoxibenzoico, peryodinano de Dess-Martin, cloruro de oxalilo y trietilamina y DMSO, CrO_3 en piridina o en ácido sulfúrico y acetona, clorocromato de piridinio o dicromato de piridinio.
- 35 Los compuestos de fórmula general (II) en donde uno de R^7 y R^8 es alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), siendo O el otro con el significado de un grupo cetónico, se pueden preparar a partir de los correspondientes compuestos de fórmula general (II), en donde uno de R^7 y R^8 es hidrógeno siendo O el otro con el significado de un grupo cetónico, por tratamiento con una base, tal como por ejemplo NaH, KH, NaOMe, NaOtBu, KotBu o LDA en un disolvente tal como éter dietílico, dioxano, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, dimetilsulfóxido o sus mezclas, a una temperatura que varía de -78°C a la temperatura de reflujo, seguido por inactivación con un alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$)-LG, en donde LG es un grupo eliminable tal como por ejemplo cloro, bromo, yodo, mesiloxilo, p-toluensulfoniloxilo, trifluorometanosulfoniloxilo, a una temperatura que varía de -78°C a la temperatura de reflujo. La reacción se puede realizar también en diclorometano, clorobenceno, tolueno, hexano, agua o sus mezclas, en presencia de NaOH o KOH y una sal de amonio cuaternario tal como, por ejemplo, cloruro o bromuro o yoduro o hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, a una temperatura que varía de 0°C a la temperatura de reflujo.
- 40
- 45
- 50
- 55

Usando las mismas reacciones descritas anteriormente, los compuestos de fórmula general (II) en donde R^6 es OR^{10} con R^{10} que es alquilo(C_1-C_6), se pueden preparar por tratamiento de los correspondientes compuestos de fórmula general (II), en donde R^6 es hidroxilo, con compuestos de fórmula general alquilo(C_1-C_6)-LG, en donde LG es como se ha definido anteriormente.

- 5 Usando las mismas reacciones descritas anteriormente, los compuestos de fórmula general (II) en donde R^7 y R^8 , independientemente, son OR^{14} con R^{14} que es alquilo(C_1-C_6), se pueden preparar por tratamiento de los correspondientes compuestos de fórmula general (II), en donde R^7 y R^8 son hidroxilo, con compuestos de fórmula general alquilo(C_1-C_6)-LG, en donde LG es como se ha definido anteriormente.

- 10 Usando las mismas reacciones descritas anteriormente, los compuestos de fórmula general (II) en donde R^9 es grupo alquilo(C_1-C_6) se pueden obtener por tratamiento de compuestos de fórmula general (II) en donde R^9 es H, con compuestos de fórmula general alquilo(C_1-C_6)-LG, en donde LG es como se ha definido anteriormente.

- 15 Los compuestos de fórmula general (II) en donde uno de R^7 y R^8 es un grupo hidroximetilo y el otro es oxígeno con el significado de un grupo cetónico, y los símbolos $---$ en posiciones 4 y 5 son enlaces sencillos, se pueden preparar a partir de los correspondientes compuestos de fórmula general (II), en donde uno de R^7 y R^8 es hidrógeno y el otro es O, por tratamiento con una base tal como por ejemplo NaH, KH, NaOtBu, KOtBu, LDA en un disolvente tal como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dimetilsulfóxido, tolueno o sus mezclas, a una temperatura que varía de $-78^\circ C$ a la temperatura de reflujo, seguido por inactivación con paraformaldehído o trioxano; o por alquilación con paraformaldehído o trioxano en presencia de un ácido de Lewis tal como trimetilaluminio, opcionalmente en presencia de un ligando tal como 2,6-difenilfenol.

- 20 Los compuestos de fórmula general (II) en donde R^6 es OR^{10} y R^{10} es alquilcarbonilo(C_2-C_7) se pueden preparar por tratamiento de los correspondientes compuestos de fórmula general (II), en donde R^6 es hidroxilo, por reacción con un apropiado haluro de alquilcarbonilo(C_2-C_7) o anhídrido alquilcarbonílico(C_4-C_{14}) en un disolvente tal como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, diclorometano, piridina o sus mezclas, a una temperatura que varía de $-78^\circ C$ a la temperatura de reflujo, opcionalmente en presencia de una base tal como por ejemplo trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina. La misma reacción se puede realizar también con el correspondiente ácido carboxílico(C_2-C_7) en un disolvente tal como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, acetona, acetato de etilo, diclorometano, cloroformo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, agua, o sus mezclas, a una temperatura que varía de $-30^\circ C$ a la temperatura de reflujo, en presencia de un reactivo de condensación tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, hidrocloreuro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida, o el ácido carboxílico(C_2-C_7) puede ser tratado previamente con $SOCl_2$, $POCl_3$ o PCl_5 , y después hacerlo reaccionar con el compuesto anteriormente descrito de fórmula general (II) opcionalmente en presencia de una base, tal como por ejemplo NaOH, KOH, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , $NaHCO_3$, $KHCO_3$, trietilamina, piridina o 4-dimetilaminopiridina.

- 35 Usando las mismas reacciones descritas anteriormente, los compuestos de fórmula general (II) en donde R^7 y/o R^8 son OR^{14} con R^{14} que es alquilcarbonilo(C_2-C_7), se pueden preparar por tratamiento de los correspondientes compuestos de fórmula general (II), en donde R^7 y/o R^8 son en consecuencia hidroxilo, los símbolos $---$ en las posiciones 4 y 5 representan enlaces sencillos, con compuestos de fórmula general haluro de alquilcarbonilo(C_2-C_7) o anhídrido alquilcarbonílico(C_4-C_{14}) o ácido carboxílico(C_2-C_7).

- 40 Usando las mismas reacciones descritas anteriormente, los compuestos de fórmula general (II) en donde R^9 es grupo alquilcarbonilo(C_2-C_7) se pueden obtener por tratamiento de compuestos de fórmula general (II), en donde R^9 es H, con compuestos de fórmula general haluro de alquilcarbonilo(C_2-C_7) o anhídrido alquilcarbonílico(C_4-C_{14}) o ácido carboxílico(C_2-C_7).

- 45 Los compuestos de fórmula general (II) en donde R^7 y/o R^8 son ONO_2 se pueden obtener por tratamiento de compuestos de fórmula general (II) en donde R^7 y/o R^8 son en consecuencia hidroxilo, donde el símbolo $---$ en posición 5 representa un enlace sencillo, con ácido nítrico en anhídrido acético o ácido acético, ácido nítrico y ácido sulfúrico en diclorometano, fluoruro de nitrosilo o tetrafluoroborato en acetoniitrilo.

- 50 Los compuestos de fórmula general (II) en donde uno de R^7 y R^8 o ambos son $N^{\bullet\bullet\bullet} OR^{11}$, se pueden obtener por tratamiento de compuestos de fórmula general (II), en donde uno de R^7 y R^8 o ambos son oxígeno con el significado de grupos cetónicos, con compuestos de fórmula general H_2NOR^{11} en donde R^{11} tiene los significados definidos anteriormente, en forma de la base libre o de una sal tal como por ejemplo hidrocloreuro, en un disolvente tal como dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, piridina, agua o sus mezclas, a una temperatura que varía de $0^\circ C$ a la temperatura de reflujo. La reacción se puede realizar en presencia de una base tal como hidróxido sódico o potásico, carbonato sódico o potásico, hidrogenocarbonato sódico o potásico, o de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido acético, o de una sal tal como acetato sódico o potásico, fosfato sódico o potásico, hidrogenofosfato disódico o dipotásico, dihidrogenofosfato sódico o potásico.

- 55 Los compuestos de fórmula general (II) en donde uno de R^7 y R^8 o ambos son $N^{\bullet\bullet\bullet} OR^{11}$, en donde R^{11} es alquilcarbonilo(C_2-C_7) o alquilo(C_1-C_6), se pueden obtener por tratamiento de compuestos de fórmula general (II) en donde uno de R^7 y R^8 o ambos son en consecuencia $N^{\bullet\bullet\bullet} OR^{11}$, con R^{11} que es hidrógeno, con compuestos de

fórmula general haluro de alquilcarbonilo(C₂-C₇) o anhídrido alquilcarbonílico(C₄-C₁₄) o ácido carboxílico(C₂-C₇) siguiendo las condiciones de acilación descritas anteriormente o con compuestos de fórmula general alquilo(C₁-C₆)-LG siguiendo las condiciones de alquilación descritas anteriormente.

5 Los compuestos de fórmula general (II) en donde uno de R⁷ y R⁸ o ambos son, independientemente, CR¹²R¹³, se pueden obtener por racción de compuestos de fórmula general (II) en donde uno de R⁷ y R⁸ o ambos son en consecuencia oxígeno con el significado de grupos cetónicos, con compuestos de fórmula general (IV) o (V), como se ha definido anteriormente, en las mismas condiciones de reacción anteriormente descritas que implican compuestos de fórmula general (IV) or (V).

10 Los compuestos de fórmula general (II) en donde uno de R⁷ y R⁸ o ambos son hidroximetilo, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde uno de R⁷ y R⁸ o ambos son en consecuencia CR¹²R¹³, en donde R¹² y R¹³ son hidrógenos, con uno de los métodos descritos en la bibliografía tal como, por ejemplo, por reacción con un borano como diborano, o sus complejos con dimetilamina, sulfuro de dimetilo, 9-borabicyclononano, diisopinocanfenilborano or diisoamilborano, en un disolvente etéreo tal como por ejemplo éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, seguido por tratamiento con una disolución acuosa alcalina de peróxido de hidrógeno o perborato sódico.

15 Con los mismos métodos, los compuestos de fórmula general (II) en la que uno de R⁷ y R⁸ o ambos son hidroximetilo, se pueden obtener también a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde uno de R⁷ y R⁸ o ambos son en consecuencia vinilo. Los compuestos de fórmula general (II) en donde uno de R⁷ y R⁸ o ambos son vinilo, se pueden obtener por racción de compuestos de fórmula general (II) en donde uno de R⁷ y R⁸ o ambos son en consecuencia CHO, con cloruro o bromuro o yoduro de metiltrifenilfosfonio usando las mismas condiciones de reacción descritas anteriormente que implican compuestos de fórmula general (IV) o (V).

20 Los compuestos de fórmula general (II) en donde uno de R⁷ y R⁸ o ambos son etinilo, se pueden obtener por reacción de compuestos de fórmula general (II) en donde uno de R⁷ y R⁸ o ambos son en consecuencia CHO, con cloruro o bromuro o yoduro de clorometiltrifenilfosfonio y n-butillitio desde -78°C a RT (temperatura ambiente) seguido por tratamiento adicional con n-butillitio.

25 Los compuestos de fórmula general (II) en donde los sustituyentes R⁷ y R⁸ son, independientemente, grupos alquilo(C₁-C₆), se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde R⁷ y R⁸, siendo R⁷ y R⁸ iguales o diferentes, son CR¹²R¹³ en donde R¹² y R¹³ son hidrógeno o grupos alquilo(C₁-C₅), con uno de los métodos descritos en la bibliografía para tales reacciones, tal como por hidrogenación catalítica en las condiciones de reacción descritas anteriormente para transformaciones similares de compuestos de fórmula general (I).

30 Los compuestos de fórmula general (II) en donde R⁷ y R⁸ son, independientemente, grupos alquilo(C₁-C₆), en particular metilo o etilo, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde R⁷ y R⁸, siendo R⁷ y R⁸ iguales o diferentes, son hidroximetilo o 2-hidroxietilo, con uno de los métodos descritos en la bibliografía para tales reacciones, tal como tratamiento con cloruro de mesilo o tosilo, en presencia de una base, seguido por reducción con un hidruro tal como por ejemplo borohidruro sódico o hidruro de aluminio y litio, o por desoxigenación con uno de los métodos descritos en la bibliografía para tal clase de reacción, tal como por ejemplo reacción con tiocarbonil-diimidazol y tri-n-butilestannano, disulfuro de carbono en presencia de una base seguido por reacción con yoduro de metilo y subsiguiente tratamiento con tri-n-butilestannano, NaBH₃CN y ZnI₂, NaBH₄ en ácido acético.

35 Los compuestos de fórmula general (II) en donde uno de R⁷ y R⁸ o ambos son COOR¹⁵, en donde R¹⁵ es hidrógeno, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde uno de R⁷ y R⁸ o ambos son en consecuencia hidroximetilo, por oxidación con uno de los reactivos descritos en la bibliografía para tales oxidaciones, tal como por ejemplo ácido yodoxibenzoico, peryodinano de Dess-Martin, cloruro de oxalilo y trietilamina y dimetilsulfóxido en cloruro de metileno, CrO₃ en piridina o en ácido sulfúrico y acetona, clorocromato de piridinio, dicromato de piridinio, para dar el aldehído intermedio en el que uno de R⁷ y R⁸ o ambos son en consecuencia CHO, seguido por oxidación adicional al ácido carboxílico con uno de los reactivos descritos en la bibliografía para tales oxidaciones, tal como por ejemplo permanganato potásico, anhídrido crómico en ácido sulfúrico/acetona, dicromato de piridinio en N,N-dimetilformamida. Los compuestos de fórmula general (II) en donde uno de R⁷ y R⁸ o ambos son COOR¹⁵, en donde R¹⁵ es un grupo alquilo(C₁-C₆), se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde uno de R⁷ y R⁸ o ambos son en consecuencia COOH, por tratamiento con diazometano, trimetilsilildiazometano o un compuesto de fórmula general R¹⁵OH con uno de los métodos descritos en la bibliografía para tales transformaciones, tal como por ejemplo condensación en presencia de un reactivo de condensación tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida o hidrocloreuro de N-etil-N'-(3-dimetilamino-propil)carbodiimida, o se pueden tratar previamente compuestos de fórmula (II) con SOCl₂, POCl₃, PCl₅, y después hacerlos reaccionar con un compuesto de fórmula general R¹⁵OH opcionalmente en presencia de una base tal como, por ejemplo, trietilamina, piridina, o 4-dimetilaminopiridina. Los compuestos de fórmula general (II) en donde uno de R⁷ y R⁸ o ambos son NHCHO, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde uno de R⁷ y R⁸ o ambos son en consecuencia N^{•••}OR¹¹, en donde R¹¹ es hidrógeno, con uno de los métodos descritos en la bibliografía para tales reducciones, tal como por ejemplo tratamiento con hidruro de aluminio y litio, hidrogenación catalítica, o sodio o litio o magnesio en un alcohol para dar la correspondiente amina en donde R⁷ y R⁸ son NH₂, seguido por formilación con ácido fórmico en presencia de un reactivo de condensación, tal como por ejemplo N,N'-

diciclohexilcarbodiimida o hidrocloreuro de N-etil-N'-(3-dimetilamino-propil)carbodiimida, u opcionalmente en presencia de una base tal como, por ejemplo, trietilamina, piridina o 4-dimetilaminopiridina.

5 Los compuestos de fórmula general (II) en donde uno de R^7 y R^8 a ambos son espirooxirano, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde uno de R^7 y R^8 o ambos son en consecuencia $CR^{12}R^{13}$, en donde R^{12} y R^{13} son hidrógeno, con uno de los reactivos descritos en la bibliografía para tales reacciones, tal como por ejemplo ácido perbenzoico, ácido m-cloroperbenzoico, perftalato magnésico, ácido perftálico, ácido peracético o peróxido de hidrógeno e hidróxido sódico en acetonitrilo.

10 Los compuestos de fórmula general (II) en donde uno de R^7 y R^8 o ambos son espirooxirano, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde uno de R^7 y R^8 o ambos son en consecuencia O con el significado de grupos cetónicos, con uno de los reactivos descritos en la bibliografía para tales reacciones, tal como por ejemplo yoduro de trimetilsulfonio o yoduro de trimetilsulfoxonio en presencia de una base tal como hidruro sódico, metóxido sódico o terc-butóxido potásico.

15 Los compuestos de fórmula general (II) en donde uno de R^7 y R^8 o ambos son espirociclopropano, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (II) en donde uno de R^7 y R^8 o ambos son en consecuencia $CR^{12}R^{13}$, en donde R^{12} y R^{13} son hidrógeno, con uno de los reactivos descritos en la bibliografía para tales reacciones, tal como por ejemplo diyodometano y dietilestaño o aleación de estaño-cobre.

20 Los compuestos de fórmula general (II) en donde los símbolos R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , y --- tienen los significados definidos anteriormente y al menos un --- representa un enlace sencillo, pueden obtenerse por reducción de los correspondientes compuestos de la fórmula general (II) en donde el correspondiente símbolo --- representa un doble enlace, por hidrogenación catalítica con gas hidrógeno o en condiciones de transferencia de hidrógeno, en presencia de un catalizador metálico tal como Pd/C, PtO_2 , Pt, Pt/C o níquel Raney. Como reactivo de transferencia de hidrógeno se puede usar hipofosfito sódico o ciclohexadieno. Se puede realizar la reacción en un disolvente, tal como por ejemplo etanol, metanol, acetato de etilo, dioxano, tetrahidrofurano, ácido acético, N,N-dimetilformamida, agua o sus mezclas, a una temperatura que varía de $0^\circ C$ a la temperatura de reflujo, a una presión que varía de la presión atmosférica a 10 atm. Según el sustrato y las condiciones usadas, la hidrogenación puede afectar selectivamente a uno o más dobles enlaces. La reducción se puede realizar también con sodio, litio, potasio o calcio en amoníaco líquido, metilamina o etilamina, opcionalmente en presencia de tetrahidrofurano o éter dietílico, a una temperatura que varía de $-30^\circ C$ a la temperatura de reflujo del disolvente o de la mezcla.

30 Los compuestos de fórmula general (III) - (V) están disponibles comercialmente o se pueden preparar a partir de compuestos disponibles comercialmente por procedimientos estándar.

En todas las transformaciones mencionadas, cualquier grupo reactivo interferente se puede proteger y desproteger después de acuerdo con procedimientos bien establecidos descritos en química orgánica (ver por ejemplo: T.W. Greene y P.G.M. Wuts "Grupos Protectores en Síntesis Orgánica", J. Wiley & Sons, Inc., 3rd Ed., 1999) y muy conocidos por los expertos en la técnica.

35 Todas las transformaciones mencionadas son solamente ejemplos de procedimientos bien establecidos descritos en química orgánica (ver por ejemplo: J. March "Química Orgánica Avanzada", J. Wiley & Sons, Inc., 4th Ed., 1992) y muy conocidos por los expertos en la técnica.

40 Hemos descubierto que los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables, preparadas de acuerdo con la invención, son agentes útiles para el tratamiento de trastornos cardiovasculares tales como insuficiencia cardíaca e hipertensión.

45 Las composiciones farmacéuticas contendrán al menos un compuesto de la invención como ingrediente activo, en una cantidad tal como para producir un efecto terapéutico significativo. Las composiciones cubiertas por la presente invención son completamente convencionales y se obtienen con métodos que son práctica común en la industria farmacéutica, tales como por ejemplo las ilustradas en Manual de Ciencia Farmacéutica de Remington, Mack Pub. N.Y. - última edición. Según la vía de administración elegida, las composiciones estarán en forma sólida o líquida, adecuadas para administración oral, parenteral o intravenosa. Las composiciones según la presente invención contienen, junto con el ingrediente activo, al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Estos pueden ser coadyuvantes de formulación particularmente útiles, por ejemplo agentes solubilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, y agentes emulsionantes.

50 Para cualquier compuesto, la dosis terapéuticamente eficaz se puede estimar inicialmente en ensayos de cultivo o en modelos animales, habitualmente ratones, ratas, cobayas, conejos, perros o cerdos.

Se puede usar también el modelo animal para determinar el intervalo de concentración apropiado y vía de administración. Tal información se puede usar después para determinar dosis útiles y vías para administración en humanos.

55 La dosis eficaz precisa para un sujeto humano dependerá de la gravedad del estado de la enfermedad, salud general del sujeto, edad, peso, y género del sujeto, dieta, tiempo y frecuencia de administración, combinación(es) de

fármacos, sensibilidades de reacción, y tolerancia/respuesta a la terapia. Esta cantidad se puede determinar por experimentación de rutina y está dentro del criterio del experto en medicina clínica. Generalmente, una dosis eficaz será de 0,001 mg/kg a 10 mg/kg, preferiblemente 0,005 mg/kg a 5 mg/kg. Se pueden administrar composiciones individualmente a un paciente o se pueden administrar en combinación con otros agentes, fármacos u hormonas.

- 5 El medicamento puede contener también un vehículo farmacéuticamente aceptable, para administración de un agente terapéutico. Tales vehículos incluyen anticuerpos y otros polipéptidos, genes y otros agentes terapéuticos tales como liposomas, a condición de que el vehículo no induzca la producción de anticuerpos perjudiciales al individuo que recibe la composición y que se pueda administrar sin toxicidad indebida.

- 10 Vehículos adecuados pueden ser grandes macromoléculas metabolizadas lentamente, tales como proteínas, polisacáridos, ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos, aminoácidos poliméricos, copolímeros de aminoácidos y partículas virales inactivas.

- 15 Una rigurosa discusión de vehículos farmacéuticamente aceptables está disponible en Ciencias Farmacéuticas de Remington (Mack Pub. Co., N. J.1991). Los vehículos farmacéuticamente aceptables de las composiciones terapéuticas pueden contener adicionalmente líquidos tales como agua, disolución salina, glicerol y etanol. Además, pueden estar presentes en tales composiciones sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes, sustancias tamponantes de pH, y similares. Tales vehículos permiten que las composiciones farmacéuticas se formulen como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones espesas, suspensiones, y similares, para ingestión por el paciente.

- 20 Una vez formuladas, las composiciones de la invención se pueden administrar directamente al sujeto. Los sujetos a tratar pueden ser animales; en particular, se pueden tratar sujetos humanos.

El medicamento de esta invención se puede administrar por cualquier número de vías que incluyen, pero no se limitan a, oral, intramuscular, intraarterial, intramedular, intratecal, intraventricular, aplicaciones transdérmicas o transcutáneas, subcutánea, intraperitoneal, intranasal, enteral, tópica, sublingual, medios intravaginales o rectales.

El tratamiento de dosificación puede ser un plan de una sola dosis o plan de múltiples dosis.

- 25 Otro objetivo 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 cardíaca e hipertensión. La hipertensión afecta aproximadamente al 30% de la población mundial mayor de 60 años y representa la primera causa evitable de morbilidad y mortalidad precoz debido a casos cardiovasculares graves y complicaciones cardiovasculares de órganos tales como enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca crónica, derrame cerebral, insuficiencia renal, reconstrucción vascular negativa, daño en la retina y trastornos cognitivos (Ritz E., Am. J. Cardiol., 2007, Aug 6, 100 (3A):53J-60J; Messerli F.H., et al., Lancet, 2007, Aug 18, 370, 9587, 591-603).
- 30

Otro objetivo de la presente invención es composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la invención descritos anteriormente, en combinación con excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

- 35 Las composiciones en cuestión pueden, junto con los compuestos de la invención, contener principios activos conocidos.

Otra realización de la invención es un procedimiento para la preparación de composiciones farmacéuticas caracterizadas por mezclar uno o más compuestos de la invención con excipientes adecuados, estabilizantes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos siguientes 4,11,12,15,17,19,21,23,26,27,29,31,33-38,40-45 y 49-52 ilustran la invención sin limitarla.

- 40 Los otros ejemplos son para fines ilustrativos solamente y no constituyen realizaciones de la presente invención.

Abreviaturas

- br. s: señal ancha (NMR)
- DCM: diclorometano
- DMSO: dimetilsulfóxido
- 45 Et₂O: éter dietílico
- EtOAc: acetato de etilo
- KOH: hidróxido potásico
- LTA: tetraacetato de plomo
- MCPBA: ácido meta-cloroperbenzoico

- MeOH: metanol
- MgSO₄: sulfato magnésico
- Na₂SO₄: sulfato sódico
- NBS: N-bromosuccinimida
- 5 NHP: N-hidroxiftalimida
- NHS: N-hidroxisuccinimida
- NMO: óxido de N-metilmorfolina
- OsO₄: tetróxido de osmio
- PTSA: ácido para-toluensulfónico
- 10 RT: temperatura ambiente
- TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio
- THF: tetrahidrofurano
- TMS: tetrametilsilano
- TPAP: perrutenato de tetrapropilamonio
- 15 Observaciones generales: los espectros de ¹H se registraron a 300 MHz con un instrumento Bruker a menos que se especifique de otro modo. Los valores de desplazamientos químicos se dan en ppm y las constantes de acoplamiento en Hz. Se realizó cromatografía flash en columna usando gel de sílice (Merck 230-400 mallas).

Ejemplo 1

Hidrocloreto de (E)-3-(2-Aminoetoxiimino)-4-metilandroster-4-en-17β-ol (I-aa)

- 20 A una disolución de 4-metiltestosterona (203 mg) en dioxano (3,7 ml) se añadió rápidamente gota a gota una disolución de dihidrocloreto de 2-aminoetoxiamina (259 mg) en agua (2 ml). Después de 24 h se añadió dioxano (20 ml) y salmuera (10 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con dioxano (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y evaporaron a sequedad. El residuo se trituró con Et₂O durante 5 h y el precipitado se filtró. El producto no
- 25 purificado se disolvió en agua y se liofilizó para dar el compuesto del título (I-aa) como un sólido blanco (197 mg, 74%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm respecto a TMS): δ 7,77 (br. s, 3H), 4,44 (d, 1H), 4,14 (t, 2H), 3,41 (m, 1H), 3,06 (t, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,12-0,68 (m, 17H), 1,75 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,65 (s, 3H).

Ejemplo 2

- 30 Fumarato de (E)-3-(2-aminoetoxiimino)-4,4-dimetilandroster-5-en-17β-ol (I-ab)

- A una disolución agitada de 17β-hidroxi-4,4-dimetilandroster-5-en-3-ona, (342 mg) en piridina (5 ml), se añadió dihidrocloreto de 2-aminoetoxiamina (707 mg). Después de 4 h a 100°C la disolución se evaporó a sequedad. El producto no purificado se purificó por cromatografía flash (SiO₂, DCM/MeOH/NH₄OH al 26% 90/10/1). A las
- 35 fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH y se evaporaron a sequedad para dar el compuesto del título I-ab (386 mg, 73%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm respecto a TMS): δ 8,20 (br. s, 4H), 6,43 (s, 2H), 5,57 (m, 1H), 4,45 (br. s, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,40-0,80 (m, 16H), 1,25 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 0,75 (s, 3H), 0,63 (s, 3H).

Ejemplo 3

- 40 Fumarato de (E)-3-(2-dimetilaminoetoxiimino)-4,4-dimetilandroster-5-en-17β-ol (I-ac)

El compuesto del título se preparó con 63% de rendimiento (467 mg) como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 17β-hidroxi-4,4-dimetilandroster-5-en-3-ona (454 mg) y dihidrocloreto de 2-dimetilaminoetoxiamina (547 mg).

- 45 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm respecto a TMS): δ 6,50 (s, 2H), 5,56 (m, 2H), 4,45 (d, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,42 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,30-0,80 (m, 16H), 2,22 (m, 6H), 1,24 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 0,74 (s, 3H), 0,63 (s, 3H).

Ejemplo 4

Fumarato de (E) 3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-4,4-dimetilandro-5-en-17 β -ol (I-ad)

5 El compuesto del título se preparó con 78% de rendimiento (347 mg) como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 17 β -hidroxi-4,4-dimetilandro-5-en-3-ona (274 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidinioxiamina (Preparación 12, 452 mg).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆/CF₃COOH, ppm respecto a TMS): δ 8,94 (br. s, 1H), 8,80 (br. s, 1H), 6,60 (s, 2H), 5,57 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,35-0,80 (m, 23H), 1,25 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 0,75 (s, 3H), 0,63 (s, 3H).

Ejemplo 5

Fumarato de (E)-3-(2-aminoetoxiimino)-4,4-dimetilandro-5-en-17-ona (I-ae)

10 A una disolución agitada de 3-(E)-[2-[N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)]-aminoetoxiimino]-4,4-dimetilandro-5-en-17-ona (Preparación 1, 199 mg) en THF seco (2,6 ml) a 0°C, se añadió TBAF 1M en THF (0,4 ml). Tras agitar a RT durante 1 h, la disolución se concentró y purificó por cromatografía flash (SiO₂, DCM/MeOH/NH₄OH al 26% 90/10/0,1). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH y se evaporaron a sequedad. El residuo se trituró con Et₂O y el precipitado se filtró para dar el compuesto del título I-ae como un sólido
15 blanco (61 mg, 38%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm respecto a TMS): δ 8,10 (br. s, 4H), 6,40 (s, 2H), 5,61 (m, 1H), 4,05 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,45-0,89 (m, 16H), 1,27 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,79 (s, 3H), 0,77 (s, 3H).

Ejemplo 6

Fumarato de (E)-3-(2-dimetilaminoetoxiimino)-4,4-dimetilandro-5-en-17-ona (I-af)

20 A una disolución de (E)-3-(2-dimetilaminoetoxiimino)-4,4-dimetilandro-5-en-17 β -ol como base (Ejemplo 3, 157 mg) en DCM (8 ml) bajo N₂, se añadió NMO (56 mg), TPAP (6 mg) y tamices moleculares de 4Å (250 mg). La mezcla se agitó durante 1 h y después se añadió SiO₂. La mezcla se purificó por cromatografía flash (SiO₂, DCM/MeOH/NH₄OH al 26% 90/10/1). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH y se evaporaron a sequedad para dar el compuesto del título I-af (142 mg, 86%).

25 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm respecto a TMS): δ 6,40 (s, 2H), 5,60 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,45-0,88 (m, 16H), 2,22 (m, 6H), 1,28 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,78 (s, 3H), 0,76 (s, 3H).

Ejemplo 7

Fumarato de (E)-3-(2-aminoetoxiimino)-4,4-dimetilandrostan-17 β -ol (I-ag)

30 El compuesto del título se preparó con 87% de rendimiento (484 mg) como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 4,4-dimetil-17 β -hidroxiandrostan-3-ona, (361 mg) y dihidrocloruro 2-aminoetoxiamina (505 mg).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆/CF₃COOH, ppm respecto a TMS): δ 7,78 (br. s, 3H), 6,60 (s, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,39 (t, 1H), 3,06 (m, 3H), 2,12-0,50 (m, 19H), 1,04 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,60 (s, 3H).

Ejemplo 8

Fumarato de (E)-3-(2-N-metilaminoetoxiimino)-4,4-dimetilandrostan-17 β -ol (I-ah)

35 El compuesto del título se preparó con 88% de rendimiento (194 mg) como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 4,4-dimetil-17 β -hidroxiandrostan-3-ona, (139 mg) y dihidrocloruro de 2-N-metil-aminoetoxiamina (Preparación 13, 213 mg).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆/CF₃COOH, ppm respecto a TMS): δ 8,44 (br. s, 2H), 6,60 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,39 (t, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,58 (t, 3H), 2,13-0,50 (m, 19H), 1,05 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,60 (s, 3H).

Ejemplo 9

Fumarato de (E)-3-(3-aminopropoxiimino)-4,4-dimetilandrostan-17 β -ol (I-ai)

40 El compuesto del título se preparó con 87% de rendimiento (352 mg) como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 4,4-dimetil-17 β -hidroxiandrostan-3-ona, (211 mg) y dihidrocloruro de 3-aminopropoxiamina (320 mg).

45 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆/CF₃COOH, ppm respecto a TMS): δ 7,65 (br. s, 3H), 6,60 (s, 2H), 3,99 (t, 2H), 3,39 (t, 2H), 2,94 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,10-0,50 (m, 19H), 1,04 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,60 (s, 3H).

Ejemplo 10

Fumarato de (E)-3-(3-N-metilaminopropoxiimino)-4,4-dimetilandrostan-17β-ol (I-aj)

5 El compuesto del título se preparó con 69% de rendimiento (348 mg) como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 4,4-dimetil-17β-hidroxiandrostan-3-ona, (311 mg) y dihidrocloruro de 3-metilamino-propoxiamina (Preparación 14, 519 mg).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆/CF₃COOH, ppm respecto a TMS): δ 8,33 (br. s, 2H), 6,60 (s, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,39 (t, 1H), 2,93 (m, 3H), 2,55 (t, 3H), 2,11-0,50 (m, 21H), 1,04 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,60 (s, 3H).

Ejemplo 11

Fumarato de (E)-3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-4,4-dimetilandrostan-17β-ol (I-ak)

10 El compuesto del título se preparó con 87% de rendimiento (510 mg) como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 4,4-dimetil-17β-hidroxiandrostan-3-ona (311 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (Preparación 12, 592 mg).

15 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆/CF₃COOH, ppm respecto a TMS): δ 8,90 (br. s, 1H), 8,80 (br. s, 1H), 6,60 (s, 2H), 4,75 (m, 1H), 3,33 (t, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,09 (m, 1H), 2,12-0,51 (m, 21H), 1,05 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,60 (s, 3H).

Ejemplo 12

Fumarato de (E)-3-[3-(S)-pirrolidinil]oxiimino-4,4-dimetilandrostan-17β-ol (I-al)

20 El compuesto del título se preparó con 83% de rendimiento (181 mg) como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 4,4-dimetil-17β-hidroxiandrostan-3-ona (133 mg) y dihidrocloruro de 3-(S)-pirrolidiniloxiamina (Preparación 15, 219 mg).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆/CF₃COOH, ppm respecto a TMS): δ 8,89 (br. s, 1H), 8,81 (br. s, 1H), 6,60 (s, 2H), 4,76 (m, 1H), 3,39 (t, 1H), 3,34 -3,10 (m, 4H), 2,93 (m, 1H), 2,14-0,50 (m, 21H), 1,05 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,60 (s, 3H).

Ejemplo 13

25 Fumarato de (E)-3-(2-aminoetoxiimino)-4,4-dimetilandrostan-17-ona (I-am)

El compuesto del título se preparó con 68% de rendimiento (187 mg) como se describe en el Ejemplo 5, partiendo de 3-(E)-{2-[N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)]aminoetoxiimino}-4,4-dimetilandrostan-17-ona (Preparación 2, 332 mg) y TBAF 1 M en THF (0,66 ml).

30 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆/CF₃COOH, ppm respecto a TMS): δ 7,7 (br. s, 3H), 6,60 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,05 (m, 3H), 2,43-0,55 (m, 19H), 1,06 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,76 (s, 3H).

Ejemplo 14

Fumarato de (E)-3-(3-amino-propoxiimino)-4,4-dimetilandrostan-17-ona (I-an)

35 El compuesto del título se preparó con 63% de rendimiento (97 mg) como se describe en el Ejemplo 5, partiendo de 3-(E)-{3-[N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)]aminopropoxiimino}-4,4-dimetilandrostan-17-ona (Preparación 3, 188 mg) y TBAF 1 M en THF (0,40 ml).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆/CF₃COOH, ppm respecto a TMS): δ 7,66 (br. s, 3H), 6,60 (s, 2H), 3,99 (t, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,44-0,55 (m, 21H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,76 (s, 3H).

Ejemplo 15

Fumarato de (E)-3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-4,4-dimetilandrostan-17-ona (I-ao)

40 El compuesto del título se preparó con 57% de rendimiento (57 mg) como se describe en el Ejemplo 5, partiendo de 3-(E)-{1-[N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)]-3-(R)-pirrolidiniloxiimino}-4,4-dimetilandrostan-17-ona (Preparación 4, 120 mg) y TBAF 1 M en THF (0,44 ml).

45 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆/CF₃COOH, ppm respecto a TMS): δ 8,92 (br. s, 1H), 8,80 (br. s, 1H), 6,60 (s, 2H), 4,75 (m, 1H), 3,35 -3,07 (m, 4H), 2,97 (m, 1H), 2,43-0,58 (m, 21H), 1,06 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,76 (s, 3H).

Ejemplo 16

Fumarato de (E)-3-(2-aminoetoxiimino)-4,4-dimetilandrostando-5 α ,6 α ,17 β -triol (I-ap)

5 El compuesto del título se preparó con 93% de rendimiento (420 mg) como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 5 α ,6 α ,17 β -trihidroxi-4,4-dimetilandrostan-3-ona (Preparación 5, 300 mg) y dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina (510 mg).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆ /CF₃COOH, ppm respecto a TMS): δ 7,77 (br. s, 3H), 6,60 (s, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,41 (t, 1H), 3,00 (m,3H), 2,30-0,74 (m, 16H), 1,36 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 0,78 (s, 3H), 0,58 (s, 3H).

Ejemplo 17

Hidrocloruro de (E)-3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-4,4-dimetilandrostando-5 α ,6 α ,17 β -triol (I-aq)

10 El compuesto del título se preparó con 90% de rendimiento (121 mg) como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 5 α ,6 α ,17 β -trihidroxi-4,4-dimetilandrostan-3-ona (Preparación 5, 100 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (Preparación 12, 200 mg).

15 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm respecto a TMS): δ 8,82 (br. s, 2H), 4,74 (m, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,41 (m,1H), 3,35-2,80 (m, 5H), 2,30-0,70 (m, 18H), 1,37 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 0,79 (s, 3H), 0,58 (s, 3H).

Ejemplo 18

Fumarato de (E)-3-(2-aminoetoxiimino)-5 α ,6 α -dihidroxi-4,4-dimetilandrostan-17-ona (I-ar)

20 A una disolución agitada de (E)-3-(2-aminoetoxiimino)-4,4-dimetilandrostando-5 α ,6 α ,17 β -triol (Ejemplo 16, 109 mg) en dioxano (3,5 ml) y agua (0,4 ml), se añadió NBS (112 mg). Después de 5 h se añadió THF (15 ml) y salmuera (20 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con THF. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHSO₃ acuoso, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y evaporaron a sequedad. El producto no purificado se purificó por cromatografía flash (SiO₂, DCM/MeOH/NH₄OH al 26% 90/10/1). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH y se evaporaron a sequedad. El residuo se trituró con Et₂O durante 0,5 h y el precipitado se filtró para dar el compuesto del título como un sólido blanco (58 mg, 55%).

25 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆ /CF₃COOH, ppm respecto a TMS): δ 7,80 (br. s, 3H), 6,60 (s, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,94 (dd, 1H), 3,00 (m,3H), 2,45-1,04 (m, 16H), 1,38 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 0,81 (s, 3H), 0,73 (s, 3H).

Ejemplo 19

Fumarato de (E)-3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-5 α ,6 α -dihidroxi-4,4-dimetil-androstan-17-ona (I-as)

30 El compuesto del título se preparó con 59% de rendimiento (50 mg) como se describe en el Ejemplo 18, partiendo de hidrocloruro de (E)-3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-4,4-dimetilandrostando-5 α ,6 α ,17 β -triol (Ejemplo 17, 71 mg).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆ /CF₃COOH, ppm respecto a TMS): δ 8,91 (br. s, 1H), 8,78 (br. s, 1H), 6,60 (s, 2H), 4,75 (m, 1H), 3,93 (dd, 1H), 3,38-1,00 (m, 23H), 1,38 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 0,81 (s, 3H), 0,73 (s, 3H).

Ejemplo 20

35 Fumarato de (E)-3-(2-aminoetoxiimino)-4,4-dimetilandrostan-6,17-diona (I-at)

40 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1 partiendo de 4,4-dimetilandrostan-3,6,17-triona, (Preparación 6, 80 mg) y dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina (37 mg). El producto no purificado se purificó por cromatografía flash (SiO₂, DCM/MeOH/NH₄OH al 26% 90/10/0,1). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH y se evaporaron a sequedad. El residuo se trituró con Et₂O y el precipitado se filtró para dar el compuesto del título como un sólido blanco (36 mg, 30%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆ /CF₃COOH, ppm respecto a TMS): δ 7,78 (br. s, 3H), 6,60 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,43 (s, 1H), 2,45-1,05 (m, 16H), 1,38 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,78 (s, 3H).

Ejemplo 21

Fumarato de (E)-3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-4,4-dimetil-5 α -hidroxiandrostan-6,17-diona (I-au)

45 El compuesto del título se preparó con 82% de rendimiento (33 mg) como se describe en el Ejemplo 5, partiendo de 3-(E)-{1-[N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)]-3-(R)-pirrolidiniloxiimino}-4,4-dimetil-5 α -hidroxiandrostan-6,17-diona (Preparación 7, 48 mg) y TBAF 1 M en THF (0,11 ml).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆/CF₃COOH, ppm respecto a TMS): δ 8,93 (br. s, 1H), 8,82 (br. s, H), 6,60 (s, 2H), 4,75 (m, 1H), 3,35-1,10 (m, 23H), 1,42 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,75 (s, 3H).

Ejemplo 22

Hidrocloreto de (E)-3-(2-Aminoetoxiimino)-4,4-dimetil-5α,6α-epoxiandrostan-17β-ol (I-av)

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 5α,6α-epoxi-17β-hidroxi-4,4-dimetilandrostan-3-ona (Preparación 8, 54 mg) y dihidrocloreto de 2-aminoetoxiamina (97 mg). La disolución se evaporó, se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con THF. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El producto no purificado se trituró con éter diisopropílico/MeOH 95/5 y el precipitado se filtró para dar el compuesto del título (47 mg, 68%).

10 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆/CF₃COOH, ppm respecto a TMS): δ 7,82 (br. s, 3H), 4,10 (t, 2H), 3,39 (t, 1H), 3,12 - 2,80 (m, 4H), 2,43-0,68 (m, 16H), 1,26 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,80 (s, 3H), 0,57 (s, 3H).

Ejemplo 23

Hidrocloreto de (E)-3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-4,4-dimetil-5α,6α-epoxiandrostan-17β-ol (I-aw)

15 El compuesto del título se preparó con 75% de rendimiento (51 mg) como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 5α,6α-epoxi-17β-hidroxi-4,4-dimetilandrostan-3-ona (Preparación 8, 50 mg) y dihidrocloreto de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (Preparación 12, 105 mg).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆/CF₃COOH, ppm respecto a TMS): δ 9,00 (br. s, 1H), 8,89 (br. s, 1H), 4,79 (m, 1H), 3,47 -2,75 (m, 7H), 2,39-0,69 (m, 18H), 1,26 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,80 (s, 3H), 0,56 (s, 3H).

Ejemplo 24

20 Fumarato de (E)-3-(2-aminoetoxiimino)-4,4-dimetil-6α-hidroximetil-17β-hidroxiandrostan-7-ona (I-ax)

Se disolvió 4,4-dimetil-6α-hidroximetil-17β-hidroxiandrostan-3,7-diona (Preparación 9, 69 mg) y dihidrocloreto de aminoetoxiamina (28 mg) en piridina (0,5 ml) y se agitó a RT durante 4,5 h. Se añadió agua y tras la extracción de la capa acuosa con AcOEt y terc-BuOH, las fases orgánicas combinadas se secaron y evaporaron. La mezcla de reacción no purificada se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CHCl₃/MeOH/NaOH al 26% 90/10/1). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Tras la adición de una mezcla 1/1 de EtOAc/Et₂O, el precipitado obtenido se filtró para dar el compuesto del título I-ax (63 mg, 62%) como un polvo blanco.

30 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆/CF₃COOH, ppm respecto a TMS): δ 7,80 (br. s, 3H), 6,60 (s, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,69 (dd, 1H), 3,58 (dd, 1H), 3,41 (t, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,50-0,85 (m, 16H), 1,10 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,62 (s, 3H).

Ejemplo 25

Fumarato de (E)-3-(2-aminoetoxiimino)-4,4-dimetil-6α-hidroximetilandrostan-7α,17β-diol (I-ay)

4,4-Dimetil-6α-hidroximetil-7α,17β-dihidroxiandrostan-3-ona

35 (Preparación 10, 115 mg) y dihidrocloreto de aminoetoxiamina (52 mg) se disolvieron en piridina (1,0 ml) y se agitaron a 60°C durante 5 h y a 90°C durante otras 2 h. Tras la evaporación del disolvente, la mezcla de reacción no purificada se purificó y aisló como se describe en el Ejemplo 24 para dar el compuesto del título I-ay (140 mg, 86%) como un polvo blanco.

40 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆/CF₃COOH, ppm respecto a TMS): δ 7,78 (br. s, 3H), 6,60 (s, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,77 (dd, 1H), 3,53 (dd, 1H), 3,41 (t, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,30-0,70 (m, 16H), 1,22 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,77 (s, 3H), 0,58 (s, 3H).

Ejemplo 26

Fumarato de (E)-3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-4,4-dimetil-6α-hidroximetil-androstan-7α,17β-diol (I-az)

45 El compuesto del título se preparó con 81% de rendimiento siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 25 y partiendo de 4,4-dimetil-6α-hidroximetil-7α,17β-dihidroxiandrostan-3-ona (Preparación 10, 115 mg) y dihidrocloreto de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (Preparación 12, 60 mg).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆/CF₃COOH, ppm respecto a TMS): δ 8,93 (br. s, 1H), 8,81 (br. s, 1H), 6,60 (s, 2H), 4,76 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,77 (dd, 1H), 3,54 (dd, 1H), 3,41 (t, 1H), 3,27 (m, 4H), 2,73 (m, 1H), 2,30-0,70 (m, 18H), 1,23 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,76 (s, 3H), 0,58 (s, 3H).

Ejemplo 27

Hidrocloreto de (E)-3-(4-piperidiloxiimino)-4,4-dimetil-6 α -hidroximetilandrostan-7 α ,17 β -diol (I-ba)

5 Se disolvió 4,4-dimetil-6 α -hidroximetil-7 α ,17 β -dihidroxiandrostan-3-ona (Preparación 10, 40 mg) y dihidrocloreto de 4-piperidiloxiamina (Preparación 16, 52 mg) en piridina (1,0 ml) y se agitó a RT durante 4 días. Tras la evaporación del disolvente, el sólido resultante se trituró con DCM/AcOEt 1/1 para dar, después de filtrar, el compuesto del título (40 mg, 86%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 /CF $_3$ COOH, ppm respecto a TMS): δ 8,50 (br. s, 1H), 8,36 (br. s, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,77 (dd, 1H), 3,54 (dd, 1H), 3,40 (t, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,79 (m, 1H), 2,20-0,70 (m, 20H), 1,23 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,75 (s, 3H), 0,58 (s, 3H).

10 Ejemplo 28

Fumarato de (E)-3-(2-aminoetoxiimino)-4-(espirociclopropan)-5-androsten-17 β -ol (I-bb)

El compuesto del título se preparó con 77% de rendimiento (90 mg) como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 4-(espirociclopropan)-17 β -hidroxiandrost-5-en-3-ona (75 mg) y dihidrocloreto de 2-aminoetoxiamina (88 mg).

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 /CF $_3$ COOH, ppm respecto a TMS): δ 7,75 (br. s, 1H), 6,60 (s, 2H), 5,27 (m, 1H), 4,02 (t, 2H), 3,43 (t, 1H), 3,00 (m, H), 2,29-0,47 (m, 20H), 1,11 (s, 3H), 0,64 (s, 3H).

Ejemplo 29

Fumarato de (E)-3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-4-espirociclopropan androst-5-en-17 β -ol (I-bc)

20 El compuesto del título se obtuvo con 91% de rendimiento (86 mg) como se describe en el Ejemplo 2, partiendo de 4-(espirociclopropan)-17 β -hidroxiandrost-5-en-3-ona (58 mg) y dihidrocloreto de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (Preparación 12, 48 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 /CF $_3$ COOH, ppm respecto a TMS): δ 8,89 (br. s, 1H), 8,78 (br. s, 1H), 6,60 (s, 2H), 5,27 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 3,43 (t, 1H), 3,20 (m, 4H), 2,87 (m, 1H), 2,30-0,48 (m, 22H), 1,11 (s, 3H), 0,64 (s, 3H).

Ejemplo 30

Hidrocloreto de (E)-3-(2-aminoetoxiimino)-4 β -etilandrostan-6,17-diona (I-bd)

25 A una disolución agitada de 4 β -etilandrostan-3,6,17-triona (Preparación 11, 67 mg) en THF (1,1 ml), se añadió en porciones una disolución de dihidrocloreto de 2-aminoetoxiamina (31 mg) y Na $_2$ HPO $_4$ ·12 H $_2$ O (15 mg) en H $_2$ O (0,55 ml) durante 45 minutos. Después de 3,5 h, la disolución se evaporó, se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con THF. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na $_2$ SO $_4$ y se evaporaron a sequedad. El producto no purificado se trituró con Et $_2$ O y el precipitado se filtró para dar el compuesto del título I-bd (34 mg, 42%).

30 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm respecto a TMS): 7,73 (br. s, 3H), 4,08 (t, 2H), 3,02 (m, 3H), 2,60-1,14 (m, 20H), 0,93 (s, 3H), 0,80 (t, 3H), 0,78 (s, 3H).

Ejemplo 31

Hidrocloreto de (E)-3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-4 β -etilandrostan-6,17-diona (I-be)

35 El compuesto del título se obtuvo con 58% de rendimiento (46 mg) como se describe en el Ejemplo 30, partiendo de 4 β -etilandrostan-3,6,17-triona (Preparación 11, 58 mg) y dihidrocloreto de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (Preparación 12, 30 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm respecto a TMS): 8,72 (br. s, 2H), 4,75 (m, 1H), 3,40 -2,90 (m, 5H), 2,50-1,10 (m, 22H), 0,92 (s, 3H), 0,80 (t, 3H), 0,79 (s, 3H).

40 Ejemplo 32

Fumarato de (E)-3-(2-aminoetoxiimino)-2 α -fluoroandrostan-17 β -ol (1-bf)

45 Se disolvió 2 α -fluorodihidrotestosterona (40 mg) y dihidrocloreto de 2-aminoetoxiamina (58 mg) en piridina (0,5 ml) y se agitó a 70°C durante 5 h. Tras la evaporación del disolvente, la mezcla de reacción no purificada se purificó por cromatografía flash (SiO $_2$, CHCl $_3$ /MeOH/NH $_4$ OH al 26% 90/10/1). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. El precipitado se enjuagó con heptano y se filtró para dar el compuesto del título I-bf con 76% de rendimiento.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆/CF₃COOH, ppm respecto a TMS): δ 7,82 (t, 3H), 6,60 (s, 2H), 5,20 (ddd, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,41 (t, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,30-0,60 (m, 19H), 0,82 (s, 3H), 0,61 (s, 3H).

Ejemplo 33

Fumarato de (E)-3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-2α-fluoroandrostan-17β-ol (I-bg)

5 El compuesto del título se obtuvo con 91% de rendimiento siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, partiendo de 2α-fluorodihidrotestosterona (40 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (Preparación 12, 68 mg).

10 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆/CF₃COOH, ppm respecto a TMS): δ 8,93 (br. s, 1H), 8,83 (br. s, 1H), 6,60 (s, 2H), 5,20 (ddd, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,41 (t, 1H), 3,35-3,10 (m, 4H), 2,78 (m, 1H), 2,30-0,58 (m, 21H), 0,81 (s, 3H), 0,61 (s, 3H).

Ejemplo 34

Hidrocloruro de (E)-3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-2α-fluoroandrostan-17-ona (I-bh)

15 Se disolvió 2α-fluoroandrostan-3,17-diona (315 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (Preparación 12, 190 mg) en piridina (5 ml) y se agitó a RT durante 1 h. Tras la evaporación del disolvente, la mezcla de reacción no purificada se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CHCl₃/MeOH/NH₄OH al 26% 90/10/1). Al aceite resultante obtenido tras la evaporación de las fracciones, disuelto en una mezcla 1/1 de EtOAc/Et₂O (20 ml) y enfriado con un baño de hielo, se añadió un exceso de disolución de HCl 2 N en Et₂O. Tras la filtración se obtuvo el compuesto del título I-bh como un sólido blanco, con 91% de rendimiento.

20 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆/CF₃COOH, ppm respecto a TMS): 9,02 (br. s, 2H), 5,22 (ddd, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,35-2,90 (m, 5H), 2,45-0,75 (m, 21H), 0,84 (s, 3H), 0,77 (s, 3H).

Ejemplo 35

Fumarato de (E)-3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-2α-fluoro-17β-hidroxiandrostan-6-ona (I-bi)

25 El compuesto del título se obtuvo con 97% de rendimiento siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 34, partiendo de 2α-fluoro-17β-hidroxiandrostan-3,6-diona (Preparación 18, 98 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (Preparación 12, 53 mg). Tras la evaporación del disolvente, la mezcla de reacción no purificada se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CHCl₃/MeOH/NH₄OH al 26% 90/10/1). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. El precipitado resultante se enjuagó con heptano y se filtró para dar el compuesto del título I-bi.

30 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆/CF₃COOH, ppm respecto a TMS): δ 10,00 (br. s, 3H), 6,42 (br. s, 2H), 5,24 (ddd, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,50 (br, 1H), 3,50-2,50 (m, 7H), 2,30-0,95 (m, 18H), 0,70 (s, 3H), 0,62 (s, 3H).

Ejemplo 36

Fumarato de (E)-3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-2α-fluoro-6-(E)-hidroxiiminoandrostan-17β-ol (I-bj)

35 El compuesto del título se obtuvo con 74% de rendimiento siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 34, partiendo de fumarato de (E)-3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-2α-fluoro-17β-hidroxiandrostan-6-ona (Ejemplo 35, 73 mg) e hidrocloreuro de hidroxilamina (11 mg). Tras la evaporación del disolvente, la mezcla de reacción no purificada se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CHCl₃/MeOH/NH₄OH al 26% 90/10/1). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. El precipitado resultante se enjuagó con heptano y se filtró para dar el compuesto del título I-bj.

40 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆/CF₃COOH, ppm respecto a TMS): δ 9,05 (br. s, 4H), 6,40 (s, 2H), 5,26 (ddd, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,50 (br, 1H), 3,50-3,00 (m, 7H), 2,36-0,89 (m, 16H), 0,73 (s, 3H), 0,61 (s, 3H).

Ejemplo 37

Fumarato de (E)-3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-2α-fluoro-6-(E)-metoxiiminoandrostan-17β-ol (I-bk)

45 El compuesto del título se obtuvo con 56% de rendimiento siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 34, partiendo de fumarato de (E)-3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-2α-fluoro-17β-hidroxiandrostan-6-ona (Ejemplo 35, 72 mg) e hidrocloreuro de metoxiamina (14 mg). Tras la evaporación del disolvente, la mezcla de reacción no purificada se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CHCl₃/MeOH/NH₄OH al 26% 90/10/1). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. El precipitado resultante se enjuagó con heptano y se filtró para dar el compuesto del título I-bk.

50 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆/CF₃COOH, ppm respecto a TMS): δ 9,50 (br. s, 3H), 6,42 (s, 2H), 5,26 (ddd, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,50 (br, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,50-3,00 (m, 7H), 2,30-0,91 (m, 18H), 0,75 (s, 3H), 0,61 (s, 3H).

Ejemplo 38

Fumarato de (E)-3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-4 α -fluoroandrostan-17-ona (I-bl)

5 El compuesto del título se obtuvo con 64% de rendimiento siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 34 y partiendo de 4 α -fluoroandrostan-3,17-diona (Preparación 17, 23 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (Preparación 12, 14 mg). Tras la evaporación del disolvente, la mezcla de reacción no purificada se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CHCl₃/MeOH/NH₄OH al 26% 90/10/1). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. El precipitado resultante se enjuagó con heptano y se filtró para dar el compuesto del título I-bl.

10 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆/CF₃COOH, ppm respecto a TMS): δ 9,50 (br. s, 3H), 6,42 (s, 2H), 5,26 (ddd, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,50 (br, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,50 -3,00 (m, 7H), 2,30-0,91 (m, 18H), 0,75 (s, 3H), 0,61 (s, 3H).

Ejemplo 39

Fumarato de (E)-3-(2-aminoetoxiimino)-4 α -hidroxiandrostan-17-ona (I-bm)

15 Se obtuvo hidrocloreuro de (E)-3-(2-aminoetoxiimino)-4 α -acetoxiandrostan-17-ona con 85% de rendimiento siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, partiendo de 4 α -acetoxiandrostan-3,17-diona (Preparación 19, 120 mg) y dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina (74 mg).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆/CF₃COOH, ppm respecto a TMS): δ 7,63 (br. s, 3H), 5,06 (d, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,08-0,70 (m, 18H), 2,05 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,78 (s, 3H).

20 Se añadió K₂CO₃ (80 mg) a una disolución del anterior 4 α -acetoxiderivado en MeOH/agua 3/1 (4 ml). La mezcla se agitó a RT durante 3 h. El disolvente se evaporó a sequedad y la mezcla de reacción no purificada se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CHCl₃/MeOH/NH₄OH al 26% 90/10/1). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Tras dilución con una mezcla 1/1 de EtOAc/Et₂O, el precipitado resultante se filtró para dar el compuesto del título I-bm (97 mg, 70%) como un polvo blanco.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆/CF₃COOH, ppm respecto a TMS): δ 8,90 (br. s, 4H), 6,40 (s, 2H), 4,40 (br. s, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,85 (d, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,45-0,58 (m, 19H), 0,89 (s, 3H), 0,77 (s, 3H).

Ejemplo 40

Fumarato de (E)-3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-4 α -hidroxiandrostan-17-ona (I-bn)

Se obtuvo hidrocloreuro de (E)-3-[3-(R)-Pirrolidinil]oxiimino-4 α -acetoxiandrostan-17-ona con 74% de rendimiento siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, partiendo de 4 α -acetoxiandrostan-3,17-diona (Preparación 19, 135 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (Preparación 12, 102 mg).

30 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆/CF₃COOH, ppm respecto a TMS): δ 8,98 (br. s, 3H), 5,05 (d, 1H), 4,73 (m, 1H), 3,35-3,00 (m, 5H), 2,38 (m, 1H), 2,10-0,70 (m, 20H), 2,06 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,78 (s, 3H).

35 Se añadió K₂CO₃ (80 mg) a una disolución del anterior 4 α -acetoxiderivado en MeOH/agua 3/1 (4 ml) y la mezcla se agitó a RT durante 5 h. El disolvente se evaporó a sequedad y la mezcla de reacción no purificada se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CHCl₃/MeOH/NH₄OH al 26% 90/10/1). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. Tras dilución con una mezcla 1/1 de EtOAc/Et₂O, el precipitado resultante se filtró para dar el compuesto del título I-bn (63 mg, 43%) como un polvo blanco.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆/CF₃COOH, ppm respecto a TMS): δ 8,82 (br. s, 2H), 6,62 (s, 2H), 4,81 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,43-3,00 (m, 5H), 2,37 (m, 1H), 2,15-0,60 (m, 20H), 0,89 (s, 3H), 0,77 (s, 3H).

Ejemplo 41

40 Fumarato de (E)-3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino]-4-espirociclopropan-5-androsten-7-ona (I-bo)

El compuesto del título se obtuvo con 78% de rendimiento siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 y partiendo de 3-(E)-{2-[N-(9-fluorenilmetoxycarbonil)]-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-4-(espirociclopropan)}androst-5-en-17-ona (Preparación 20, 162 mg).

45 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm respecto a TMS): δ 9,00 (br. s, 3H), 6,42 (s, 2H), 5,31 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 3,30-3,10 (m, 4H), 2,88 (m, 1H), 2,45-0,48 (m, 22H), 1,13 (s, 3H), 0,79 (s, 3H).

Ejemplo 42

Fumarato de (E)-3-[(3-(R)-pirrolidinil)oxiimino]-4-espirociclopentan-5-androsten-17 β -ol (I-bp)

El compuesto del título se obtuvo con 74% de rendimiento siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 32 y partiendo de 4-espirociclopentan-17 β -hidroxi-5-androsten-3-ona (162 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (Preparación 12, 165 mg). Tras la evaporación del disolvente, la mezcla de reacción no purificada se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CHCl₃/MeOH/NH₄OH al 26% 90/10/1). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. El precipitado resultante se enjuagó con heptano y se filtró para dar el compuesto del título I-bp.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm respecto a TMS): δ 9,00 (br. s, 3H), 6,42 (s, 2H), 5,54 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,50 (br, 1H), 3,47-3,08 (m, 5H), 2,80-0,77 (m, 27H), 0,80 (s, 3H), 0,63 (s, 3H).

Ejemplo 43

Fumarato de (E)-3-[(3-(R)-pirrolidinil)oxiimino]-4-espirociclopentan-androstan-17 β -ol (I-bq)

El compuesto del título se obtuvo con 71% de rendimiento siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, partiendo de 4-espirociclopentan-17 β -hidroxiandrostan-3-ona (Preparación 21, 92 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (Preparación 12, 70 mg). Después de la evaporación del disolvente, la mezcla de reacción no purificada se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CHCl₃/MeOH/NH₄OH al 26% 90/10/1). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. El precipitado resultante se enjuagó con heptano y se filtró para dar el compuesto del título I-bq.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm respecto a TMS): δ 9,00 (br. s, 3H), 6,42 (s, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,50 (br, 1H), 3,45-2,95 (m, 6H), 2,39-0,52 (m, 29H), 0,91 (s, 3H), 0,61 (s, 3H).

Ejemplo 44

Hidrocloruro de (E)-3-[(3-(R)-pirrolidinil)oxiimino]-4-espirociclopentan-5-androsten-17-ona (I-br)

El compuesto del título se obtuvo con 78% de rendimiento siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 partiendo de 3-(E)-{2-[N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)]-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-4-(espirociclopentan)}androst-5-en-17-ona (Preparación 22, 423 mg). Después de agitar a RT durante 2,5 h, la disolución se concentró y purificó por cromatografía flash (SiO₂, DCM/MeOH/NH₄OH al 26% 90/10/0,1) para dar una espuma blanca que se disolvió en DCM (3 ml) y enfrió con un baño de hielo. Se añadió un exceso de disolución de HCl 0,2 N en Et₂O. El compuesto del título I-br se obtuvo, después de filtrar, como un sólido blanco.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm respecto a TMS): 9,07 (br. s, 21H), 5,96 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,50 (br, 1H), 3,45-0,9 (m, 31H), 0,83 (s, 3H), 0,79 (s, 3H).

Ejemplo 45

Fumarato de (E)-3-[(3-(R)-pirrolidinil)oxiimino]-4-espirociclopentanandrostan-7 α ,17 β -diol (I-bs)

El compuesto del título se obtuvo con 62% de rendimiento siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, partiendo de 4-espirociclopentan-7,17-dihidroxiandrostan-3-ona (Preparación 23, 50 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (Preparación 12, 36 mg). Tras la evaporación del disolvente, la mezcla de reacción no purificada se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CHCl₃/MeOH/NH₄OH al 26% 85/15/1,5). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. El precipitado resultante se enjuagó con heptano y se filtró para dar el compuesto del título I-bs.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm respecto a TMS): δ 9,00 (br. s, 3H), 6,42 (s, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,50 (br, 2H), 3,75-2,95 (m, 7H), 2,38-0,75 (m, 27H), 0,88 (s, 3H), 0,59 (s, 3H).

Ejemplo 46

Fumarato de (E)-3-(2-aminoetoxiimino)-4 β -metil-4 α ,5 α -epoxiandrostan-17 β -ol (I-bt)

El compuesto del título se obtuvo con 62% de rendimiento siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, partiendo de 4 β -metil-4 α ,5 α -epoxi-17 β -hidroxiandrostan-3-ona (Preparación 24, 50 mg) y dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina (36 mg). Tras la evaporación del disolvente, la mezcla de reacción no purificada se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CHCl₃/MeOH/NH₄OH al 26% 85/15/1,5). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. El precipitado resultante se enjuagó con heptano y se filtró para dar el compuesto del título I-bt.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm respecto a TMS): δ 8,50 (br. s, 4H), 6,42 (s, 2H), 4,50 (br, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,43 (t, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,23-0,79 (m, 18H), 1,38 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,64 (s, 3H).

Ejemplo 47

Fumarato de (E)-3-(2-aminoetoxiimino)-4β-etil-4α,5α-epoxiandrostan-17β-ol (I-bu)

El compuesto del título se obtuvo con 65% de rendimiento siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 y partiendo de 4β-etil-4α,5α-epoxi-17-hidroxiandrostan-3-ona (Preparación 25, 50 mg) y dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina (50 mg). Tras la evaporación del disolvente, la mezcla de reacción no purificada se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CHCl₃/MeOH/NH₄OH al 26% 85/15/1,5). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. El precipitado resultante se enjuagó con heptano y se filtró para dar el compuesto del título I-bu.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm respecto a TMS): δ 9,50 (br. s, 4H), 6,42 (s, 2H), 4,50 (br, 1H), 4,19 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,33-0,82 (m, 20H), 0,94 (s, 3H), 0,85 (t, 3H), 0,64 (s, 3H).

Ejemplo 48

Fumarato de (E)-3-(2-aminoetoxiimino)-4-isopropilandrostan-4-en-17β-ol (I-bv)

El compuesto del título se obtuvo con 40% de rendimiento siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, partiendo de 4-isopropil-17β-hidroxiandrostan-4-en-3-ona (155 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (Preparación 12, 246 mg). Tras la evaporación del disolvente, la mezcla de reacción no purificada se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CHCl₃/MeOH/NH₄OH al 26% 90/10/1). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. El precipitado resultante se enjuagó con heptano y se filtró para dar el compuesto del título I-bv.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm respecto a TMS): δ 9,00 (br. s, 3H), 6,40 (s, 2H), 4,78 (m, 1H), 4,50 (br, 1H), 3,45 -2,73 (m, 8H), 2,14-0,98 (m, 19H), 1,14 (d, 3H), 1,11 (d, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,65 (s, 3H).

Ejemplo 49

Fumarato de (E)-3-[(3-(R)-pirrolidinil)oxiimino]-4α-etilandrostan-17β-ol (I-bw)

El compuesto del título se obtuvo con 90% de rendimiento siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, partiendo de 4α-etil-17β-hidroxiandrostan-3-ona (Preparación 26, 109 mg)) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (Preparación 12, 180 mg). Tras la evaporación del disolvente, la mezcla de reacción no purificada se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CHCl₃/MeOH/NH₄OH al 26% 90/10/1). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. El precipitado resultante se enjuagó con heptano y se filtró para dar el compuesto del título I-bw.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm respecto a TMS): δ 9,00 (br. s, 3H), 6,42 (s, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,50 (br, 1H), 3,46-2,83 (m, 6H), 2,10-0,75 (m, 24H), 0,85 (s, 3H), 0,81 (t, 3H), 0,61 (s, 3H).

Ejemplo 50

Hidrocloruro de (E)-3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-4β-etil-6α-hidroxiandrostan-17-ona (I-bx)

El compuesto del título se obtuvo con 90% de rendimiento siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 30, partiendo de 4β-etil-6α-hidroxiandrostan-3,17-diona (Preparación 27, 137 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (Preparación 12, 160 mg). El producto no purificado se trituró con Et₂O y el precipitado resultante se filtró para dar el compuesto del título I-bx.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm respecto a TMS): δ 8,98 (br. s, 2H), 4,76 (m, 1H), 4,42 (d, 1H), 3,70 -2,91 (m, 6H), 2,44-0,50 (m, 22H), 0,92 (s, 3H), 0,76 (t, 3H), 0,75 (s, 3H).

Ejemplo 51

Hidrocloruro de (E)-3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-4,4-dimetilandrostan-5α,17β-diol (I-by)

El compuesto del título se obtuvo con 51% de rendimiento siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, partiendo de 4,4-dimetil-5α,17β-dihidroxiandrostan-3-ona (Preparación 28, 33 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (Preparación 12, 69 mg). El producto no purificado se trituró con Et₂O y el precipitado resultante se filtró para dar el compuesto del título I-by.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm respecto a TMS): δ 8,99 (br. s, 2H), 4,74 (m, 1H), 4,38 (d, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,46 -2,85 (m, 6H), 2,19 -0,74 (m, 20H), 1,11 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,60 (s, 3H).

Ejemplo 52

Fumarato de (E)-3-(2-aminoetoxiimino)-4-isopropilandrost-4-en-17 β -ol (I-bz)

El compuesto del título se obtuvo con 40% de rendimiento siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 32, partiendo de 4-isopropil-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (155 mg) y dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (Preparación 12, 246 mg). Tras la evaporación del disolvente, la mezcla de reacción no purificada se purificó por cromatografía flash (SiO₂, CHCl₃/MeOH/NH₄OH al 26% 90/10/1). A las fracciones concentradas se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico en MeOH. El precipitado resultante se enjuagó con heptano y se filtró para dar el compuesto del título I-bz.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm respecto a TMS): δ 8,98 (br. s, 2H), 4,76 (m, 1H), 4,42 (d, 1H), 3,70 -2,91 (m, 6H), 2,44-0,50 (m, 22H), 0,92 (s, 3H), 0,76 (t, 3H), 0,75 (s, 3H).

Preparación 1

3-(E)-{2-[N-(9-Fluorenilmetoxicarbonil)]aminoetoxiimino}-4,4-dimetilandro-5-en-17-ona

PASO 1: A una disolución agitada de una mezcla de (E)-3-(2-aminoetoxiimino)-4,4-dimetilandro-5-en-17 β -ol (Ejemplo 2, 250 mg) y Et₃N (0,14 ml) bajo N₂ en DCM (10 ml) a 0°C, se añadió cloruro de 9-fluorenilmetoxicarbonilo (170 mg). Después de agitar a RT durante 15 minutos, se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ al 5%, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad para dar 3-(E)-{2-[N-(9-fluorenilmetoxi-carbonil)]aminoetoxiimino}-4,4-dimetilandro-5-en-17 β -ol (392 mg, 99%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm respecto a TMS): δ 7,90 -7,20 (s, 9H), 5,54 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,25 (m, 3H), 3,95 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,30 -0,77 (m, 16H), 1,24 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 0,68 (s, 3H), 0,60 (s, 3H).

PASO 2: A una disolución agitada de 3-(E)-{2-[N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)]-aminoetoxiimino}-4,4-dimetilandro-5-en-17 β -ol (389 mg) en DCM (8 ml) bajo N₂, se añadió NMO (114 mg), TPAP (11,4 mg) y tamices moleculares de 4Å (325 mg). La mezcla se agitó durante 1 h y después se añadió SiO₂. La mezcla se purificó por cromatografía flash (SiO₂, DCM/MeOH/NH₄OH al 26% 90/10/1) para dar 3-(E)-{2-[N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)]aminoetoxiimino}-4,4-dimetilandro-5-en-17-ona (343 mg, 88%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm respecto a TMS): δ 8,00 -7,20 (m, 9H), 5,57 (m, 1H), 4,22 (m, 3H), 3,97 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,45-0,60 (m, 16H), 1,25 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), , 0,73 (s, 3H), 0,67 (s, 3H).

Preparación 2

3-(E)-{2-[N-(9-Fluorenilmetoxicarbonil)]aminoetoxiimino}-4,4-dimetilandro-17-ona

Se obtuvo el compuesto del título (343 g, 88%) siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 1, (Paso 2) partiendo de 3-(E)-{2-[N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)]aminoetoxiimino}-4,4-dimetil-andro-17 β -ol (391 mg).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm respecto a TMS): δ 7,90 -7,20 (m, 9H), 4,23 (m, 3H), 3,95 (m, 2H), 3,34 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,40-0,40 (m, 19H), 1,03 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), , 0,88 (s, 3H), 0,72 (s, 3H).

Previamente se obtuvo 3-(E)-{2-[N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)]aminoetoxiimino}-4,4-dimetil-andro-17 β -ol siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 1, (Paso 1) partiendo de (E)-3-(2-aminoetoxiimino)-4,4-dimetilandro-17 β -ol (Ej. 7, 277 mg) y cloruro de 9-fluorenilmetoxicarbonilo (190 mg) con 93% de rendimiento (409 g).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm respecto a TMS): δ 7,90 -7,20 (m, 9H), 4,38 (d, 1H), 4,22 (m, 3H), 3,94 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,05-0,40 (m, 19H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), , 0,87 (s, 3H), 0,60 (s, 3H).

Preparación 3

3-(E)-{3-[N-(9-Fluorenilmetoxicarbonil)]aminopropoxiimino}-4,4-dimetilandro-17-ona

Se obtuvo el compuesto del título (194 g, 82%) siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 1, (Paso 2) partiendo de 3-(E)-{3-[N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)]aminopropoxiimino}-4,4-dimetil-andro-17 β -ol (237 mg).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm respecto a TMS): δ 7,96 -7,20 (m, 9H), 4,25 (m, 3H), 3,94 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,42-0,52 (m, 21H), 1,04 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,74 (s, 3H).

Previamente se obtuvo 3-(E)-{3-[N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)]aminopropoxiimino}-4,4-dimetil-andro-17 β -ol siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 1, (Paso 1) partiendo de 3-(E)-(3-aminopropoxiimino)-4,4-

dimetilandrostan-17 β -ol (Ej. 9, 187 mg) y cloruro de 9-fluorenilmetoxicarbonilo (124 mg) con 81% de rendimiento (238 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm respecto a TMS): δ 7,93 -7.20 (m, 9H), 4,37 (d, 1H), 4,23 (m, 3H), 3,93 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,09 -0.45 (m, 21H), 1,03 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,59 (s, 3H).

5 Preparación 4

3-(E)-{1-[N-(9-Fluorenilmetoxicarbonil)]-3-(R)-pirrolidiniloxiimino}-4,4-dimetilandrostan-17-ona

El compuesto del título se obtuvo (127 g, 87%) siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 1, (Paso 2), partiendo de 3-(E)-{1-[N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)]-3-(R)-pirrolidiniloxiimino}-4,4-dimetilandrostan-17 β -ol (147 mg).

10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm respecto a TMS): δ 7,94 -7,25 (m, 8H), 4,64 (m, 1H), 4,28 (m, 3H), 3,49 -2.83 (m, 5H), 2,43-0,60 (m, 21H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,75 (s, 3H).

Previamente se obtuvo 3-(E)-{1-[N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)]-3-(R)-pirrolidiniloxiimino}-4,4-dimetilandrostan-17B-ol siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 1, (Paso 1), partiendo de (E) 3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino}-4,4-dimetilandrostan-17 β -ol (Ej. 11, 115 mg) y cloruro de 9-fluorenilmetoxicarbonilo (72 mg) con 84% de rendimiento (152 g).

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm respecto a TMS): δ 7,94 -7.24 (m, 8H), 4,64 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,27 (m, 3H), 3,50 -2.80 (m, 6H), 2,14-0,50 (m, 21H), 1,05 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,59 (s, 3H).

Preparación 5

5 α ,6 α ,17 β -Trihidroxi-4,4-dimetilandrostan-3-ona

20 A una disolución agitada de 17 β -hidroxi-4,4-dimetilandrostan-5-en-3-ona (1,00 g) en THF (100 ml) y piridina (7,1 ml), se añadió OsO₄ 0,16 M en agua (35 ml). Tras agitar a RT durante 24 h, la mezcla de reacción se inactivó por adición de NaHSO₃ al 40% en agua (5 ml). Tras agitar durante 4 h, se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron a sequedad. La mezcla se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/DCM/acetona 60/20/20) para dar el compuesto del título (610 mg, 55%).

25 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm respecto a TMS): δ 4,42 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,08-0,80 (m, 16H), 1,23 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 0,70 (s, 3H), 0,58 (s, 3H).

Preparación 6

4,4-Dimetilandrostan-3,6,17-triona

30 PASO 1: A una disolución agitada de 17 β -hidroxi-4,4-dimetilandrostan-5-en-3-ona (408 g) en THF (12 ml) a -15°C, bajo N₂, se añadió complejo BH₃.THF 1 M en THF (6,44 ml). La mezcla se agitó después a RT durante una noche. Se añadió H₂O (5 ml) cuidadosamente gota a gota seguido por NaBO₃·4H₂O (330 mg). Tras agitar a RT durante una noche, la mezcla se filtró. El sólido se lavó con THF y después se desechó. Las fases líquidas se separaron y la capa acuosa se saturó con NaCl y se extrajo con THF (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre NaCl y Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron a sequedad. El producto no purificado se purificó por cromatografía flash (SiO₂, DCM/MeOH 97/3) para dar 4,4-dimetilandrostan-3 β ,6 α ,17 β -trionol (137 mg, 32%).

35 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm respecto a TMS): δ 4,39 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 1,88-0,47 (m, 18H), 1,19 (s, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,79 (s, 3H), 0,60 (s, 3H).

40 PASO 2: Siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 1 (Paso 2) y partiendo de 4,4-dimetilandrostan-3 β ,6 α ,17 β -trionol (127 mg) y TPAP (6,5 mg), se obtuvo 4,4-dimetilandrostan-3,6,17-triona (99 mg, 80%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm respecto a TMS): 2,86 (m, 1H), 2,65 (s, 1H), 2,47-1,04 (m, 16H), 1,37 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,79 (s, 3H). α β

Preparación 7

3-(E)-{1-[N-(9-Fluorenilmetoxicarbonil)]-3-(R)-pirrolidiniloxiimino}-4,4-dimetil-5 α -hidroxiandrostan-6,17-diona

45 Siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 1, (Paso 1), y partiendo de 3-(E)-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-4,4-dimetilandrostan-5 α ,6 α ,17 β -trionol (Ejemplo 17, 83 mg) y cloruro de 9-fluorenilmetoxicarbonilo (56 mg), se obtuvo 3-(E)-{1-[N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)]-3-(R)-pirrolidiniloxiimino}-4,4-dimetilandrostan-5 α ,6 α ,17 β -trionol (81 mg, 64%) como un producto no purificado. El último se oxidó sin purificación adicional alguna siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 1, (Paso 2), para dar el compuesto del título con 88% de rendimiento (51 mg).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm respecto a TMS): δ 7,95 -7,25 (m, 8H), 5,46 (s, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,50-1,05 (m, 24H), 1,40 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,75 (s, 3H).

Preparación 8

5α,6α-Epoxi-4,4-dimetil-17β-hidroxiandrostan-3-ona

- 5 Se añadió mCPBA (1,17 g) a una disolución agitada de 17β-hidroxi-4,4-dimetilandrost-5-en-3-ona (1,00 g) en DCM (30 ml). Después de 8 h a RT, 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 DCM (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. La mezcla se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/EtOAc 70/30) para dar 5α,6α-epoxi-4,4-dimetil-17β-hidroxiandrostan-3-ona (230 mg, 23 %).

¹H-NMR (300 MHz, acetona-d₆, ppm respecto a TMS): 3,55 (m, 2H), 3,09 (d, 1H), 2,77-0,80 (m, 17H), 1,21 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,80 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Preparación 9

4,4-Dimetil-6α-hidroximetil-17β-hidroxiandrostan-3,7-diona

- 15 PASO 1: A una suspensión de 4,4-dimetil-17β-hidroxiandrost-5-en-3-ona (3,34 g) en DMF (30 ml) se añadió imidazol (1,40 g) y cloruro de terc-butildimetilsililo (3,15 g). Tras agitar la mezcla durante una noche a RT, se añadió agua y la agitación continuó durante 30 minutos a 0°C. El sólido formado se filtró y, después de secar, se obtuvo 4,4-dimetil-17β-terc-butildimetilsililoxiandrost-5-en-3-ona (4,0 g, 93% de rendimiento).

- 20 ¹H-NMR (300 MHz, acetona-d₆, ppm respecto a TMS): δ 5,60 (1H, m), 3,63 (1H, t), 2,65-1,00 (17H, m), 1,22 (3H, s), 1,18 (3H, s), 0,87 (9H, s), 0,85 (3H, s), 0,77 (3H, s), 0,02 (3H, s), 0,01 (3H, s).

- 25 PASO 2: Se disolvió 4,4-dimetil-17β-terc-butildimetilsililoxiandrost-5-en-3-ona (4,0 g) en tolueno (235 ml). Se añadió etilenglicol (9,3 ml) y PTSA (124 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 7,5 h, separando agua con una trampa Dean-Stark. Tras enfriar, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ al 5%, salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad para dar 3,3-(etilendioxo)-4,4-dimetil-17β-terc-butildimetilsililoxiandrost-5-eno (4,4 g, 100%) que se usó sin purificación en el siguiente paso.

¹H-NMR (300 MHz, acetona-d₆, ppm respecto a TMS): δ 5,60 (1H, m), 3,95-3,90 (4H, m), 3,60 (1H, m), 2,65 -1,00 (17H, m), 1,22 (3H, s), 1,18 (3H, s), 0,87 (9H, s), 0,85 (3H, s), 0,77 (3H, s), 0,02 (3H, s), 0,01 (3H, s).

- 30 PASO 3: A una disolución del anterior (4,4 g) y NHS (4,2 g) en acetona (70 ml), se añadió Na₂CrO₇ (3,3 g) en porciones a 45°C. Tras agitar durante una noche la mezcla se enfrió, después se añadió agua (300 ml) y hielo. La suspensión resultante se agitó durante 1 h. El sólido obtenido se filtró y secó a 45°C para dar 3,3-(etilendioxo)-4,4-dimetil-17β-terc-butildimetilsililoxiandrost-5-en-7-ona (3,9 g, 85% de rendimiento), que se usó sin purificación en el siguiente paso.

¹H-NMR (300 MHz, acetona-d₆, ppm respecto a TMS): δ 5,60 (1H, m), 3,95-3,90 (4H, m), 3,60 (1H, m), 2,65-1,00 (15H, m), 1,22 (3H, s), 1,18 (3H, s), 0,87 (9H, s), 0,85 (3H, s), 0,77 (3H, s), 0,02 (3H, s), 0,01 (3H, s).

- 35 PASO 4: A una disolución de 3,3-(etilendioxo)-4,4-dimetil-17β-terc-butildimetil-sililoxiandrost-5-en-7-ona (3,9 g) en dioxano (270 ml), se añadió Pd/C al 10% (390 mg), y después la mezcla se hidrogenó a RT durante 72 h. El catalizador se separó por filtración, se lavó con EtOAc y la fase orgánica se evaporó a presión reducida. La mezcla de reacción no purificada se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/EtOAc/tolueno 90/5/5) para dar 3,3-(etilendioxo)-4,4-dimetil-17β-terc-butildimetil-sililoxiandrostan-7-ona (2,44 g, 63% de rendimiento).

- 40 ¹H-NMR (300 MHz, acetona-d₆, ppm respecto a TMS): δ 3,95-3,90 (4H, m), 3,60 (1H, m), 2,65-1,00 (18H, m), 1,22 (3H, s), 1,18 (3H, s), 0,87 (9H, s), 0,85 (3H, s), 0,77 (3H, s), 0,02 (3H, s), 0,01 (3H, s).

- 45 PASO 5: A una disolución de 2,6-difenilfenol (7,60 g) en DCM (100 ml), se añadió trimetilaluminio (8 ml, 2 M en hexanos) a RT. Después de 1 h la mezcla se enfrió a 0°C, y se añadió una disolución de trioxano (460 mg) en DCM (2 ml). Después de 1 h la mezcla se enfrió a -78°C y se vertió a gotas en una disolución de enolato de litio (preparada a partir de 3,3-(etilendioxo)-4,4-dimetil-17β-terc-butildimetilsililoxiandrostan-7-ona (2,44 g) en THF (25 ml) y LDA (1,5 M en ciclohexano, 21,2 ml) a -78°C). Tras agitar durante una noche a -20°C, la reacción se inactivó por adición de disolución saturada de NaHCO₃. La mezcla se filtró sobre un lecho de celita y se lavó con DCM. El filtrado se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se añadió TBAF (5,6 ml, 1 M en THF) y la mezcla se agitó a RT durante 1,5 h. La disolución resultante se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/EtOAc 75/25) para dar 3,3-(etilendioxo)-4,4-dimetil-6α-hidroximetil-17β-terc-butildimetilsililoxiandrostan-7-ona (1,26 g, 50% de rendimiento).

- 50 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm respecto a TMS): δ 3,95-3,90 (4H, m), 3,60 (1H, m), 2,75 (2H, m), 2,65-1,00 (16H, m), 1,22 (3H, s), 1,18 (3H, s), 0,87 (9H, s), 0,85 (3H, s), 0,77 (3H, s), 0,02 (3H, s), 0,01 (3H, s).

PASO 6: Se disolvió 3,3-(etilendioxi)-4,4-dimetil-6 α -hidroximetil-17 β -terc-butil-dimetilsililoxiandrostan-7-ona (100 mg) en dioxano (2 ml), después se añadió HCl 1 N (2 ml) y la mezcla se agitó a RT durante 5,5 h. Señaló NaHCO_3 al 5% y el disolvente se evaporó a sequedad. La fase acuosa se extrajo con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad para dar 4,4-dimetil-6 α -hidroximetil-17 β -hidroxiandrostan-3,7-diona con 95% de rendimiento.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , ppm respecto a TMS): δ 4,33 (1H, t), 4,28 (1H, m), 3,85-3,80 (1H, m), 2,70 (2H, m), 2,20-0,80 (17H, m), 1,12 (3H, s), 1,01 (3H, s), 0,83 (3H, s), 0,79 (3H, s).

Preparación 10

4,4-dimetil-6 α -hidroximetil-7 α ,17 β -dihidroxiandrostan-3-ona

- 10 A una disolución agitada de 3,3-(etilendioxi)-4,4-dimetil-6 α -hidroximetil-17 β -terc-butildimetilsililoxiandrostan-7-ona (Preparación 9 - Paso 5, 1,0 g) en MeOH (40 ml) se añadió NaBH_4 (140 mg) a 0°C y la mezcla se calentó a RT. Después de 1 h la mezcla se inactivó por adición de NaH_2PO_4 al 5% y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a sequedad. El residuo se disolvió en dioxano (20 ml) y se añadió HCl 1 N (10 ml). La mezcla resultante se agitó a RT durante 1 h y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO_2 , n-hexano/EtOAc 25/75) para dar 4,4-dimetil-6 α -hidroximetil-7 α ,17 β -dihidroxiandrostan-3-ona con 76% de rendimiento.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , ppm respecto a TMS): δ 4,33 (1H, t), 4,28 (2H, m), 3,85-3,80 (2H, m), 2,70 (2H, m), 2,20-0,80 (17H, m), 1,12 (3H, s), 1,01 (3H, s), 0,83 (3H, s), 0,79 (3H, s).

Preparación 11

4 β -Etilandrostan-3,6,17-triona

- 20 PASO 1: Se añadió gota a gota yodoetano (1,60 g) en terc-butanol seco (150 ml) bajo N_2 , durante 6 h, a una disolución agitada vigorosamente, calentada a reflujo, de testosterona (3,00 g) y terc-butóxido potásico (1,75 g) en terc-butanol seco (100 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h más. Tras enfriar a RT, la mezcla se inactivó por adición de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (170 ml). Tras agitar durante 10 minutos, el terc-butanol se evaporó y la mezcla se extrajo con tolueno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y evaporaron a sequedad. La mezcla se purificó por cromatografía flash (SiO_2 , n-hexano/ EtOAc 70/30) para dar 17 β -hidroxi-4-etilandrostan-4-en-3-ona (1,68 g, 51%).

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , ppm respecto a TMS): δ 4,46 (d, 1H), 3,41 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,45-0,13 (m, 20H), 1,12 (s, 3H), 0,78 (t, 3H), 0,67 (s, 3H).

- 30 PASO 2: Una disolución agitada del último compuesto (1,05 g) bajo N_2 , junto con Ac_2O (0,87 ml), piridina (0,22 ml) y cloruro de acetilo (1,8 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 h. Tras enfriar a RT se añadió EtOAc y la disolución se lavó con H_2O , disolución de NaHCO_3 al 5%, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y evaporó a sequedad. La mezcla se purificó por cromatografía flash (SiO_2 , n-hexano/ EtOAc 90/10) para dar 3,17 β -diacetoxi-4-etilandrosta-3,5-dieno (1,14 g, 86%).

- 35 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , ppm respecto a TMS): δ 5,61 (m, 1H), 4,52 (t, 1H), 2,38-0,98 (m, 19H), 2,13 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,82 (t, 3H), 0,77 (s, 3H).

- 40 PASO 3: A una disolución agitada de 3,17 β -diacetoxi-4-etilandrosta-3,5-dieno (1,08 g) en EtOH/ H_2O 95/5 (13,7 ml) se añadió mCPBA (1,0 g). Después de 8 h a RT, se añadió DCM (150 ml) y la mezcla se lavó con disolución acuosa de Na_2SO_3 al 10%, disolución acuosa de NaHCO_3 al 5%, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , y se evaporó a sequedad. La mezcla de reacción no purificada se purificó por cromatografía flash (SiO_2 , n-hexano/ EtOAc 60/40) para dar una mezcla de 6 α -hidroxi-17 β -acetoxi-4-etilandrostan-4-en-3-ona y 6 β -hidroxi-17 β -acetoxi-4-etilandrostan-4-en-3-ona (0,53 g, 52 %).

- 45 PASO 4: A una disolución de 6 α -hidroxi-17 β -acetoxi-4-etilandrostan-4-en-3-ona y 6 β -hidroxi-17 β -acetoxi-4-etilandrostan-4-en-3-ona (510 mg) en acetona (34 ml) enfriada a 0°C , se añadió gota a gota reactivo de Jones (1,1 ml). 5 minutos después de finalizar la adición, se añadió DCM (140 ml) y la mezcla se lavó con disolución acuosa de Na_2SO_3 al 10%, disolución acuosa de NaHCO_3 al 5%, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad para dar 17 β -acetoxi-4-etilandrostan-4-en-3,6-diona (465 g, 92%).

- $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, acetona- d_6 , ppm respecto a TMS): δ 4,61 (t, 1H), 2,59-1,20 (m, 19H), 1,99 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 0,90 (t, 3H), 0,87 (s, 3H).

- 50 PASO 5: Se añadió Li (252 mg) en pequeños trozos a NH_3 líquido (80 ml) a -35°C . A la anterior disolución se añadió gota a gota 17 β -acetoxi-4-etilandrostan-4-en-3,6-diona (465 mg) en THF seco (12 ml). La mezcla se agitó a -35°C durante 10 minutos y se añadió cuidadosamente NH_4Cl (5,0 g). El NH_3 se evaporó a RT bajo flujo de N_2 . Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron, filtraron y evaporaron a sequedad. La mezcla se purificó por cromatografía flash (SiO_2 , n-hexano/EtOAc 30/70) para dar una mezcla de 3 α ,17 β -dihidroxi-4 β -etilandrostan-6-ona y 3 β ,17 β -dihidroxi-4 β -etilandrostan-6-ona (193 mg, 48%).

PASO 6: A una disolución de 3 α ,17 β -dihidroxi-4 β -etilandrostan-6-ona y 3 β -17 β -dihidroxi-4 β -etilandrostan-6-ona (179 mg) en DCM (6,7 ml) bajo N₂, se añadió NMO (190 mg), TPAP (9,5 mg) y tamices moleculares de 4Å (270 mg). La mezcla se agitó durante 15 minutos y después se añadió SiO₂. La mezcla se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/EtOAc 70/30) para dar el compuesto del título (140 mg, 79%).

5 ¹H-NMR (300 MHz, acetona-d₆, ppm respecto a TMS): δ 2,90-1,20 (m, 21H), 1,16 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,85 (t, 3H).

Preparación 12

Dihidrocloruro de 3(R)-pirrolidiniloxiamina

10 PASO 1: Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (21,5 g) a una disolución de hidrocloreuro de 3-(S)-hidroxipirrolidina (15,0 g) y NEt₃ (27,3 ml) en MeOH (135 ml) a 0°C. Tras agitar a RT durante 6 h, el disolvente se evaporó. El residuo se diluyó con DCM, se lavó con agua y la fase orgánica se evaporó a sequedad para dar N-terc-butoxicarbonil-3-(S)-pirrolidinol (21,4 g, 95%) que se usó sin purificación en el siguiente paso.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm respecto a TMS): δ 4,87 (1H, d), 4,19 (1H, m), 3,30-3,00 (4H, m), 1,90-1,60 (2H, m), 1,37 (9H, s).

15 PASO 2: A una disolución del último compuesto (10,0 g) y NEt₃ (8,2 ml) en DCM (150 ml) a 0°C, se añadió cloruro de metanosulfonilo (4,34 ml). Tras agitar a RT durante 3 h, la mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso al 5%, agua y salmuera, se secó y evaporó a sequedad para dar un aceite que solidificó después de reposar durante una noche en el frigorífico. El sólido se trituró con Et₂O para dar N-terc-butoxicarbonil-3-(S)-pirrolidinil metanosulfonato (13,0 g, 92%) como un sólido ligeramente amarillo.

20 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm respecto a TMS): δ 5,23 (1H, m), 3,60-3,10 (4H, m), 3,23 (3H, s), 2,11 (2H, m), 1,39 (9H, s).

25 PASO 3: A una suspensión de KOH en polvo (4,86 g) en DMSO (250 ml) bajo vigorosa agitación, se añadió benzofenona oxima (7,86 g). Tras agitar a RT durante 30 minutos, se añadió una disolución de N-terc-butoxicarbonil-3-(S)-pirrolidinil metanosulfonato (10,0 g) en DMSO (70 ml). Después de 18 h a RT la reacción se vertió en agua helada (900 ml) y se extrajo con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron y el disolvente se evaporó. Se obtuvo benzofenona O-[(R)-3-pirrolidinil]oxima (13,0 g, 96%) como un sólido blanco y se usó sin purificación adicional alguna en el siguiente paso.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm respecto a TMS): δ 7,50-7,20 (10H, m), 4,84 (1H, m), 3,50-3,00 (4H, m), 2,01 (2H, m), 1,38 (9H, s).

30 PASO 4: El último compuesto se suspendió en HCl 6 N (250 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Tras enfriar, la mezcla de reacción se extrajo con Et₂O. La capa acuosa se evaporó para dar un sólido marrón no purificado, que se calentó a reflujo durante 2 h en EtOH absoluto (255 ml) en presencia de 0,34 g de carbón activo. El sólido obtenido tras la evaporación se cristalizó en EtOH al 96% (40 ml) para dar dihidrocloruro de 3-(R)-pirrolidiniloxiamina (2,98 g, 72%) como un sólido blanquecino.

35 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm respecto a TMS): δ 11,22 (3H, bb), 9,74 (1H, bb), 9,54 (1H, bb), 4,98 (1H, m), 3,60-3,00 (4H, m), 2,40-2,00 (2H, m).

Preparación 13

Dihidrocloruro de 2-N-metilaminoetoxiamina

40 PASO 1: A una suspensión de KOH (19,7 g) en DMSO (200 ml) bajo vigorosa agitación, se añadió benzofenona oxima (20,2 g). Una disolución de hidrocloreuro de N-metil-2-cloroetilamina (5,2 g) en DMSO (40 ml) se añadió gota a gota. Después de 2,5 h a RT la reacción se vertió en hielo/agua (400 ml), se acidificó con HCl al 37% a pH 2,5 y se enjuagó con Et₂O. La capa acuosa se trató con KOH en polvo a pH 10 y se extrajo tres veces con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó. La purificación por cromatografía flash (SiO₂, CHCl₃/MeOH/AcOH de 9/1/0,1 a 7/3/0,3) dio benzofenona O-(2-N-metilaminoetil)oxima (4,65 g, 62%) como un aceite viscoso.

45 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm respecto a TMS): δ 7,51-7,25 (10H, m), 4,13 (2H, t), 2,72 (2H, t), 2,26 (3H, s), 1,60 (1H, bb).

PASO 2: El último compuesto 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 a sequedad para dar dihidrocloruro de 2-N-metilaminoetoxiamina (1,78 g, 80%) como un sólido blanco higroscópico.

50 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm respecto a TMS): δ 10,5 (5H, bb), 4,26 (2H, t), 3,22 (2H, t), 2,55 (3H, s).

Preparación 14

Dihidrocloruro de 3-metilamino-propoxiamina

5 PASO 1: Se preparó benzofenona O-(3-metilamino-propil)oxima con 62% de rendimiento a partir de benzofenona oxima e hidrocloreto de N-metil-3-cloropropilamina por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de benzofenona O-(2-N-metilaminoetil)oxima (Preparación 13, Paso 1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm respecto a TMS): δ 7,50-7,20 (m, 10H), 4,14 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,45 (br. s, 1H).

PASO 2: Se preparó dihidrocloruro de 3-N-metilamino-propoxiamina con 80% de rendimiento a partir de benzofenona O-(3-N-metilaminopropil)oxima por el procedimiento descrito en la Preparación 13, Paso 2.

10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm respecto a 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 15

Dihidrocloruro de 3-(S)-pirrolidiniloxiamina

15 PASO 1: Se obtuvo (R)-N-terc-butoxicarbonil-3-pirrolidinol siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 12 - Paso 1 partiendo de (R)-3-pirrolidinol.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm respecto a TMS): δ 4,98 (1H, d), 4,19 (1H, m), 3,30-3,00 (4H, m), 1,90-1,60 (2H, m), 1,37 (9H, s).

20 PASO 2: A una disolución de (R)-N-terc-butoxicarbonil-3-pirrolidinol (4,00 g), trifetilfosfina (11,80 g) y N-hidroxifalimida (7,40 g) en THF (280 ml) a 0°C, se añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (12,6 g). Tras agitar a RT durante 27 h, el disolvente se evaporó y el producto no purificado se purificó por cromatografía flash (SiO₂, DCM/n-hexano/acetona 5/4/1) para dar (S)-1-terc-butoxicarbonil-3-O-ftalimidoxipirrolidina (2,50 g, 35%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm respecto a TMS): δ 7,86 (m, 4H), 4,89 (1H, m), 3,64-3,30 (m, 4H), 2,20-1,90 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

25 PASO 3: A una disolución de (S)-1-terc-butoxicarbonil-3-ftalimidoxipirrolidina (2,50 g) en MeOH (30 ml), se añadió hidrazina hidrato (0,45 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. Tras enfriar y agitar a RT durante 15 minutos, la mezcla se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía flash (SiO₂, DCM/MeOH 9/1) para dar (S)-1-terc-butoxicarbonil-3-pirrolidiniloxiamina (1,49 g).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm respecto a TMS): δ 4,87 (1H, d), 4,19 (1H, m), 3,30-3,00 (4H, m), 1,90-1,60 (2H, m), 1,37 (9H, s).

30 PASO 4: Se disolvió (S)-1-terc-butoxicarbonil-3-pirrolidiniloxiamina (1,67 g) en una disolución de HCl 5 M en EtOAc (20 ml). Después de 1 h el disolvente se separó bajo presión reducida para dar dihidrocloruro de (S)-3-pirrolidiniloxiamina (1,04 g, 73%) como un sólido blanquecino.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm respecto a TMS): δ 11,09 (3H, bb), 9,64 (1H, bb), 9,47 (1H, bb), 4,95 (1H, m), 3,55-3,00 (4H, m), 2,35-1,95 (2H, m).

35 Preparación 16

Dihidrocloruro de 4-piperidiloxiamina

40 PASO 1: A una disolución de 4-hidroxi-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (1,00 g), trifetilfosfina (2,62 g) y NHP (1,63 g) en THF (55 ml) a 0°C, se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (2,16 ml). Tras agitar a RT durante 6 h, el disolvente se evaporó y el producto no purificado se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/EtOAc de 8/2 a 6/4) para dar 1-terc-butoxicarbonil-4-ftalimidoxipiperidina (1,48 g, 85%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm respecto a TMS): δ 7,87 (4H, m), 4,46 (1H, m), 3,82 (2H, m), 3,23 (2H, m), 1,98 (2H, m), 1,73 (2H, m), 1,45 (9H, s).

45 PASO 2: A una suspensión del último compuesto (430 mg) en MeOH (5 ml) se añadió hidrazina (26% en agua, 0,23 ml). Tras agitar a RT durante 15 minutos, la mezcla se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía flash (SiO₂, DCM/MeOH 9/1) para dar 1-terc-butoxicarbonil-4-piperidiloxiamina (120 mg, 46%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm respecto a TMS): δ 5,86 (2H, bb), 3,55 (3H, m), 3,00 (2H, m), 1,75 (2H, m), 1,37 (9H, s), 1,32 (2H, m).

PASO 3: El último compuesto se disolvió en una disolución de HCl 5 M en en EtOAc (3 ml). Después de 1 h el disolvente se separó a presión reducida para dar dihidrocloruro de 4-piperidiloxiamina (100 mg, 96%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm respecto a TMS): δ 10,95 (3H, bb), 8,96 (2H, bb), 4,33 (1H, m), 3,13 (2H, m), 3,00 (2H, m), 2,09 (2H, m), 1,85 (2H, m).

5 Preparación 17

4α-Fluoroandrostan-3,17-diona

10 PASO 1: Una mezcla de dihidrotestosterona (1,00 g), selectfluor® (1,92 g) en i-PrOH (35 ml) se calentó a reflujo durante 18 h. Tras enfriar, el precipitado resultante se filtró y la fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. La mezcla de reacción no purificada se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/acetona/EtOAc 75/12,5/12,5) para dar 4α-fluoro-17β-hidroxiandrostan-3-ona (43 mg, 4% de rendimiento).

¹H-NMR (300 MHz, acetona-d₆, ppm respecto a TMS): δ 4,88 (dd, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,60-0,80 (m, 20H), 1,17 (s, 3H), 0,76 (s, 3H).

15 PASO 2: A una disolución agitada del último compuesto (40 mg) se añadió TPAP (4 mg), NMO (43 mg) bajo N₂ en DCM (1 ml) y tamices moleculares de tipo 4 Å en polvo (61 mg). Después de 1 h la mezcla se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/EtOAc 7/3) para dar el compuesto del título (38 mg, 95%).

¹H-NMR (300 MHz, acetona-d₆, ppm respecto a TMS): δ 4,92 (dd, 1H), 2,71-0,85 (m, 20H), 1,20 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

Preparación 18

2α-Fluoro-17β-hidroxiandrostan-3,6-diona

20 PASO 1: A una suspensión de NaH (dispersión en aceite al 55%, 440 mg) y oxalato de dietilo (2,00 g) en THF (20 ml), se añadió 6-metoxi-17β-hidroxiandrosta-4,6-dien-3-ona (1,00 g). La mezcla de reacción se agitó después a RT durante 1 h. Se añadió MeOH y el pH se llevó a 3-4 por medio de NH₄Cl y NaH₂PO₄ al 5% y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. La mezcla de reacción no purificada se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/EtOAc 1/1) para dar el derivado 2-metoxioxalil-6-metoxi-17β-hidroxiandrosta-4,6-dien-3-ona (1,30 g, 74% de rendimiento).

25 ¹H-NMR (300 MHz, acetona-d₆, ppm respecto a TMS): δ 6,28 (bs, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,32 (q, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,20-1,00 (m, 14H), 1,01 (s, 3H), 0,83 (s, 3H).

30 PASO 2: A una disolución de 2-metoxioxalil-6-metoxi-17β-hidroxiandrosta-4,6-dien-3-ona en THF (20 ml), se añadió KH (122 mg) a 0°C seguido por la adición de N-fluorobis(fenilsulfonil)amina (920 mg). Después de 15 minutos la mezcla se calentó a RT. Se añadió MeOH (5 ml) y agua (5 ml) y se agitó durante 20 minutos. Los disolventes se evaporaron y se añadió HCl 1 N. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. La mezcla de reacción no purificada se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/DCM/acetona 5/3/2) para dar 2α-fluoro-6-metoxi-17β-hidroxiandrosta-4,6-dien-3-ona (610 g, 76% de rendimiento).

35 ¹H-NMR (300 MHz, acetona-d₆, ppm respecto a TMS): δ 6,09 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), .,64 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,51 (ddd, 1H), 2,50-1,07 (m, 13H), 1,29 (s, 3H), 0,85 (s, 3H).

40 PASO 3: A una disolución de 2α-fluoro-6-metoxi-17β-hidroxiandrosta-4,6-dien-3-ona (610 mg) en THF (10 ml), se añadió HCl 3 N (2 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Tras enfriar se añadió Na₂HPO₄ 5% y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. La mezcla de reacción no purificada se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/DCM/acetona 5/3/2) para dar 2α-fluoro-17β-hidroxiandrost-4-en-3,6-diona (590 g, 84% de rendimiento).

¹H-NMR (300 MHz, acetona-d₆, ppm respecto a TMS): δ 5,96 (d, 1H), 5,40 (ddd, 1H), 3,65 (m, 2H), 2,70-1,20 (m, 14H), 1,38 (s, 3H), 0,84 (s, 3H).

45 PASO 4: A una disolución de 2α-fluoro-17β-hidroxiandrost-4-en-3,6-diona (510 mg) en acetona (76 ml), se añadió NaI (950 mg) y HCl concentrado (0,51 ml). La mezcla se agitó después a RT durante 5 minutos. Se añadió NaHCO₃ hasta neutralidad. La capa orgánica se diluyó con Et₂O y se lavó con Na₂S₂O₃ hasta que el color marrón desapareció. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. La mezcla de reacción no purificada se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/DCM/acetona 5/3/2) para dar el compuesto del título con 72% de rendimiento.

50 ¹H-NMR (300 MHz, acetona-d₆, ppm respecto a TMS): δ 5,24 (ddd, 1H), 3,64 (m, 2H), 2,95-1,10 (m, 17H), 1,09 (s, 3H), 0,78 (s, 3H).

Preparación 19

4 α -Acetoxiandrostan-3,17-diona

5 PASO 1: A una disolución de androst-5-en-3,17-diona (2,00 g) en tolueno (10 ml) a 15°C, se añadió AcOH (10 ml) y LTA (3,40 g). Tras agitar durante 2 h, la mezcla se calentó a RT y se agitó durante 24 h. La reacción se inactivó por adición de H₂O y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El producto no purificado se purificó triturando con una mezcla 1:1 de n-hexano:EtOAc (3 ml) para dar 4 α -acetoxiandrost-5-en-3,17-diona (600 mg, 25%).

¹H-NMR (300 MHz, acetona-d₆, ppm respecto a TMS): δ 5,88 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 2,85-1,10 (m, 17H), 2,15 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

10 PASO 2: A una suspensión de 4 α -acetoxiandrost-5-en-3,17-diona (600 mg) en MeOH (20 ml) a 0°C, se añadió NaBH₄ (70 mg). La mezcla se calentó y agitó durante 1 h a RT. La disolución se neutralizó por adición de NaH₂PO₄ al 5% y el disolvente orgánico se evaporó. El residuo se recogió en H₂O y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El 4 α -acetoxiandrost-5-en-3,17 β -diol (600 mg) resultante se obtuvo como una mezcla de 3 α :3 β y se usó sin purificación en el paso siguiente.

15 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm respecto a TMS): δ 5,50-3,15 (m, 6H), 2,07 (s, 3H), 2,00-0,83 (m, 17H), 0,98 (s, 3H), 0,63 (s, 3H).

20 PASO 3: La última mezcla se agitó bajo una atmósfera de H₂ durante 24 h en presencia de Pd/C al 5% (0,60 g) en MeOH (40 ml). La mezcla se filtró a través de celita y el filtrado se evaporó a sequedad. La mezcla de reacción no purificada se purificó por cromatografía flash (SiO₂, EtOAc/n-hexano 4/6) para dar una mezcla 3 α :3 β de 4 α -acetoxiandrostan-3,17 β -diol (380 mg, 63%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm respecto a TMS): δ 4,74 (d, 1H), 4,59 (dd, 1H), 4,40 (d, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,85-0,55 (m, 20H), 0,81 (s, 3H), 0,60 (s, 3H).

25 PASO 4: Una disolución de la mezcla 3 α :3 β de 4 α -acetoxiandrostan-3,17 β -diol (380 mg), TPAP (38 mg), NMO (383 mg) bajo N₂ en DCM (15 ml) se agitó en presencia de tamices moleculares de 4 Å (540 mg) durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/EtOAc 7/3) para dar el compuesto del título (353 mg, 93%).

¹H-NMR (300 MHz, acetona-d₆, ppm respecto a TMS): δ 5,04 (dd, 1H), 2,75-0,80 (m, 20H), 2,07 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

30 Preparación 20

3-(E)-{2-[N-(9-Fluorenilmetoxicarbonil)]-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-4-(espirociclopropan)}androst-5-en-17-ona

35 PASO 1: Se obtuvo 3-(E)-{2-[N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)]-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-4-(espirociclopropan)}androst-5-en-17 β -ol con 94% de rendimiento (189 g) siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 1 - Paso 1 partiendo de (E)-3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-4-(espirociclopropan)androst-5-en-17 β -ol (Ej. 29, 129 mg) y cloruro de 9-fluorenilmetoxicarbonilo (84 mg).

¹H-NMR (300 MHz, acetona-d₆, ppm respecto a TMS): δ 7,90-7,30 (m, 8H), 5,32 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,31 (m, 3H), 3,65-3,30 (m, 6H), 2,94 (m, 1H), 2,35-0,52 (m, 22H), 1,18 (s, 3H), 0,76 (s, 3H).

40 PASO 2: El compuesto del título se obtuvo con 90% de rendimiento (169 mg) siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 1 - Paso 2 partiendo de 3-(E)-{2-[N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)]-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-4-(espirociclopropan)}androst-5-en-17 β -ol (189 mg).

¹H-NMR (300 MHz, acetona-d₆, ppm respecto a TMS): δ 7,90-7,20 (m, 8H), 5,36 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,32 (m, 3H), 3,75-0,51 (m, 27H), 1,22 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

Preparación 21

4-Espirociclopentan-17 β -hidroxiandrostan-3-ona

45 El compuesto del título se obtuvo con 90% de rendimiento (106 mg) siguiendo el procedimiento de hidrogenación descrito en la Preparación 9 - Paso 4 partiendo de 4-espirociclopentan-17 β -hidroxi-5-androsten-3-ona (115 mg) en EtOAc (12 ml). ¹H-NMR (300 MHz, acetona-d₆, ppm respecto a TMS): δ 3,55 (m, 2H), 3,85-0,68 (m, 28H), 1,09 (s, 3H), 0,74 (s, 3H).

Preparación 22

3-(E)-{2-[N-(9-Fluorenilmetoxicarbonil)]-3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-4-(espirociclopentan)}androst-5-en-17-ona

5 PASO 1: Se obtuvo 3-(E)-{2-[N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)]-3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-4-(espirociclopentan)}androst-5-en-17 β -ol con 93% de rendimiento (464 g) siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 1 - Paso 1 partiendo de (E)-3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-4-(espirociclopentan)androst-5-en-17 β -ol (Ejemplo 42, 327 mg) y cloruro de 9-fluorenilmetoxicarbonilo (198 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, acetona- d_6 , ppm respecto a TMS): δ 7,90-7,28 (m, 8H), 5,61 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,31 (m, 3H), 3,70-3,35 (m, 6H), 2,90-0,86 (m, 27H), 0,82 (s, 3H), 0,71 (s, 3H).

10 PASO 2: El compuesto del título se obtuvo con 90% de rendimiento (423 mg) siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 1 - Paso 2 y partiendo de 3-(E)-{2-[N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)]-3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-4-(espirociclopentan)}androst-5-en-17 β -ol (464 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2 , ppm respecto a TMS): δ 7,85-7,30 (m, 8H), 5,63 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,32 (m, 3H), 3,80-3,40 (m, 4H), 2,93-0,96 (m, 27H), 0,84 (s, 6H).

Preparación 23

15 4-Espirociclopentan-7 α ,17 β -dihidroxiandrostan-3-ona

20 PASO 1: A una suspensión de 4-espirociclopentan-17 β -hidroxi-5-androsten-3-ona (300 mg) en 2-metil-2-etil-1,3-dioxolano (20 ml), se añadió etilenglicol (0,2 ml) y PTSA (50 mg). Tras agitar la mezcla durante 48 h a RT, se añadió disolución acuosa de NaHCO_3 al 5%, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y evaporaron a sequedad. El producto no purificado se purificó por cromatografía flash (SiO_2 , n-hexano/EtOAc 75/25) para dar 3,3-etilendioxi-4-espirociclopentan-5-androsten-17 β -ol (262 mg, 77%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, acetona- d_6 , ppm respecto a TMS): δ 5,38 (m, 1H), 4,0-3,8 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 2,20-0,85 (m, 26H), 1,11 (s, 3H), 0,74 (s, 3H).

25 PASO 2: Se añadió complejo $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ 1 M en THF (3,89 ml) a una disolución agitada de 3,3-etilendioxi-4-espirociclopentan-5-androsten-17 β -ol (251 mg) en THF (16 ml) a 0°C, bajo N_2 . La mezcla se agitó a RT durante una noche. Cuidadosamente se añadió H_2O (5 ml) gota a gota a 0°C. La mezcla se saturó con NaCl y se extrajo tres veces con Et_2O . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución acuosa de NaHCO_3 al 5%, salmuera, se secaron sobre NaCl y Na_2SO_4 , se filtraron y evaporaron a sequedad. El producto no purificado se disolvió en THF (16 ml) a 0°C y se añadió disolución acuosa de NaOH al 10% (5,7 ml), disolución de H_2O_2 en agua al 30-32% en peso (4,4 ml), y la mezcla se agitó a RT durante 2 h. La mezcla se extrajo con Et_2O . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución acuosa de NaHCO_3 al 5%, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y evaporaron a sequedad. El producto no purificado se purificó por cromatografía flash (SiO_2 , n-hexano/EtOAc 60/40) para dar 3,3-etilendioxi-4-espirociclopentan-5-androsten-7 α ,17 β -diol (69 mg, 26%).

35 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm respecto a TMS): δ 4,35 (d, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,85 (m, 4H), 3,66 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 1,97-0,69 (m, 26H), 0,77 (s, 3H), 0,57 (s, 3H).

40 PASO 3: A una disolución agitada de 3,3-etilendioxi-4-espirociclopentan-5-androsten-7 α ,17 β -diol (63 mg) en acetona (6 ml), se añadió PTSA (9 mg). Tras agitar a RT durante 3,5 h, se añadió NaHCO_3 hasta neutralidad. La capa orgánica se evaporó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a sequedad para dar 4-espirociclopentan-7 α ,17 β -dihidroxiandrostan-3-ona (52 mg, 92%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm respecto a TMS): δ 4,39 (d, 1H), 4,13 (d, 1H), 3,70 (m, 4H), 3,41 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,25-0,80 (m, 25H), 0,95 (s, 3H), 0,60 (s, 3H).

Preparación 24

4 β -Metil-4 α ,5 α -epoxi-17 β -hidroxiandrostan-3-ona

45 A una disolución agitada de 4-metiltestosterona (500 mg) en MeOH (60 ml) y NaOH 4 N (2 ml) a 0°C, se añadió disolución de H_2O_2 en agua al 30-32% en peso (2,0 ml). La suspensión se agitó a RT durante una noche. Se añadió cuidadosamente gota a gota disolución de Na_2SO_3 (5 ml) a 0°C. La mezcla se saturó con NaCl y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y evaporaron a sequedad. El producto no purificado se purificó por cromatografía flash (SiO_2 , tolueno/*tert*-butil-metil-éter 80/20) para dar 4 β -metil-4 α ,5 α -epoxi-17 β -hidroxiandrostan-3-ona (130 mg, 25%).

50 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, acetona- d_6 , ppm respecto a TMS): δ 3,59 (m, 2H), 2,34-0,96 (m, 19H), 1,31 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,77 (s, 3H).

Preparación 25

4 β -Etil-4 α ,5 α -epoxi-17 β -hidroxiandrostan-3-one

Se obtuvo el compuesto del título (50 g, 48%) siguiendo el procedimiento de oxidación descrito en la Preparación 11, Paso 3, partiendo de 17 β -hidroxi-4-etilandrostan-4-en-3-ona (Preparación 11, 100 mg).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, acetona- d_6 , ppm respecto a TMS): δ 3,60 (m, 2H), 2,16-0,97 (m, 21H), 1,12 (s, 3H), 0,85 (t, 3H), 0,77 (s, 3H).

Preparación 26

4 α -Etil-17 β -hidroxi androstan-3-ona

- 10 Se obtuvo el compuesto del título (249 g, 49%) siguiendo el procedimiento de reducción descrito en la Preparación 11, partiendo de 17 β -hidroxi-4-etilandrostan-4-en-3-ona (500, mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, acetona- d_6 , ppm respecto a TMS): δ 3,55 (m, 2H), 2,50-0,70 (m, 23H), 1,12 (s, 3H), 0,79 (t, 3H), 0,75 (s, 3H).

Preparación 27

4 β -Etil-6 α -hidroxiandrostan-3,17-diona

- 15 A una disolución agitada de 4 β -etilandrostan-3 α ,6 α ,17 β -triol (Preparación 11, 237 mg) en dioxano (5,8 ml), se añadió agua (1,08 ml), piridina (0,1 ml) y NBS (249 mg). Después de 72 h, se añadió EtOAc (70 ml), H₂O (30 ml) y disolución acuosa de Na₂SO₃ al 10% (24 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHSO₃ acuoso al 5%, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y evaporaron a sequedad. El producto no purificado se purificó por cromatografía flash (SiO₂, EtOAc/n-hexano 70/30) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (135 mg, 57%).

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, acetona- d_6 , ppm respecto a TMS): δ 3,90 (m, 1H), 3,52 (d, 1H), 2,80-0,92 (m, 21H), 1,15 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,80 (t, 3H).

Preparación 28

- 25 4,4-Dimetil-5 α ,17 β -dihidroxiandrostan-3-ona

PASO 1: Se obtuvo 3,3-etilendioxi-4,4-dimetil-5-androsten-17 β -ol (195 mg, 34 %) siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 23, Paso 1, partiendo de 4,4-dimetil-17 β -hidroxi-5-androsten-3-ona (500 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm respecto a TMS): δ 5,38 (m, 1H), 4,43 (d, 1H), 3,81 (m, 4H), 3,42 (m, 1H), 2,11-0,75 (m, 17H), 1,14 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,62 (s, 3H).

- 30 PASO 2: A una disolución agitada de 3,3-etilendioxi-4,4-dimetil-5-androsten-17 β -ol (190 mg) en THF (3,5 ml) a 0°C, bajo N₂, se añadió complejo BH₃.THF 1 M en THF (3,3 ml) en cinco porciones durante 5 días. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente por adición gota a gota de H₂O a 0°C (1,5 ml), seguido por NaOH 4 N (0,16 ml) y por disolución de H₂O₂ en agua al 30-32% en peso (0,056 ml). Después de 24 h se añadió EtOAc y salmuera, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y evaporaron a sequedad. El producto no purificado se purificó por cromatografía flash (SiO₂, n-hexano/DCM/acetona 80/10/10) para dar 3,3-etilendioxi-4,4-dimetilandrostan-5 α ,17 β -diol (80 mg, 23%).

- 35 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm respecto a TMS): δ 4,38 (d, 1H), 4,05-3,78 (m, 4H), 3,69 (s, 1H), 3,41 (m, 1H), 1,88-0,75 (m, 19H), 1,02 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,83 (s, 3H), 0,59 (s, 3H).

- 40 PASO 3: El compuesto del título se obtuvo (50 mg, 83%) siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 23, Paso 3, partiendo de 3,3-etilendioxi-4,4-dimetilandrostan-5 α ,17 β -diol (68 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm respecto a TMS): δ 4,40 (d, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,41 (m, 1H), 2,70-0,78 (m, 19H), 1,07 (s, 6H), 0,95 (s, 3H), 0,67 (s, 3H).

Resultados biológicos

- 45 Los compuestos de la invención muestran afinidad e inhiben la actividad enzimática de la ATPasa-Na⁺,K⁺. Para probar la inhibición de la actividad, la ATPasa-Na⁺,K⁺ 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 de ³²P-ATP en presencia y ausencia del compuesto probado (Mall F. et al., *Biochem. Pharmacol.*, 1984, 33, 47): ver Tabla 1. Los compuestos 22c y 22d, descritos por De Munari S., et al., *J. Med. Chem.*, 2003, 64, 3644-3654,

se presentan como compuestos de referencia con una potencia inhibitora más baja que los compuestos de la presente invención.

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

Ejemplo n°	IC ₅₀ de la Inhibición de ATPasa-Na ⁺ ,K ⁺ , μM	Ejemplo n°	IC ₅₀ de la Inhibición de ATPasa-Na ⁺ ,K ⁺ , μM
I-aa	4,9	I-ag	3,9
I-ai	1,9	I-aj	1,4
I-ak	2,0	I-al	2,6
I-am	1,7	I-an	1,5
I-ao	1,3	I-at	1,7
I-au	2,2	I-bb	1,5
I-bc	1,8	I-bd	0.13
I-be	0,049	I-bf	2,4
I-bg	0,84	I-bh	1,1
I-bi	1,3	I-bj	2,1
I-bk	1,9	I-bl	0,55
I-bn	2,7	I-bo	0,69
I-bq	3,1	I-bs	1,1
I-bv	3,9	I-bw	1.8
I-bx	0,065	I-by	2,2
I-bz	3,7		
Comp. 22c	25,0	Comp. 22d	6,0

5 Los compuestos de la presente invención poseen actividad inotrópica positiva, tal como se enseña por Cerri et al., en J. Med. Chem. 2000, 43, 2332 que demostraron que los compuestos que afectan a la ATPasa-Na⁺,K⁺ pueden aumentar la fuerza contráctil del corazón, y tienen una baja toxicidad en comparación con los esteroides cardiotónicos, por ejemplo la digoxina.

10 Los compuestos de la presente invención poseen una eficacia mayor en comparación con el compuesto 22d (hidrocloruro de (E)-3-(2-aminoetoxiimino)-4α-metilandrostan-6,17-diona) descrito por De Munari S. et al. en J. Med. Chem., 2003, 64, 3644-3654. La actividad de algunos compuestos de fórmula general (I) en las pruebas mencionadas anteriormente se presenta en la siguiente Tabla 2. La actividad inotrópica se muestra como el aumento máximo de la fuerza contráctil (E_{max} medido como +dP/dT_{max}), dosis que induce el máximo efecto inotrópico positivo (ED_{max}), potencia inotrópica (ED₈₀, dosis que aumenta +dP/dT_{max} en 80%); la toxicidad como la relación entre dosis letal y potencia inotrópica (calculada en los animales muertos). A todos los animales, previamente anestesiados, se les administró el fármaco a través de infusión durante un periodo de 90 minutos.

15

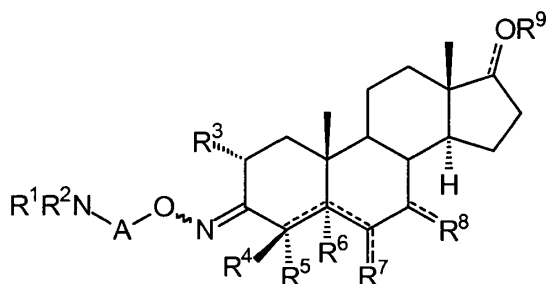
Tabla 2. Efecto inotrópico y dosis letal en cobaya anestesiada

Ejemplos	Notas	E_{max} , % de aumento en $+dP/dT_{max}$	ED_{max} $\mu\text{mol/kg}$	ED_{80} $\mu\text{mol/kg}$	Muertos/tratados	Dosis letal / ED_{80}	Dosis máxima infundida, $\mu\text{mol/kg}$
I-be		179	2,81	1,40	3/3	7,8	12,6
I-bh		210	14,0	7,00	2/2	7,5	100,8
Digoxina		158	0,65	0,29	10/10	4,0	1,16
compuesto 22d	Temblores	190	149	23,0	0/3	nd	250,3

- Como se indica en la Tabla 2, los compuestos mostraron efectos inotrópicos positivos con mayores relaciones de seguridad que las mostradas por la digitoxina, como se demuestra por las relaciones de dosis letal/ ED_{80} que son mayores. Es de destacar que el compuesto 22d requirió una dosis muy alta para provocar el efecto inotrópico, expresado como ED_{80} o ED_{max} , en comparación con los otros tres compuestos. Además aparecieron temblores y contracciones durante la infusión, aunque los animales no murieron. Sin embargo, no se probaron dosis más altas debido a la presencia de efectos tóxicos, tales como temblores que no justificaron el intento de superar la dosis alta de 250 $\mu\text{mol/kg}$.
- 10 Los compuestos de la presente invención poseen también actividad antihipertensiva, según lo enseñado por Ferrari P. et al., en *Cardiovascular Drug Reviews*, 1999, 17, 39-57, que demostraron que los compuestos que afectan a la $ATPase-Na^+,K^+$ pueden reducir la presión sanguínea en modelos de hipertensión.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula general I



I

en donde:


- 5 A es un alquileo(C₁-C₆) lineal o ramificado; en donde R¹ y A se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno para formar un anillo monoheterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros, no sustituido o sustituido, saturado o insaturado;
- R² es H, alquilo(C₁-C₆) o fenil-alquilo(C₁-C₄), y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, metoxilo o etoxilo;
- R³ es hidrógeno, hidroxilo, fluoro, cloro o bromo;
- 10 cuando el símbolo --- en posición 4 representa un enlace sencillo, R⁴ es hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo(C₁-C₆) o hidroxilo y R⁵ es hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo o hidroxilo;
- R⁴ y R⁵, cuando el símbolo --- en posición 4 representa un enlace sencillo, se pueden tomar conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de espirociclopropano o espirociclopentano;
- 15 cuando el símbolo --- en posición 4 representa un doble enlace, R⁴ es fluoro, cloro, bromo, alquilo(C₁-C₆) o hidroxilo y R⁵ no está presente;
- R⁶ es H, o OR¹⁰ o está ausente cuando el símbolo --- en posición 4 ó 5 representa un doble enlace;
- R⁵ y R⁶, cuando los símbolos --- en posiciones 4 y 5 representan enlaces sencillos, se pueden tomar conjuntamente para formar un oxirano o un anillo de ciclopropano;
- 20 cuando el enlace --- que une el átomo de carbono en posición 6 del esqueleto de androstano con R⁷ es un doble enlace, R⁷ es O, con el significado de un grupo cetónico, o N --- OR¹¹ o CR¹²R¹³;
- cuando el enlace --- que une el átomo de carbono en posición 7 del esqueleto de androstano con R⁸ es un doble enlace, R⁸ es O, con el significado de un grupo cetónico, o N --- OR¹¹ o CR¹²R¹³;
- 25 cuando el enlace --- que une el átomo de carbono en posición 6 del esqueleto de androstano con R⁷ es un enlace sencillo, R⁷ es H, grupo alquilo(C₁-C₆), OR¹⁴, vinilo, etinilo, CHO, COOR¹⁵, ONO₂, NHCHO, espirociclopropano, espirooxirano, en donde el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, metoxilo o etoxilo;
- R⁶ y R⁷, cuando los símbolos --- en posiciones 4, 5 y 6 representan enlaces sencillos, se pueden tomar conjuntamente para formar un oxirano o un anillo de ciclopropano;
- 30 cuando el enlace --- que une el átomo de carbono en posición 7 del esqueleto de androstano con R⁸ es un enlace sencillo, R⁸ es H, grupo alquilo(C₁-C₆), OR¹⁴, vinilo, etinilo, CHO, COOR¹⁵, ONO₂, NHCHO, espirociclopropano, espirooxirano, en donde el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, metoxilo o etoxilo;
- R⁹ es H, grupo alquilo(C₁-C₆) o grupo alquilcarbonilo(C₂-C₇), cuando el enlace --- en posición 17 del esqueleto de androstano es un enlace sencillo, y cuando el enlace --- en posición 17 es un doble enlace R⁹ no está presente;
- 35 R¹⁰ es H, grupo alquilo(C₁-C₆) o alquilcarbonilo(C₂-C₇);
- R¹¹ es H, grupo alquilo(C₁-C₆) o alquilcarbonilo(C₂-C₇);
- R¹² y R¹³, que pueden ser iguales o diferentes, son H, alquilo(C₁-C₆) o F;

R¹⁴ es H, grupo alquilo(C₁-C₆) o alquilcarbonilo(C₂-C₇) ;

R¹⁵ es H o alquilo(C₁-C₆) ;

R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, y R¹⁵, cuando están presentes en el mismo compuesto en posiciones diferentes, pueden ser iguales o diferentes;

5 el símbolo  representa un diastereoisómero E o Z;

el símbolo  en posiciones 4, 5, 6, 7, y 17 representa, independientemente, un enlace sencillo o doble, y cuando es un enlace sencillo exocíclico en posiciones 6, 7, o 17, puede adoptar una orientación α o β;

con las siguientes condiciones:

cuando R⁴ es H y R⁵ es metilo, tanto R⁷ como R⁹ no tienen el significado de grupos cetónicos;

10 cuando R⁴ es hidroxilo, R⁵ no es hidroxilo, fluoro, bromo, y cloro y viceversa; que R³, R⁴ y R⁵ no son hidrógenos a la vez.

2. El compuesto que se selecciona del grupo que consiste en:

(E)-3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-4,4-dimetilandrosta-5-en-17β-ol;

(E)-3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-4,4-dimetilandrosta-17β-ol;

15 (E)-3-[3-(S)-pirrolidinil]oxiimino-4,4-dimetilandrosta-17β-ol;

(E)-3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-4,4-dimetilandrosta-17β-ona;

(E)-3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-4,4-dimetilandrosta-5α,6α,17β-triol;

(E)-3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-5α,6α-dihidroxi-4,4-dimetilandrosta-17-ona;

(E)-3-[3'-(R)-pirrolidinil]oxiimino-5α-hidroxi-4,4-dimetilandrosta-6,17-diona;

20 (E)-3-[3'-(R)-pirrolidinil]oxiimino-4,4-dimetil-5α,6α-epoxiandrosta-17-ol;

(E)-3-[3'-(R)-pirrolidinil]oxiimino-4,4-dimetil-6α-hidroxi-4,4-dimetilandrosta-7α,17β-diol;

(E)-3-[4-piperidiloxiimino]-4,4-dimetil-6α-hidroxi-4,4-dimetilandrosta-7α,17β-diol;

(E)-3-[3'-(R)-pirrolidinil]oxiimino-4-(espirociclopropan)-5-androsta-17-ol;

(E)-3-[3'-(R)-pirrolidinil]oxiimino-4β-etilandrosta-6,17-diona;

25 (E)-3-[(3'-(R)-pirrolidinil)oxiimino]-2α-fluoroandrosta-17β-ol;

(E)-3-[(3'-(R)-pirrolidinil)oxiimino]-2α-fluoroandrosta-17β-ona;

(E)-3-[(3'-(R)-pirrolidinil)oxiimino]-2α-fluoro-17β-hidroxiandrosta-6-ona;

(E)-3-[(3-(R)-pirrolidinil)oxiimino]-2α-fluoro-6-[E]hidroxiimino-androsta-17-β-ol;

(E)-3-[(3-(R)-pirrolidinil)oxiimino]-2α-fluoro-6-(E)-metoxiimino-androsta-17-β-ol;

30 (E)-3-[(3'-(R)-pirrolidinil)oxiimino]-4α-fluoroandrosta-17-ona;

(E)-3-[3-(R)-pirrolidinil]oxiimino-4α-hidroxiandrosta-17-ona;

(E)-3- [(3'-(R)-pirrolidinil)oxiimino]-4-espirociclopropan-5-androsta-17-ona;

(E)-3-[(3'-(R)-pirrolidinil)oxiimino]-4-espirociclopentan-5-androsta-17-ol;

(E)-3-[(3'-(R)-pirrolidinil)oxiimino]-4-espirociclopentanandrosta-17-β-ol;

35 (E)-3- [(3'-(R)-pirrolidinil)oxiimino]-4-espirociclopentan-5-androsta-17-ona;

(E)-3-[(3-(R)-pirrolidinil)oxiimino]-4-espirociclopentanandrosta-7α,17β-diol;

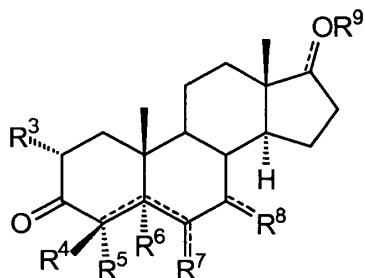
(E)-3-[(3'-(R)-pirrolidinil)oxiimino]-4α-etilandrosta-17β-ol;

(E)-3-[3'-(R)-pirrolidinil]oxiimino-4β-etil-6-α-hidroxiandrosta-17-ona;

(E)-3-[3-(*R*)-pirrolidinil]oxiimino-4,4-dimetilandrostando-5 α ,17 β -diol y

(E)-3-(2-aminoetoxiimino)-4-isopropilandrostando-4-en-17 β -ol.

3. Un procedimiento para preparar el compuesto según la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general II



5 **II**
 en donde los símbolos R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, y --- tienen los significados definidos en la reivindicación 1, con compuestos de fórmula general (III),



en donde R¹, R², y A tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

- 10 4. El procedimiento según la reivindicación 3, en donde la reacción se realiza en un disolvente polar a una temperatura que varía de 0°C a la temperatura de reflujo.
5. Uso de cualquier compuesto según la reivindicación 1 ó 2 para la preparación de un medicamento.
6. El uso de la reivindicación 5, en donde el medicamento es útil para el tratamiento de un trastorno cardiovascular y sus complicaciones orgánicas.
- 15 7. El uso de la reivindicación 6, en donde la enfermedad cardiovascular es insuficiencia cardíaca y/o hipertensión.
8. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos según la reivindicación 1 ó 2 en combinación con excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
9. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de la reivindicación 8 que comprende mezclar uno o más compuestos de la reivindicación 1 ó 2 con excipientes adecuados.

20