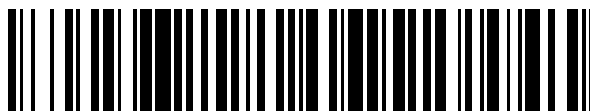


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 460**

51 Int. Cl.:

C07J 5/00 (2006.01)
C07J 17/00 (2006.01)
C07J 31/00 (2006.01)
C07J 41/00 (2006.01)
C07J 43/00 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 21/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.05.2015 PCT/FR2015/051332**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.11.2015 WO15177469**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2015 E 15732785 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2019 EP 3145942**

54 Título: **Compuestos químicos y su utilización para la mejora de la calidad muscular**

30 Prioridad:

20.05.2014 FR 1454538

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

22.11.2019

73 Titular/es:

**BIOPHYTIS (50.0%)
14 avenue de l'Opéra
75001 Paris, FR y
SORBONNE UNIVERSITÉ (50.0%)**

72 Inventor/es:

**LAFONT, RENÉ;
DIOH, WALY;
RAYNAL, SOPHIE;
VEILLET, STANISLAS;
LEPIFRE, FRANCK y
DURAND, JEAN-DENIS**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 732 460 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

Compuestos químicos y su utilización para la mejora de la calidad muscular

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos químicos y su utilización terapéutica, en particular para la mejora de la calidad muscular en los mamíferos.

Más particularmente, la invención permite mejorar la calidad muscular en los mamíferos obesos.

La invención permite también mejorar la calidad muscular de los mamíferos sarcopénicos.

La invención se refiere también a la utilización de estos compuestos químicos en el tratamiento y/o la prevención de la obesidad en mamíferos.

10 **Estado de la técnica**

15 La atrofia muscular puede producirse por diversas causas: desnutrición, no utilización de los músculos (ej. inmovilización a consecuencia de una fractura), cáncer u otra enfermedad grave (insuficiencia cardíaca o renal) que induzca caquexia, o se produce de forma natural por el envejecimiento de los individuos (sarcopenia). Esta atrofia puede derivarse de una reducción de la proteosíntesis y/o de un aumento de la proteólisis y, según los casos, ir acompañada por una fibrosis y/o por una infiltración a través del tejido adiposo. La identificación de los factores y mecanismos que controlan la proteosíntesis y la proteólisis musculares representa por lo tanto un prerrequisito para plantear los tratamientos apropiados de estas patologías.

La Figura 1, que forma parte del estado de la técnica, muestra las principales vías de la proteosíntesis y de la proteólisis en los músculos (reconstituída según Zhao et al., 2008 y Little et al., 2009).

20 La proteosíntesis muscular es indispensable, y esencialmente se controla a nivel de la traducción. Necesita evidentemente un aporte nutricional adecuado de aminoácidos. Es estimulada por la actividad física y regulada por numerosos factores, en primer lugar el IGF-1 y los andrógenos (Little et al., 2009).

Tabla 1: Factores y modelos que actúan sobre la proteosíntesis y la proteólisis en los músculos.

Factor	Proteosíntesis		Proteólisis	
	Estimulación	Inhibición	Estimulación	Inhibición
Ejercicio	+		(+)	
Denervación		-		
Ayuno, anorexia		-	+	
Aminoácidos	+			-
Insulina	+			-
GH/IGF-1	+			-
FGF	+		+	
Vitamina D	+			
Adrenalina	+			-
Acetilcolina				-
Oxitocina	+			

Factor	Proteosíntesis		Proteólisis	
	Estimulación	Inhibición	Estimulación	Inhibición
Apelina	+			
Testosterona	+			-
Estradiol	+			-
Triyodotironina (T3)	+			
Miostatina		-	+	
TGF β		-	+	
Folistatina				-
Angiotensina II		-	+	
Angiotensina-(1-7)				-
Glucocorticoides		-	+	
PIF		-	+	
IL-1 β			+	
IL-6		(-)	+	
TNF- α , IFN- γ		-	+	
Antiinflamatorios				-

La proteólisis de las miofibrilas se efectúa por medio del proteosoma, mientras que las mitocondrias son destruidas por autofagia (Zhao et al., 2008). También se describen mecanismos de apoptosis de las células satélites (Murphy et al., 2010).

- 5 La miostatina, producida de forma autocrina por los músculos, representa un factor particularmente importante ya que actúa a la vez estimulando la proteólisis e inhibiendo la proteosíntesis. También estimula la fibrosis (Li et al., 2008).

El envejecimiento se acompaña de una modificación de diferentes factores reguladores (Walston et al., 2012): la actividad física se reduce a menudo, la nutrición proteica/vitaminica puede ser insuficiente y, después de las comidas, los contenidos de aminoácidos circulantes, cuyo aumento es necesario para estimular la proteosíntesis, presentan un aumento reducido que puede ser debido a una captación esplácnica (Boirie et al., 1997). Además, el envejecimiento se acompaña de modificaciones hormonales importantes: en particular, se observará un aumento de la miostatina (Léger et al., 2008), una reducción de los andrógenos (Seidman, 2007), de la hormona de crecimiento (Macell et al., 2001; Sattler, 2013), así como un aumento de los marcadores de inflamación (IL-6, TNF- α ,... Schaap et al., 2009; Verghese et al., 2011). Estas diferentes modificaciones son desfavorables para la proteosíntesis, mientras que favorecen la proteólisis, lo que produce la reducción progresiva del tamaño de los músculos (sarcopenia). También provocan una modificación en la distribución de los tipos de fibras musculares en detrimento de las fibras rápidas, lo que se traduce en una disminución de la fuerza de los músculos (dinapenia). Se asiste finalmente al desarrollo de tejido conjuntivo en el seno de los músculos (fibrosis).

20 En un contexto de obesidad, la situación se agrava por varias razones complementarias: la infiltración de grasa en los músculos agrava el contexto inflamatorio, la insulinoresistencia reduce el efecto del IGF-1 sobre la proteosíntesis, sin contar con que la movilidad se reduce por el sobrepeso (Stenholm et al., 2009).

La Figure 2, que forma parte del estado de la técnica, ilustra el agravamiento de la sarcopenia en un contexto de obesidad (según Quillot et al., 2013).

En todos los casos, en ausencia de tratamiento, la sarcopenia es un proceso que no puede sino agravarse, hasta la pérdida total de movilidad. La sarcopenia no es, sin embargo, el único proceso que conduce a una atrofia de los músculos esqueléticos. También se produce una atrofia durante una inmovilización (ej. después de una fractura), durante un ayuno prolongado (o un régimen de adelgazamiento), o durante patologías graves (ej. cánceres, SIDA) que provocan una caquexia. También se pueden citar las diversas distrofias musculares de origen genético. Estas diferentes situaciones presentan un cierto número de características comunes con la sarcopenia, pero con una proporción respectiva diferente de los factores desencadenantes (Tisdale, 2007; Saini et al., 2009).

10 Posibles tratamientos conocidos

Se han considerado y ensayado diferentes métodos de prevención/tratamiento de la sarcopenia. Se trata en primer lugar del ejercicio físico, cuya eficacia está establecida (Bonnefoy et al., 2000; Bonnefoy, 2008; Ryan et al., 2013). Así, después de realizar ejercicios durante 8 semanas, se han observado incrementos de la fuerza muscular del 180% y de la masa muscular del 11% (Fiatarone et al. 1990). Sin embargo, una eficacia óptima necesitaría varias horas de ejercicios físicos por día, lo que es difícil de considerar en periodos largos.

Un aporte aumentado de los sustratos de la síntesis proteica, sea dando proteínas de digestión rápida, y según una cronología optimizada (Coëffier et al., 2009; Aussel et al., 2013), así como un complemento de ciertos aminoácidos o sus metabolitos (leucina, HMB [β -hidroxi- β -metilbutirato], citrulina, ornitina) puede aumentar la proteosíntesis muscular (Li & Heber, 2011).

20 Diferentes tratamientos farmacéuticos tienen como objetivo corregir las modificaciones del contexto hormonal ligadas al envejecimiento (Crenn, 2013). Comprenden:

- hormonas sexuales como la testosterona (White et al., 2013) o sus variantes, los SARM (*Selective Androgen Receptor Modulators*), u hormonas no sexuales como la hormona del crecimiento (Liu et al., 2003) y el IGF-1, la grelina o la progranulina, incluso la vitamina D
- 25 - inhibidores de la miostatina (anticuerpos dirigidos contra la molécula o su receptor, o péptido precursor de la miostatina) (Murphy et al., 2010; Han & Mitch, 2011)
- moléculas que tienen como objetivo el sistema renina-angiotensina como los inhibidores de ACE o la angiotensina 1-7 (Dalla Libera et al., 2001; Shiuchi et al., 2004; Kalupahana & Moustaid-Moussa, 2012; Allen et al., 2013)
- 30 - agonistas de los receptores β -adrenérgicos (Ryall et al., 2004, 2007)
- sustancias naturales variadas, incluso extractos más complejos de origen vegetal (ej. isoflavonas: Aubertin-Leheudre et al., 2007; extracto de aceite de oliva: Pierno et al., 2014; resveratrol: Shadfar et al., 20011; Bennett et al., 2013).

35 La gran diversidad de estos tratamientos indica la dificultad de tratar una patología multifactorial, cuyos factores desencadenantes no están totalmente identificados. Además, muchas moléculas candidatas presentan efectos secundarios (caso de las hormonas sexuales, SARM o β -agonistas, por ejemplo), o no han sido todavía estudiadas más que en modelos animales. Todos estos elementos explican la ausencia de medicamentos disponibles en el mercado.

40 A día de hoy, las investigaciones tienen como objetivo más particularmente la miostatina, inhibiendo su acción, por ejemplo, con anticuerpos anti-miostatina o anticuerpos anti-receptores (Dumonceaux et al., 2010; Greenberg, 2012; Sakuma & Yamaguchi, 2012; Arounleut et al., 2013; Buehring & Binkley, 2013; Collins-Hooper et al., 2014; White & Le Basseur, 2014).

45 Las fitoecdisonas, y más particularmente la 20-hidroxiecdisona (20E), han sido objeto de numerosos estudios farmacológicos, que comenzaron en Japón y luego en Uzbekistán, y se han desarrollado después en otros países diferentes.

50 Estos estudios han resaltado las propiedades antidiabéticas y anabolizantes de esta molécula. Sus efectos estimulantes sobre las síntesis proteicas en los músculos se observan en ratas *in vivo* (Syrov, 2000; Tóth et al., 2008; Lawrence, 2012) y en miotubos murinos C2C12 *in vitro* (Gorelick-Feldman et al., 2008). Se trata de un efecto a nivel de la traducción, que implica la fosforilación de la proteína ribosómica p70S6K, al término de una cascada en la que interviene la proteína quinasa Akt/PkB, una vía utilizada también por el IGF-1 para estimular la proteosíntesis.

Por otra parte, Zubeldia et al. (2012), por medio de las mismas células C2C12, han mostrado que un extracto de *Ajuga turkestanica* enriquecido en fitoecdisonas (20-hidroxiecdisona y turquesterona) inhibe la transcripción de la miostatina y la caspasa 3 (una proteína implicada en los procesos de apoptosis).

5 Por otra parte, la 20-hidroxiecdisona posee propiedades antifibróticas, que no han sido demostradas en los músculos, sino a nivel de los riñones, donde los mecanismos de fibrosis ocurren de forma muy similar (Hung et al., 2012). Se oponen así a los efectos del TGF β , una proteína cercana a la miostatina, y en particular a la estimulación de Smad 2,3 que provoca esta sustancia. Por lo tanto, se puede pensar que la 20-hidroxiecdisona podría tener efectos similares sobre los músculos (o el corazón).

La 20-hidroxiecdisona reduce la acumulación de masa grasa en los ratones alimentados con un régimen enriquecido en grasas (Kizelsztejn et al., 2009; Foucault et al., 2012) o en ratas ovariectomizadas, un modelo de menopausia (Seidlova-Wuttke et al., 2010).

10 Algunos de los efectos descritos anteriormente en modelos animales se han encontrado en estudios clínicos, todavía poco numerosos. Así, la 20-hidroxiecdisona aumenta la capacidad física (Azizov et al., 1995; Gadzhieva et al., 1995) y la masa muscular (Simakin et al., 1988) y provoca una pérdida de masa abdominal en voluntarios obesos y con sobrepeso (Wuttke et al., 2013; Foucault et al., 2014; solicitud de patente PCT WO 2013/068704).

15 Los metabolitos 20-ceto de la 20-hidroxiecdisona (postesterona y 14-desoxiposterona) han sido descritos por Kumpun et al. (2011). Debido a la vida media tan corta de la 20-hidroxiecdisona, Kumpun et al. (2011) ha sugerido que los metabolitos podrían estar en el origen de la actividad de este compuesto. Sin embargo, la 20E así como sus metabolitos son poco biodisponibles en ratones (Dzhukharova et al., 1987; Hikino et al., 1972), en ratas, (Kapur et al., 2010 y Seidlova-Wuttke et al., 2010) y en humanos (Brandt 2003; Bolduc, 2006). Su rendimiento global entre otros no es completamente satisfactorio en relación con aplicaciones de mejora de la calidad muscular.

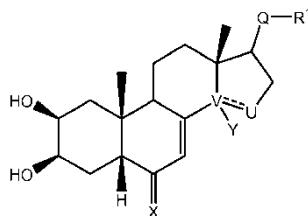
20 Varios estudios han mostrado que la turquesterona (11 α ,20-dihidroxiecdisona), metabolito derivado de la 20E, muestra una actividad superior a la de la 20E *in vivo* (Syrov et al., 2001; Bathori et al., 2008). Por lo tanto, todavía existe actualmente, para aplicaciones terapéuticas que tienen como objetivo una mejora de la calidad muscular tanto en los mamíferos obesos como en los mamíferos sarcopénicos, una necesidad de nuevos compuestos que tengan una buena biodisponibilidad, expresándose más particularmente en términos de coeficiente de exposición plasmática elevada a la vez que presenten una actividad globalmente superior a la de la 20E sobre la mejora de la calidad muscular, expresándose esta actividad global en términos de rendimiento de la inhibición de la expresión génica de la miostatina combinada con el aumento de la síntesis proteica en mamíferos.

Exposición de la invención

30 Los inventores han descubierto ahora que, de forma completamente inesperada, algunos compuestos de la familia de los esteroides que responden a una fórmula general particular, cuya estructura difiere de la de la 20E y de sus metabolitos, presentan un coeficiente de exposición plasmática superior al de esta última y efectos iguales o superiores a los de la 20 hidroxiecdisona (20E) para la inhibición de la miostatina y la estimulación de la proteosíntesis mediante fosforilación de la proteína S6K1. Estos efectos permiten mejorar la calidad y/o la fuerza muscular en los mamíferos sarcopénicos y obesos sarcopénicos.

35 Los compuestos de la invención no interactúan con los receptores nucleares esteroides de la esfera sexual (receptores de andrógenos y estrógenos). Muestran una buena estabilidad química en el plasma y en microsomas. Finalmente, varios de entre ellos presentan un perfil farmacocinético claramente mejorado con relación a la 20-hidroxiecdisona. Inducen además una mejor inhibición de la expresión génica de la miostatina y una mayor mejora de la síntesis proteica.

La invención propone así un compuesto de la fórmula general (I) siguiente:



40 en la que:

V-U es un enlace sencillo carbono-carbono e **Y** es un grupo hidroxilo o un hidrógeno, o **V-U** es un enlace etilénico C=C;

X se elige entre: un oxígeno, un grupo N-OR⁵,

45 eligiéndose entonces **R⁵** entre: un hidrógeno; un grupo alquilo de C₁-C₆ que posee o no insaturaciones en la cadena; un grupo (C₁-C₆)CO₂R⁶, pudiendo ser **R⁶** un hidrógeno o un grupo de

C_1-C_6 ; un grupo $(C_1-C_6)OR^7$, siendo R^7 un ciclo aromático o heteroaromático mono o polisustituido o no con un grupo alquilo o alcoxilo, CF_3 o Cl ; un grupo $(C_1-C_6)NR^8R^9$, siendo R^8 y R^9 grupos de C_1-C_6 , o grupos $(C_1-C_6)N(C_1-C_6)$ o grupos $(C_1-C_6)N(C_1-C_6)OR^6$, definiéndose R^6 como anteriormente, NR^8R^9 también puede ser un heterociclo;

5 y en la que:

Q es un grupo carbonilo;

eligiéndose R^1 entre: un grupo $(C_1-C_6)W(C_1-C_6)$; un grupo $(C_1-C_6)W(C_1-C_6)W(C_1-C_6)$; un grupo $(C_1-C_6)W(C_1-C_6)CO_2(C_1-C_6)$; un grupo $(C_1-C_6)A$, representando **A** un heterociclo eventualmente sustituido con un grupo de tipo OH, OMe, (C_1-C_6) , $N(C_1-C_6)$ o $CO_2(C_1-C_6)$; un grupo CH_2Br ;

10 siendo **W** un heteroátomo elegido entre N, O y S;

estando el compuesto en forma de un enantiómero, un diastereoisómero, un hidrato, un solvato, un tautómero, una mezcla racémica o una sal farmacéuticamente aceptable.

Una forma particular de la invención utiliza el compuesto de fórmula general (I), en el que:

X es un oxígeno;

15 **V-U** es un enlace sencillo carbono-carbono;

Y es un grupo hidroxilo;

Q es un grupo carbonilo;

20 R^1 se elige entre: un grupo $(C_1-C_6)W(C_1-C_6)$; un grupo $(C_1-C_6)W(C_1-C_6)W(C_1-C_6)$; un grupo $(C_1-C_6)W(C_1-C_6)CO_2(C_1-C_6)$; un grupo $(C_1-C_6)A$, representando **A** un heterociclo eventualmente sustituido con un grupo de tipo OH, OMe, (C_1-C_6) , $N(C_1-C_6)$ o $CO_2(C_1-C_6)$;

siendo **W** un heteroátomo elegido entre el N, O y S.

Otra forma particular de la invención utiliza el compuesto de fórmula general (I) en el que **V-U** es un enlace etilénico $C=C$.

25 Otra forma particular de la invención utiliza el compuesto de fórmula general (I) en el que **X** es un grupo $N-OR^5$, estando definido R^5 como anteriormente.

Otra forma particular de la invención utiliza el compuesto de fórmula general (I) elegido entre los compuestos siguientes:

- **n° 81:** (2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-17-(2-morfolinoacetil)-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
- 30 • **n° 86:** (2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-17-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)acetil]-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
- **n° 88:** (2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-17-[2-(4-hidroxi-1-piperidil)acetil]-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
- 35 • **n° 89:** (2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-17-[2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperidil]acetil]-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
- **n° 91:** (2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-17-[2-(3-dimetilaminopropil(metil)amino)acetil]-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
- **n° 92:** 2-[2-oxo-2-[(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-6-oxo-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etil]sulfanilacetato de etilo
- 40 • **n° 93:** (2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-17-(2-etilsulfanilacetil)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
- **n° 94:** (2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-17-[2-(2-hidroxietilsulfanil)acetil]-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona.

45 Otro objetivo de la invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) como medicamento, principalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro objetivo de la invención utiliza el compuesto de fórmula general (I) para su utilización en el tratamiento y/o la prevención de la sarcopenia y la obesidad sarcopénica, sus complicaciones y/o patologías asociadas, tales como la pérdida de fuerza, de masa muscular, de rendimiento y capacidad físicos y de movilidad en mamíferos. El rendimiento y capacidad físicos se pueden caracterizar mediante pruebas de marcha y de esfuerzo físico.

- 5 Otro objetivo de la invención utiliza el compuesto de fórmula general (I) para su utilización en el tratamiento y/o la prevención de la obesidad y sus complicaciones y/o patologías asociadas, ventajosamente de la diabetes de tipo 2 o del síndrome metabólico en mamíferos.

Breve descripción de los dibujos

- 10 • La Figura 1 forma parte del estado de la técnica, ilustra las principales vías de la proteosíntesis y de la proteólisis en los músculos (compuesto según Zhao et al., 2008 y Little et al., 2009).
- La Figura 2 forma parte del estado de la técnica, ilustra el agravamiento de la sarcopenia en un contexto de obesidad (según Quillot et al., 2013).
- La Figura 3A ilustra los efectos de la 20E (compuesto comparativo) y de los compuestos según la invención n° 51 y 93 sobre el peso de ratones C57BL/6 sometidos a un régimen hiperlipídico durante 6 semanas.
- 15 • La Figura 3B ilustra los efectos de la 20E (compuesto comparativo) y de los compuestos según la invención n° 51 y 93 sobre la cantidad de proteínas del músculo *Soleus* de ratones C57BL/6 sometidos a un régimen hiperlipídico durante 6 semanas.
- La Figura 4 ilustra los efectos de la 20E (compuesto comparativo) y de los compuestos según la invención n° 51 y 93 sobre el transcrito de la miostatina del músculo *Soleus* de ratones C57BL/6 sometidos a un régimen hiperlipídico durante 6 semanas.
- 20 • La Figura 5A ilustra los efectos de la 20E (compuesto comparativo) y de los compuestos según la invención n° 51 y 93 sobre los transcritos de MyoD de ratones C57BL/6 sometidos a un régimen hiperlipídico durante 6 semanas.
- La Figura 5B ilustra los efectos de la 20E (compuesto comparativo) y de los compuestos según la invención n° 51 y 93 sobre los transcritos de la miogenina de ratones C57BL/6 sometidos a un régimen hiperlipídico durante 6 semanas.
- 25 • La Figura 6 ilustra en forma de tabla los resultados obtenidos para compuestos de la presente invención durante experimentos de análisis de la expresión génica de la miostatina y de la síntesis proteica.

Descripción detallada

- El objetivo de la invención es desarrollar nuevos compuestos químicos que respondan principalmente a los objetivos fijados anteriormente, en relación con aplicaciones terapéuticas para el tratamiento y/o la prevención de la obesidad y/o la sarcopenia en mamíferos. Estos últimos compuestos son nuevos pues eran inexistentes en las bases de datos químicas. Ventajosamente se pueden sintetizar según procedimientos industrializables, es decir con un mínimo de etapas de síntesis y un rendimiento óptimo. Tienen efectos superiores a los de la 20E para la inhibición de la miostatina, la estimulación de la proteosíntesis mediante la fosforilación de la proteína S6K1. Presentan una buena estabilidad química en el plasma y en los microsomas. Tienen un perfil farmacocinético mejorado y una posología definida.
- 30 Estimulan el anabolismo muscular en las células C2C12 y presentan un efecto anti-hiperglicémico.

En el marco de la presente invención, se entiende por "grupo arilo", un ciclo aromático que tiene de 5 a 8 átomos de carbono o varios ciclos aromáticos fusionados que tienen de 5 a 14 átomos de carbono. En particular, los grupos arilo pueden ser grupos monocíclicos o bicíclicos, preferentemente fenilo o naftilo. Ventajosamente se trata de un grupo fenilo (Ph).

- 40 En el marco de la presente invención, se entiende por "grupo heteroarilo", cualquier grupo aromático hidrocarbonado de 3 a 9 átomos que contienen uno o varios heteroátomos, tales como por ejemplo átomos de azufre, nitrógeno u oxígeno. El heteroarilo según la presente invención puede estar formado por uno o varios ciclos fusionados. Ejemplos de grupos heteroarilo son los grupos furilo, isoxazilo, piridilo, tiazolilo, pirimidilo, bencimidazol, benzoxazol y benzotiazol. Ventajosamente, el grupo heteroarilo se elige entre los grupos furilo, piridilo y tiazolilo. De forma ventajosa se trata del grupo furilo.

En el marco de la presente invención, se entiende por "átomo de halógeno" cualquier átomo de halógeno, ventajosamente elegido entre el Cl, Br, I o F, en particular elegido entre el F, Cl o Br, en particular F o Cl.

- En el marco de la presente invención, se entiende por "grupo alquilo de C₁-C₆", cualquier grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificado, en particular los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo y n-hexilo. Ventajosamente se trata de un grupo metilo, etilo, iso-propilo o t-butilo, en particular de un grupo metilo o etilo, más particularmente de un grupo metilo. En el marco de la presente invención, se entiende por "grupo cicloalquilo de C₃-C₆", cualquier ciclo saturado e hidrocarbonado que comprende de 3 a 6 átomos de carbono,

en particular, el grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Ventajosamente se trata de un grupo ciclopropilo o ciclohexilo.

En el marco de la presente invención, se entiende por “grupo alquilo de C₁-C₆)arilo”, cualquier grupo arilo tal como se ha definido anteriormente, por medio de un grupo alquilo de C₁-C₆ tal como se ha definido anteriormente. En particular un ejemplo de (grupo alquilo de C₁-C₆)arilo es un grupo bencilo o -(CH₂)₂fenilo.

En el marco de la presente invención, se entiende por “farmacéuticamente aceptable”, lo que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que generalmente es segura, no tóxica y, ni biológicamente ni de otra forma no deseable y que es aceptable para un uso tanto veterinario como farmacéutico humano.

En el marco de la presente invención, se entiende por “sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto” las sales que son farmacéuticamente aceptables, tal como se han definido en la presente memoria, y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Dichas sales comprenden:

(1) las sales de adición de ácido formadas con ácidos minerales tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como el ácido acético, el ácido bencenosulfónico, el ácido benzoico, el ácido canforsulfónico, el ácido cítrico, el ácido etanosulfónico, el ácido fumárico, el ácido glucoheptónico, el ácido glucónico, el ácido glutámico, el ácido glicólico, el ácido hidroxinaftoico, el ácido 2-hidroxietanosulfónico, el ácido láctico, el ácido maleico, el ácido málico, el ácido mandélico, el ácido metanosulfónico, el ácido mucónico, el ácido 2-naftalenosulfónico, el ácido propiónico, el ácido salicílico, el ácido succínico, el ácido dibenzoil-L-tártrico, el ácido tártrico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido trimetilacético, el ácido trifluoroacético y similares; o

(2) las sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor, bien es reemplazado por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalino-térreo o un ion de aluminio; o bien se coordina con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables comprenden la dietanolamina, la etanolamina, la N-metilglucamina, la trietanolamina, la trometamina y similares. Las bases inorgánicas aceptables comprenden el hidróxido de aluminio, el hidróxido de calcio, el hidróxido de potasio, el carbonato de sodio y el hidróxido de sodio.

En el marco de la presente invención, se entiende por “solvato de un compuesto” cualquier compuesto obtenido por adición de una molécula de disolvente inerte al compuesto según la invención, formándose el solvato debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, alcoholatos del compuesto. Un hidrato es un solvato en el que el solvente inerte utilizado es el agua. Puede ser mono-, di- o tri-hidratado.

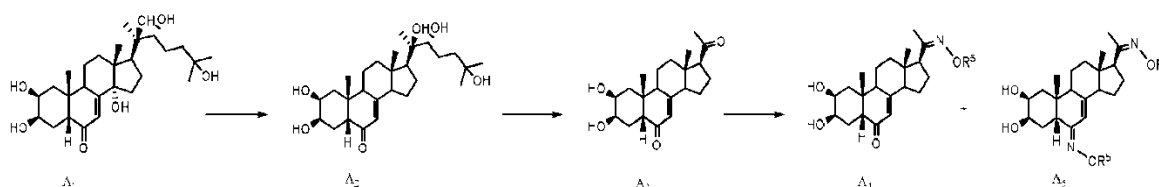
En el marco de la presente invención, se entiende por “tautómero”, cualquier isómero de constitución de los compuestos según la presente invención que son interconvertibles mediante la reacción química reversible denominada tautomerización. En la mayoría de los casos, la reacción se produce por migración de un átomo de hidrógeno acompañada por un cambio de localización de un doble enlace. En una disolución de un compuesto capaz de tautomerización, se crea un equilibrio entre los 2 tautómeros. La relación entre tautómeros es función entonces del disolvente, de la temperatura y del pH. La tautomería, por lo tanto, es la transformación de un grupo funcional en otro, lo más a menudo por desplazamiento concomitante de un átomo de hidrógeno y de un enlace π (enlace doble o triple). Tautómeros habituales son, por ejemplo, los pares aldehídos/cetonas-alcoholes o más precisamente enol; amidas-ácidos imídicos; lactamas-lactimas; iminas-enaminas; enaminas-enaminas. En particular, puede incluir una tautomería ciclo-cadena que tiene lugar cuando el movimiento del protón se acompaña por la transformación de una estructura abierta a un ciclo.

Descripción de las síntesis y esquemas generales

Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar por aplicación o adaptación de cualquier método conocido por sí mismo por el experto en la técnica y/o al alcance de este último, principalmente los descritos por Larock (1989), o por aplicación o adaptación de los procedimientos descritos en los siguientes procedimientos.

Los diferentes grupos hacen referencia a las definiciones anteriormente dadas.

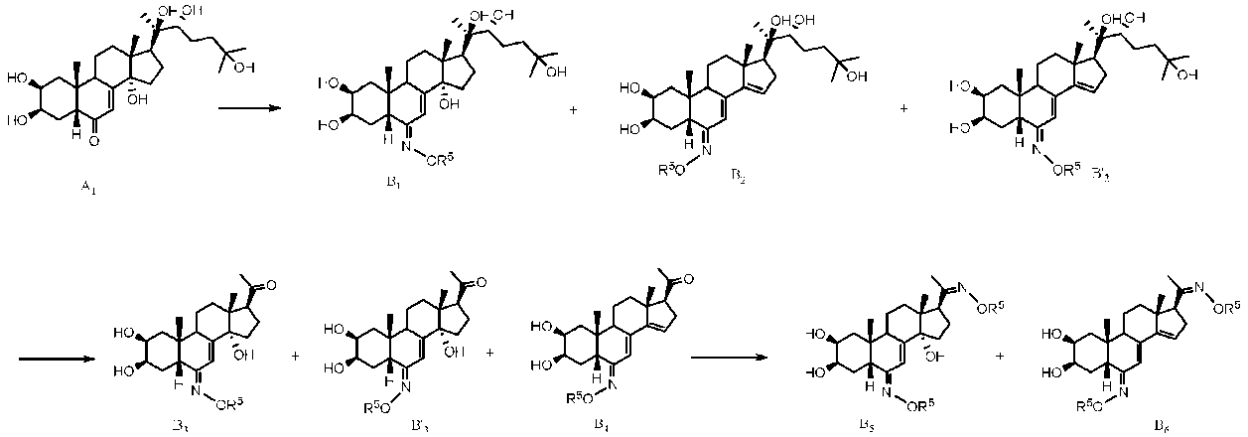
Esquema A: La 20-hidroxiecdisona A₁ puede ser reducida al compuesto A₂ por acción del zinc en ácido acético tal como se describe en Zhu et al. (2002). Este compuesto A₂ puede sufrir una ruptura oxidativa en C20-C22 de la cadena por reacción del PCC en piridina para dar el compuesto A₃. Las alquiloximas de tipo R⁵ONH₂ reaccionan sobre el carbonilo en C20 para dar las iminas A₄ correspondientes así como el compuesto A₅ de doble reacción en C20 y C6.



50

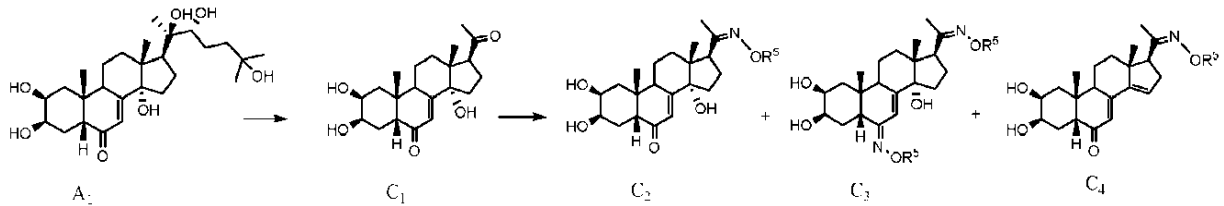
Esquema B: Las alquinoximas de tipo R^5ONH_2 reaccionan sobre el carbonilo en C6 del compuesto A_1 para dar la oxima B_1 así como, eventualmente los compuestos B_2 (confórmero Z) y B'_2 (confórmero E) de eliminación del hidróxido en C14-C15. Estos 3 compuestos pueden sufrir de forma independiente una ruptura de cadena como se describe en el esquema A para dar los compuestos B_3 y B_4 , con el compuesto (Z)-oxima B'_3 como subproducto. Alquinoximas de tipo R^5ONH_2 reaccionan con el carbonilo en C6 de los compuestos B_3 o B_4 para dar los compuestos B_5 y B_6 .

5



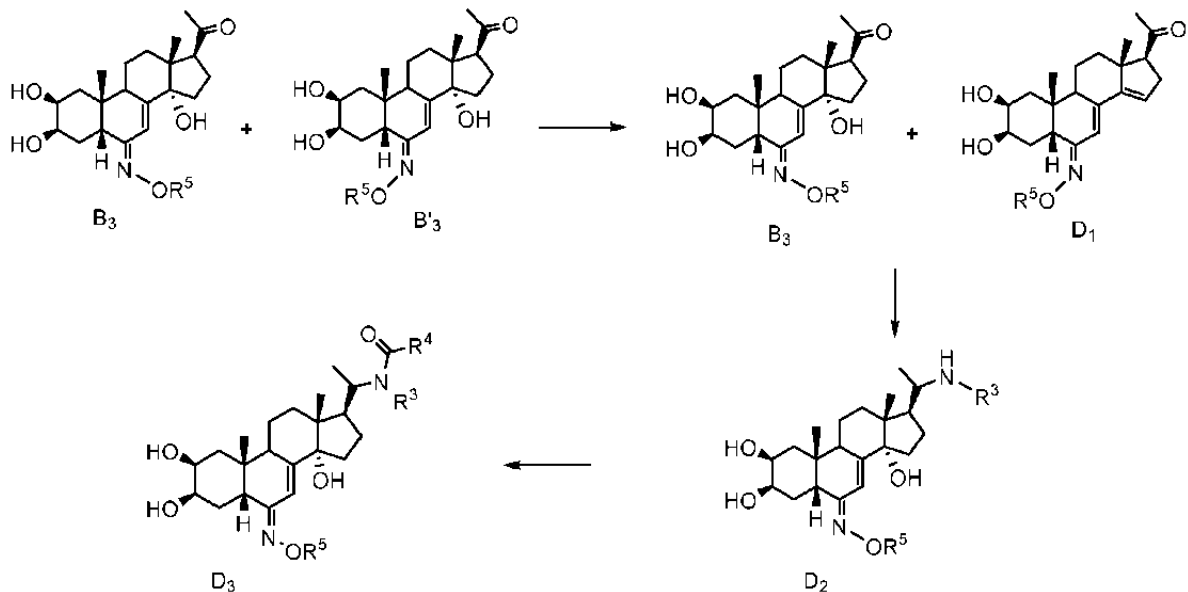
Esquema C: El compuesto A_1 puede sufrir una ruptura oxidativa como se describe en el esquema A para dar el compuesto C_1 . Este compuesto denominado postesterona en la bibliografía puede sufrir la acción de una alquoxima de tipo R^5ONH_2 en el carbonilo en C20, lo que permite obtener el compuesto C_2 , el compuesto C_3 de doble reacción en C6 y C20 y el compuesto C_4 de eliminación del hidroxilo en C14-C15.

10

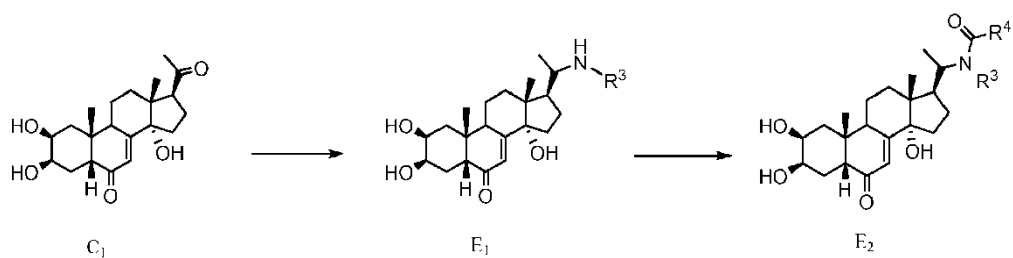


Esquema D: La mezcla de confórmeros (E) y (Z); B_3 y B'_3 procedentes del esquema B se hace reaccionar con cloruro de titanio, que tiene como acción la deshidratación del compuesto (Z); B'_3 para obtener el D_1 . El carbonilo en C17 del compuesto B_3 aislado en la etapa anterior experimenta una aminación reductora con R^3NH_2 en presencia de cianoborohidruro de sodio para dar el compuesto D_2 que puede ser acilado con un cloruro de ácido R^4COCl , que permite la obtención del compuesto D_3 .

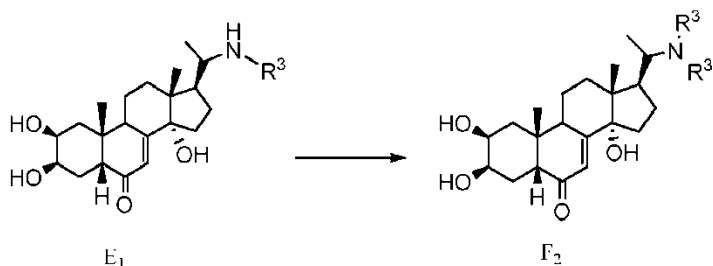
15



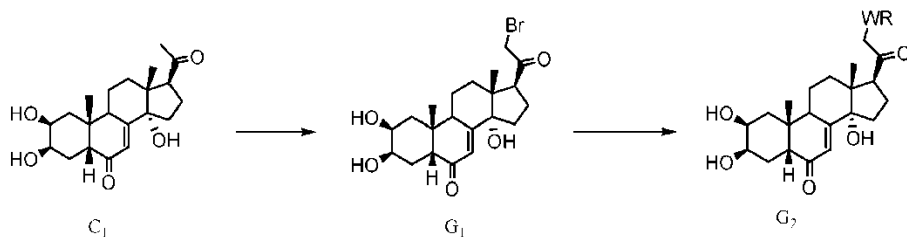
Esquema E: La postesterona C_1 experimenta una aminación reductora y luego una acilación del mismo tipo que las descritas en el esquema D y permite la obtención de los compuestos E_1 , y luego E_2 .



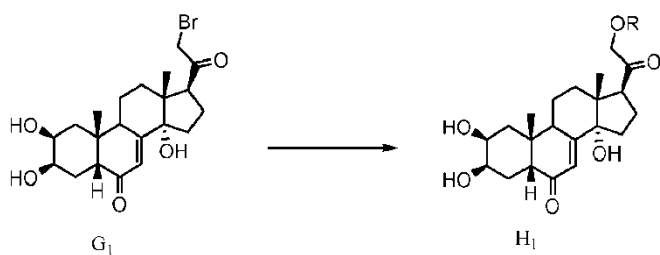
5 **Esquema F:** La amina secundaria del compuesto E_1 procedente del esquema F es alquilada mediante un compuesto bromoalquilo para dar la amina terciaria F_2 .



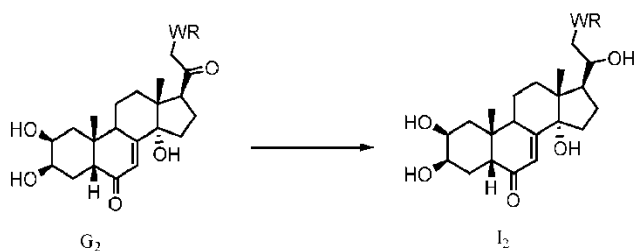
Esquema G: La postesterona C_1 se puede bromar en C21 por medio de bromo para dar el compuesto bromado G_1 que puede ser alquilado mediante un nucleófilo WR, pudiendo ser W una amina o un tiol y dar el compuesto G_2 .



10 **Esquema H:** El compuesto bromado G_1 obtenido en el esquema G puede reaccionar con compuestos alcoholatos de tipo OR para obtener los compuestos eterados H_1 .

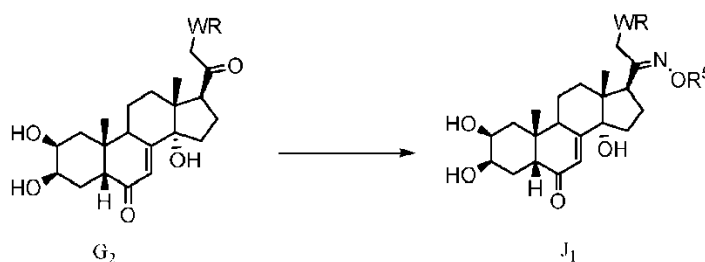


Esquema I: Los compuestos G_2 procedentes del esquema G pueden sufrir una reducción del carbonilo en C20 por medio del borohidruro de sodio para los alcoholes I_2 .



15

Esquema J: Los compuestos G_2 procedentes del esquema G pueden sufrir la reacción en C20 de una alcoxamina de tipo R^5ONH_2 tal como se describe en el esquema C y permite obtener el compuesto J_1 .



EJEMPLOS:

5 **Materiales y métodos**

Los espectros de resonancia magnética nuclear (**RMN**) de protón (1H) se efectúan en un aparato Bruker Avance DPX300 (300,16 MHz). Los desplazamientos químicos (δ) se miden en partes por millón (**ppm**). Los espectros se calibran sobre el desplazamiento químico del disolvente deuterado utilizado. Las constantes de acoplamiento (**J**) se expresan en hercios (**Hz**) y la multiplicidad está representada de la manera siguiente, singlete (s), doblete (d), doblete de doblete (dd), triplete (t), triplete de doblete (td), cuádruplete (q), multiplete (m). Los espectros de masa (**EM**) se realizan mediante un espectrómetro Agilent Technologies MSD, tipo G1946A, las muestras son ionizadas mediante una fuente de "Atmospheric pressure chemical ionization" (**APCI**).

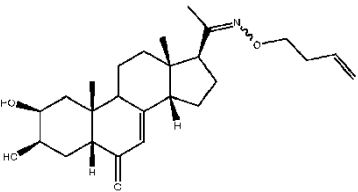
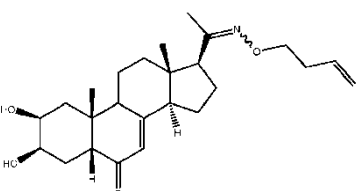
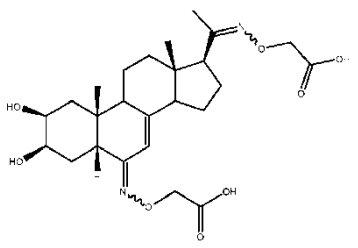
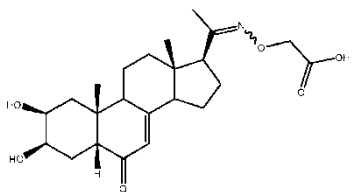
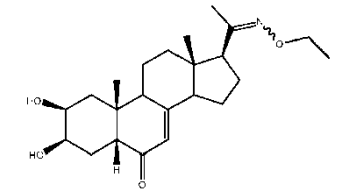
Abreviaciones

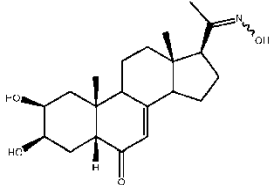
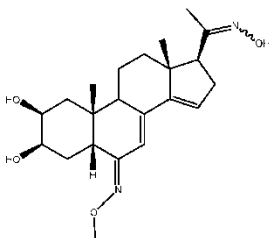
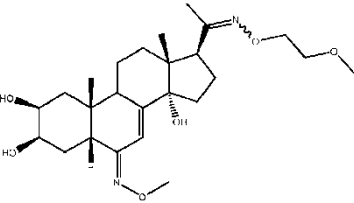
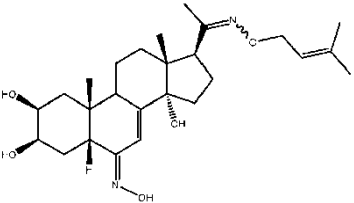
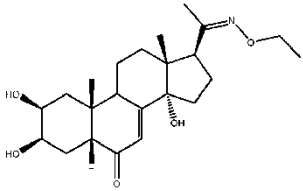
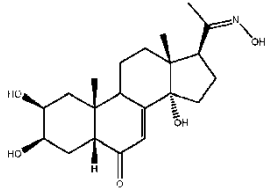
	TBAF:	fluoruro de tetrabutilamonio
15	THF:	tetrahidrofurano
	DMF:	dimetilformamida
	$CDCl_3$:	cloroformo deuterado
	CD_3OD :	metanol deuterado
	$DMSO-d_6$:	dimetilsulfóxido deuterado
20	PyBop:	hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio
	Boc:	terc-butiloxicarbonilo
	mmol:	milimol(es)
	μM :	micromolar
	mL:	mililitro(s)
25	g:	gramo(s)
	M:	mol/litro
	N:	normal
	nm:	nanómetro(s)
	min:	minuto(s)
30	h:	hora(s)
	d:	día(s)
	t. a.:	temperatura ambiente
	UV:	ultravioleta
	ctrl:	control
35	PM:	peso molecular

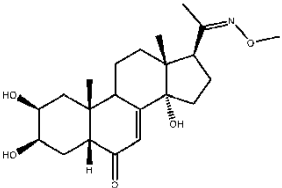
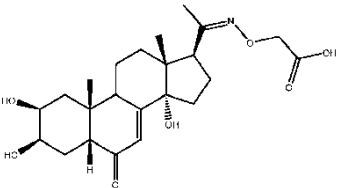
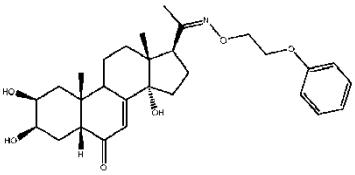
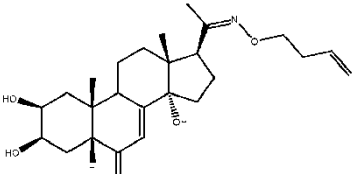
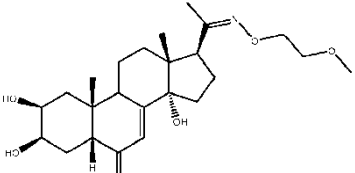
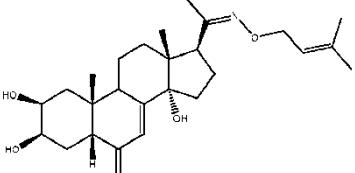
EM: espectrometría de masas

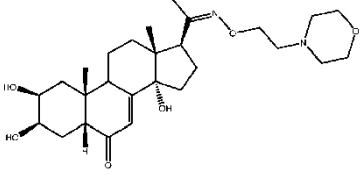
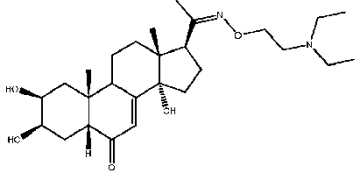
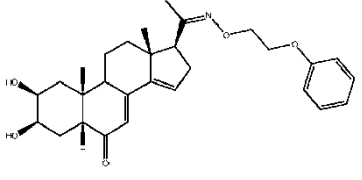
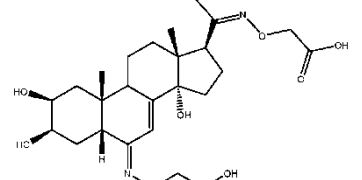
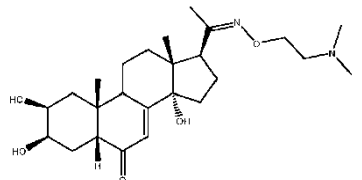
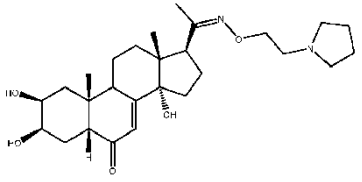
A modo de ejemplos ilustrativos de la invención, se han sintetizado los compuestos representados en la tabla 2.

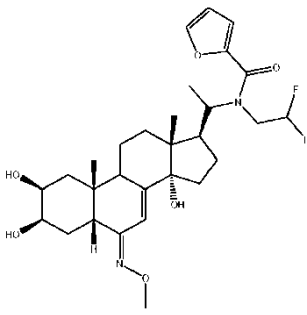
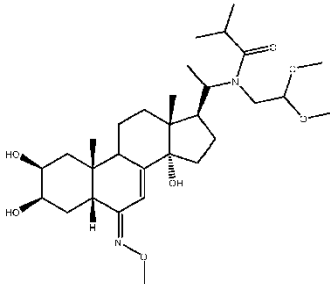
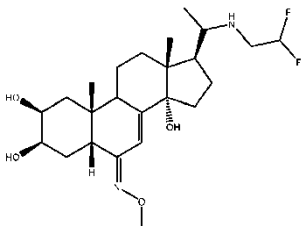
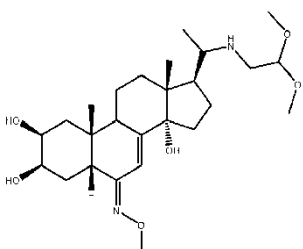
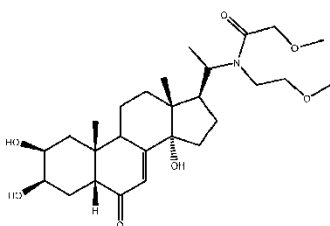
Tabla 2: Lista de los compuestos cuya síntesis se ejemplifica.

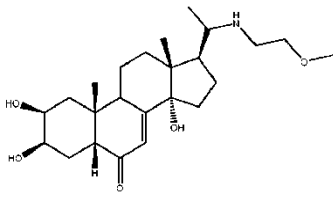
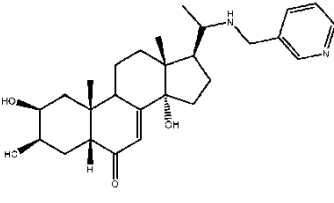
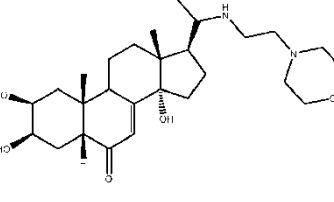
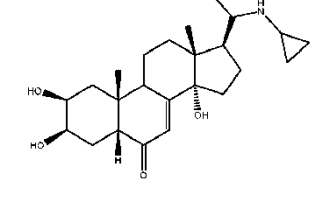
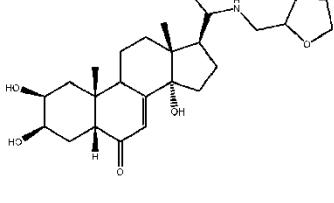
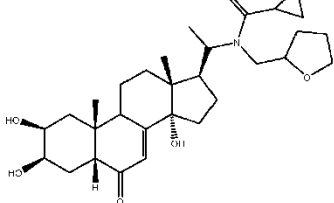
N°	Estructura química	Nombre químico
1		(2S,3R,5R,10R,13S,14S,17S)-17-(N-but-3-enoxi-C-metil-carbonimidoil)-2,3-dihidroxi-10,13-dimetil-1,2,3,4,5,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidrociclopenta[a]fenantren-6-ona
2		(2S,3R,5R,10R,13S,14R,17S)-17-(N-but-3-enoxi-C-metil-carbonimidoil)-2,3-dihidroxi-10,13-dimetil-1,2,3,4,5,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidrociclopenta[a]fenantren-6-ona
3		Ácido 2-[[[(2S,3R,5R,10R,13S,17S)-17-(N-(carboximetiloxi)-C-metil-carbonimidoil)-2,3-dihidroxi-10,13-dimetil-1,2,3,4,5,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidrociclopenta[a]fenantren-6-iliden]amino]oxiacético
4		Ácido 2-[1-[(2S,3R,5R,10R,13S,17S)-2,3-dihidroxi-10,13-dimetil-6-oxo-1,2,3,4,5,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidrociclopenta[a]fenantren-17-il]etilidenamino]oxiacético
5		(2S,3R,5R,10R,13S,17S)-17-(N-etoxi-C-metil-carbonimidoil)-2,3-dihidroxi-10,13-dimetil-1,2,3,4,5,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidrociclopenta[a]fenantren-6-ona

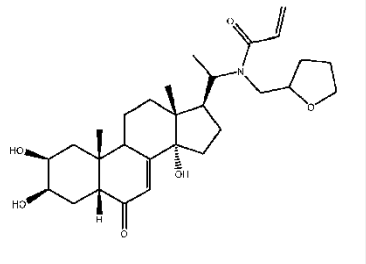
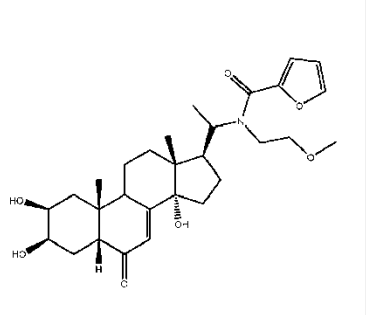
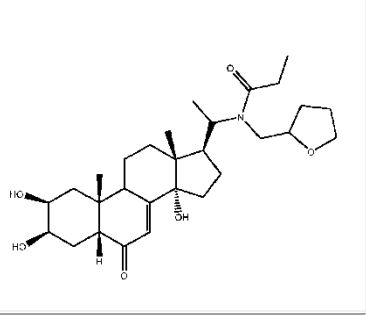
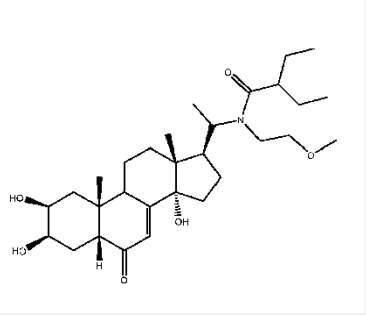
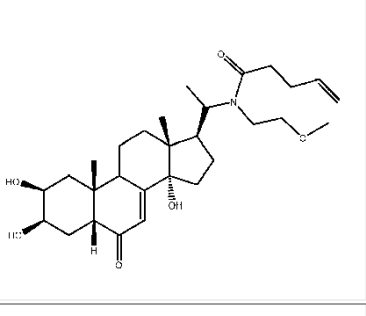
6		(2S,3R,5R,10R,13S,17S)-2,3-dihidroxi-17-(N-hidroxi-C-metil-carbonimidoil)-10,13-dimetil-1,2,3,4,5,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidrociclopenta[a]fenantren-6-ona
7		Oxima de 1-[(2S,3R,5R,6Z,10R,13R,17S)-2,3-dihidroxi-6-metoxiimino-10,13-dimetil-1,2,3,4,5,9,11,12,16,17-decahidro ciclopenta[a]fenantren-17-il]etanona
19		(2S,3R,5R,6E,10R,13R,14S,17S)-17-(N-(2-metoxietoxi)-C-metil-carbonimidoil)-6-metoxiimino-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-2,3,14-triol
21		Oxima de (2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-17-(C-metil-N-(3-metilbut-2-enoxi)carbonimidoil)-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
23		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-17-(N-etoxi-C-metil-carbonimidoil)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
24		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-17-(N-hidroxi-C-metil-carbonimidoil)-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona

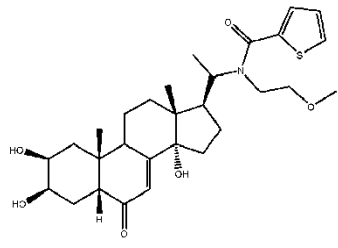
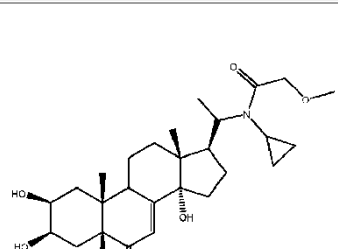
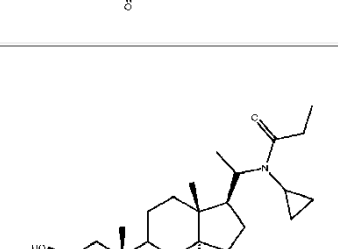
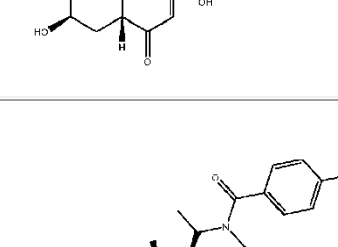
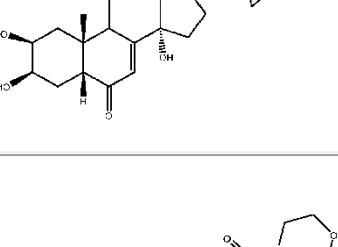
25		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-17-(N-metoxi-C-metil-carbonimidoil)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
26		Ácido 2-[1-((2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-6-oxo-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etilidenamino]oxiacético
27		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-17-(C-metil-N-(2-fenoxietoxi)carbonimidoil)-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
28		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-17-(N-but-3-enoxi-C-metil-carbonimidoil)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
29		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-17-(N-(2-metoxietoxi)-C-metil-carbonimidoil)-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
30		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-17-(C-metil-N-(3-metilbut-2-enoxi)carbonimidoil)-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona

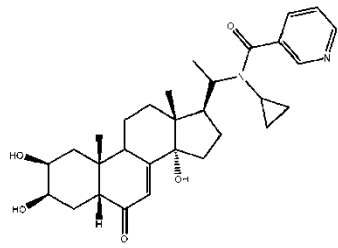
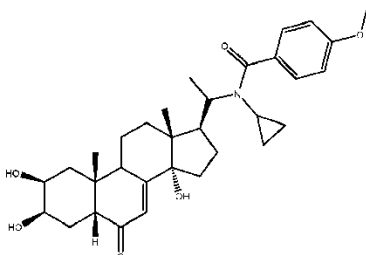
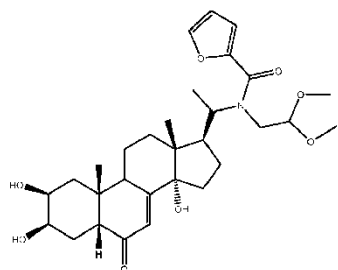
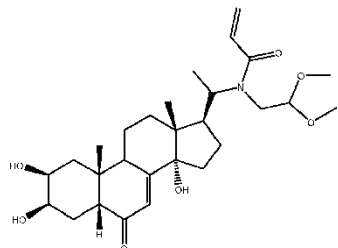
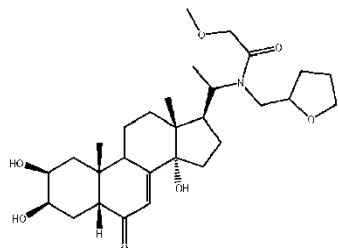
31		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-17-(C-metil-N-(2-morfolinoetoxi)carbonimidoil)-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
32		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-17-(N-(2-dietilaminoetoxi)-C-metil-carbonimidoil)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
33		(2S,3R,5R,10R,13R,17S)-2,3-dihidroxi-10,13-dimetil-17-(C-metil-N-(2-fenoxietoxi)carbonimidoil)-1,2,3,4,5,9,11,12,16,17-decahidro ciclopenta[a]fenantren-6-ona
34		Ácido 2-[[[(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-17-(N-(carboximetiloxi)-C-metil-carbonimidoil)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-iliden]amino]oxiacético
35		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-17-(N-(2-dimetilaminoetoxi)-C-metil-carbonimidoil)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
36		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-17-(C-metil-N-(2-pirrolidin-1-iletotoxi)carbonimidoil)-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
37		N-(2,2-difluoroetil)-N-[1-[(2S,3R,5R,6E,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-6-metoxiimino-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etil]furan-2-carboxamida

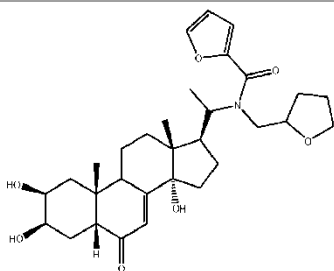
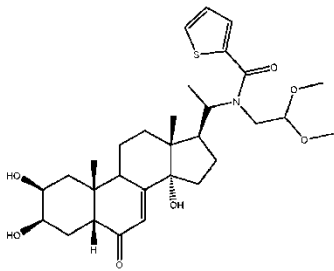
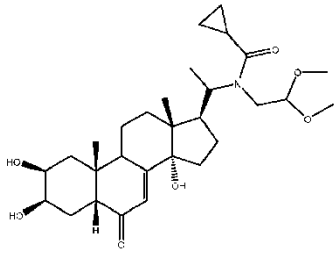
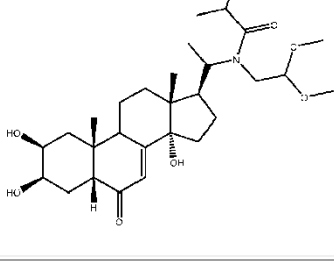
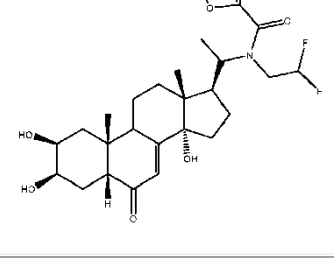
		
38		N-(2,2-dimetoietil)-2-metil-N-[1-[(2S,3R,5R,6E,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-6-metoxiimino-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etil]propanamida
39		(2S,3R,5R,6E,10R,13R,14S,17S)-17-[1-(2,2-difluoroetilamino)etil]-6-metoxiimino-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-2,3,14-triol
40		(2S,3R,5R,6E,10R,13R,14S,17S)-17-[1-(2,2-dimetoietilamino)etil]-6-metoxiimino-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-2,3,14-triol
41		2-metoxi-N-(2-metoietil)-N-[1-[(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-6-oxo-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etil]acetamida
42		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-17-[1-(2-metoietilamino)etil]-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona

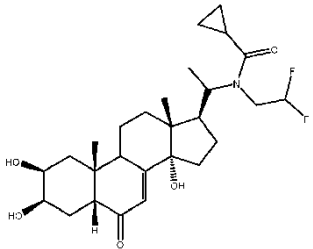
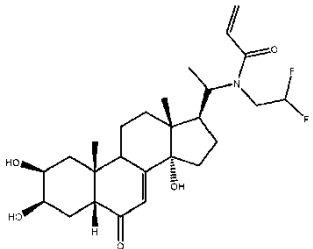
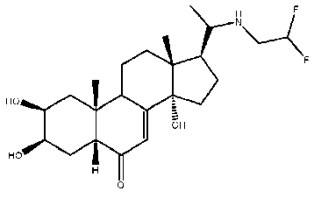
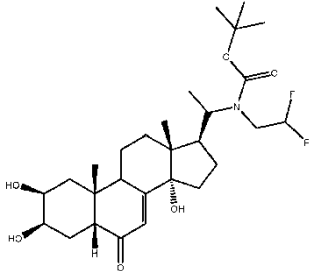
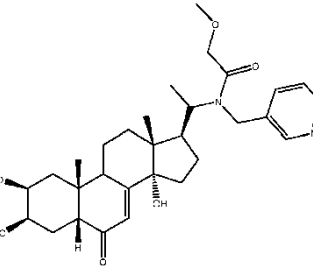
		
43		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-17-[1-(3-piridilmetilamino)etil]-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
44		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-17-[1-(2-morfolinoetilamino)etil]-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
45		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-17-[1-(ciclopropilamino)etil]-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
46		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-17-[1-(tetrahidrofuran-2-ilmetilamino)etil]-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
47		N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-N-[1-[(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-6-oxo-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etil]ciclopropanocarboxamida
48		N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-N-[1-[(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-6-oxo-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etil]prop-2-enamida

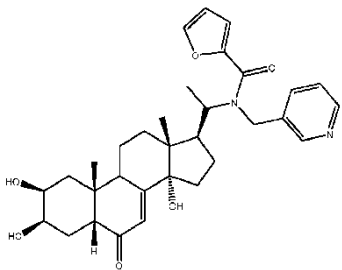
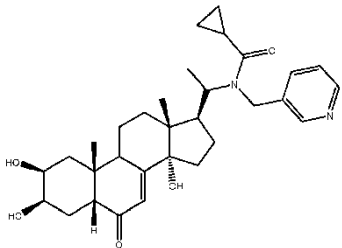
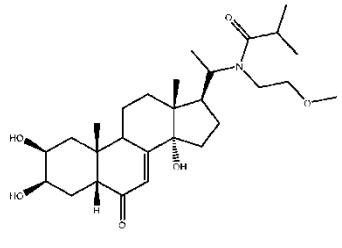
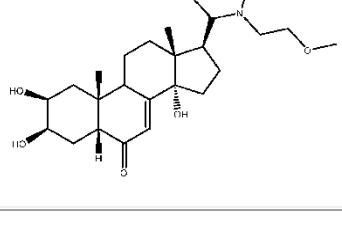
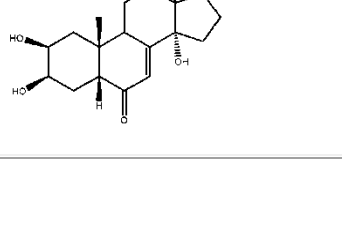
		
49		N-(2-metoxietil)-N-[1-[(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-6-oxo-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etil]furan-2-carboxamida
50		N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-N-[1-[(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-6-oxo-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etil]propanamida
51		2-etil-N-(2-metoxietil)-N-[1-[(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-6-oxo-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etil]butanamida
52		N-(2-metoxietil)-N-[1-[(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-6-oxo-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etil]pent-4-enamida
53		N-(2-metoxietil)-N-[1-[(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-6-oxo-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etil]tiofen-2-carboxamida

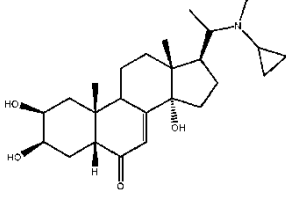
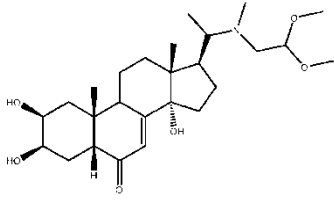
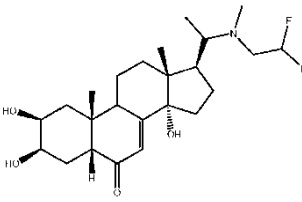
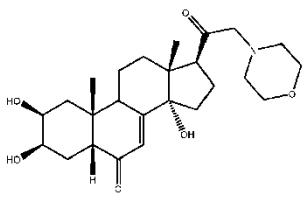
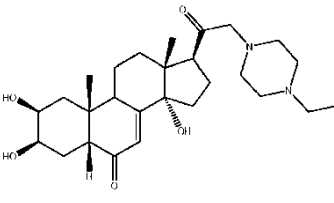
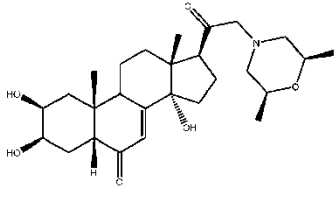
		
54		N-ciclopropil-2-metoxi-N-[1-[(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-6-oxo-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etil]acetoacetamida
55		N-ciclopropil-N-[1-[(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-6-oxo-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etil]propanamida
56		4-ciano-N-ciclopropil-N-[1-[(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-6-oxo-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etil]benzamida
57		N-(2-metoxietil)-N-[1-[(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-6-oxo-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etil]morfolin-4-carboxamida
58		N-ciclopropil-N-[1-[(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-6-oxo-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etil]piridin-3-carboxamida

		
59		N-ciclopropil-4-metoxi-N-[1-[(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-6-oxo-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etil]benzamida
60		N-(2,2-dimetoxietil)-N-[1-[(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-6-oxo-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etil]furan-2-carboxamida
61		N-(2,2-dimetoxietil)-N-[1-[(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-6-oxo-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etil]prop-2-enamida
62		2-metoxi-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-N-[1-[(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-6-oxo-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etil]acetamida
63		N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-N-[1-[(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-6-oxo-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etil]furan-2-carboxamida

		
64		N-(2,2-dimetoxietil)-N-[1-[(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-6-oxo-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etil]tiofen-2-carboxamida
65		N-(2,2-dimetoxietil)-N-[1-[(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-6-oxo-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etil]ciclopropanocarboxamida
66		N-(2,2-dimetoxietil)-2-metil-N-[1-[(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-6-oxo-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etil]propanamida
67		N-(2,2-difluoroetil)-N-[1-[(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-6-oxo-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etil]furan-2-carboxamida

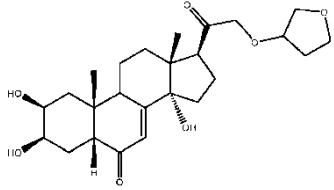
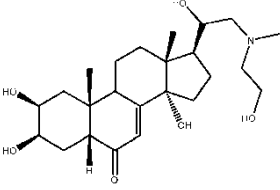
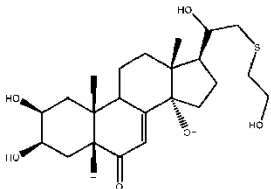
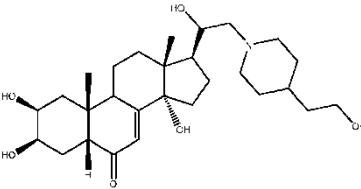
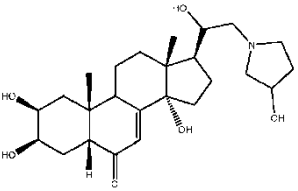
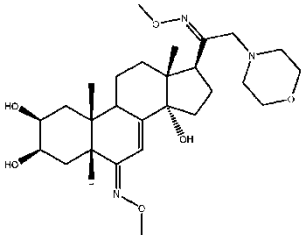
68		<p>N-(2,2-difluoroetil)-N-[1-[(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-6-oxo-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etil]ciclopropanocarboxamida</p>
69		<p>N-(2,2-difluoroetil)-N-[1-[(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-6-oxo-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etil]prop-2-enamida</p>
70		<p>(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-17-[1-(2,2-difluoroetilamino)etil]-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona</p>
71		<p>N-(2,2-difluoroetil)-N-[1-[(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-6-oxo-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etil]carbamato de terc-butilo</p>
72		<p>2-metoxi-N-(3-piridilmetil)-N-[1-[(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-6-oxo-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etil]acetamida</p>
73		<p>N-(3-piridilmetil)-N-[1-[(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-6-oxo-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etil]furan-2-carboxamida</p>

		
74		N-(3-piridilmetil)-N-[1-[(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-6-oxo-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etil]ciclopropanocarboxamida
75		N-(2-metoxietil)-2-metil-N-[1-[(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-6-oxo-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etil]propanamida
76		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-17-[1-(2-metoxi etil(metil)amino)etil]-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
77		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-17-[1-(metil(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino)etil]-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
78		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-17-[1-(ciclopropil(metil)amino)etil]-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona

		
79		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-17-[1-(2,2-dimethoxyetil(metil)amino)etil]-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
80		(2S,3R,5R,10R,13S,17S)-2,3-dihidroxi-10,13-dimetil-17-[(E)-3-(1-metilpirrol-2-il)prop-2-enoil]-1,2,3,4,5,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidrociclopenta[a]fenantren-6-ona
81		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-17-(2-morfolinoacetil)-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
82		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-17-[2-(4-etilpiperazin-1-il)acetil]-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
83		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-17-[2-[(2S,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]acetil]-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
84		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-17-[2-(2-dimetilaminoetil(metil)amino)acetil]-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona

85		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-17-[2-(2,2-dimetoxietyl(metil)amino)acetil]-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
86		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-17-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)acetil]-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
87		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-17-[2-(2-hidroxietyl(metil)amino)acetil]-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
88		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-17-[2-(4-hidroxi-1-piperidil)acetil]-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
89		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-17-[2-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperidil]acetil]-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
90		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-17-[2-(4-metil-1-piperidil)acetil]-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona

91		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-17-[2-(3-dimetilaminopropil(metil amino)acetil)]-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
92		2-[2-oxo-2-[(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-6-oxo-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etil]sulfanilacetato de etilo
93		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-17-(2-etilsulfanilacetil)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
94		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-17-[2-(2-hidroxi-etilsulfanil)acetil]-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
95		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-17-(2-etoxiacetil)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
96		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-17-(2-tetrahidrofuran-3-iloxiacetil)-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona

		
97		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-17-[1-hidroxi-2-(2-hidroxi-etil(metil)amino)etil]-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
98		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-17-[1-hidroxi-2-(2-hidroxi-etilsulfanil)etil]-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
99		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-17-[1-hidroxi-2-[4-(2-hidroxi-etil)-1-piperidil]etil]-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
100		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-17-[1-hidroxi-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
101		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-17-(2-bromoacetil)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona
102		(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-17-(2-bromoacetil)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona

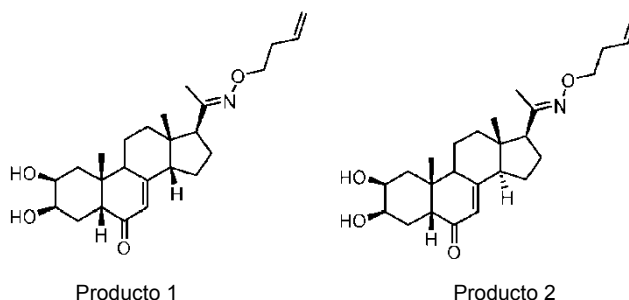


Los compuestos 81-96 y 102 mencionados anteriormente cuya síntesis se describe en los ejemplos siguientes, forman parte de la invención. Los otros compuestos mencionados anteriormente cuya síntesis se ilustra a continuación, se divulgan aquí por comparación.

5 Ejemplo 1: Esquema A

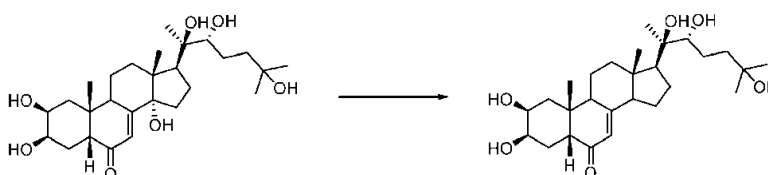
Preparación de los compuestos n° 1 y n° 2: *(2S,3R,5R,10R,13S,14S,17S)-17-(N-but-3-enoxi-C-metil-carbonimidoil)-2,3-dihidroxi-10,13-dimetil-1,2,3,4,5,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidrociclopenta[a]fenantren-6-ona* y *(2S,3R,5R,10R,13S,14R,17S)-17-(N-but-3-enoxi-C-metil-carbonimidoil)-2,3-dihidroxi-10,13-dimetil-1,2,3,4,5,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidrociclopenta[a]fenantren-6-ona*

10



15

Etapa 1: Preparación del *(2S,3R,5R,10R,13S,17S)-2,3-dihidroxi-10,13-dimetil-17-[(1R,2R)-1,2,5-trihidroxi-1,5-dimetil-hexil]-1,2,3,4,5,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidrociclopenta[a]fenantren-6-ona*



20

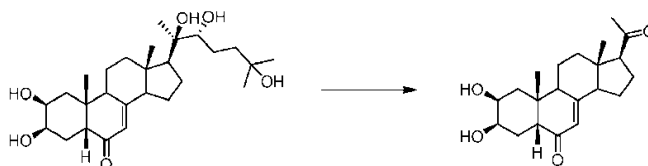
Se disuelven 20 g (41,6 mmol) de 20-hidroxicdisona (comercialmente disponible) en 280 mL de ácido acético y la disolución se calienta a 67 °C. Se añaden en porciones 27,2 g (416 mmol) de polvo de zinc y el medio de reacción se calienta a 67°C durante 18 h. Luego, se filtra la disolución a 20°C a través de una torta de Celita que se lava con 50 mL de metanol. El filtrado se evapora para dar 33,7 g de aceite pardo que se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre un cartucho de gel de sílice (diclorometano/metanol, 90/10) para dar 9,52 g de polvo amarillo (Rto: 49%) de *(2S,3R,5R,10R,13S,17S)-2,3-dihidroxi-10,13-dimetil-17-[(1R,2R)-1,2,5-trihidroxi-1,5-dimetil-hexil]-1,2,3,4,5,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidrociclopenta[a]fenantren-6-ona*.

25

LC-MS: m/z = 465,3 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 99%.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,72-5,43 (m, 1H(C7)), 4,42-4,32 (m, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,76-2,62 (m, 2H), 3,2-3,1 (m, 2H), 2,21-2,14 (m, 2H), 1,90-1,02 (m, 28H), 1,03-0,77 (m, 6H).

Etapa 2: Preparación del *(2S,3R,5R,10R,13S,17S)-17-acetil-2,3-dihidroxi-10,13-dimetil-1,2,3,4,5,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidrociclopenta[a]fenantren-6-ona*

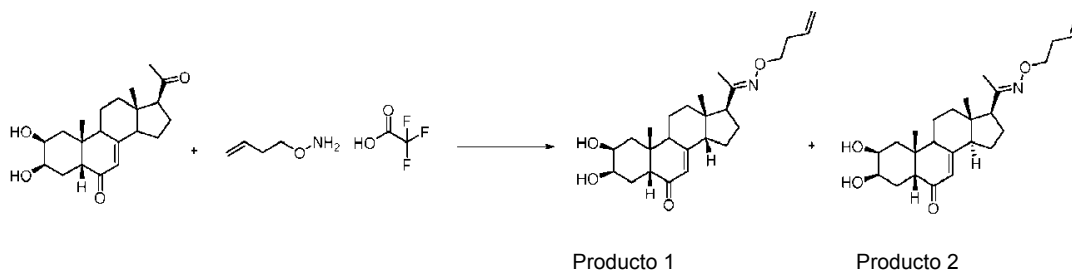


Se disuelven 9,52 g (20,28 mmol) de (2S,3R,5R,10R,13S,17S)-2,3-dihidroxi-10,13-dimetil-17-[(1R,2R)-1,2,5-trihidroxi-1,5-dimetil-hexil]-1,2,3,4,5,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidrociclopenta[a]fenantren-6-ona en 46 mL de piridina y 276 mL de diclorometano. Se añaden 6,69 g (30,4 mmol) de clorocromato de piridinio en porciones en 10 minutos y se agita el medio de reacción a 20°C durante 2 h 30 min. La piridina y el diclorometano se evaporan a continuación a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre cartucho de gel de sílice (diclorometano/metanol, 95/5) para dar 4 g de polvo beige (Rto: 56%) de (2S,3R,5R,10R,13S,17S)-17-acetil-2,3-dihidroxi-10,13-dimetil-1,2,3,4,5,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidrociclopenta[a]fenantren-6-ona.

LC-MS: m/z = 347,2 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 99%.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,68-5,46 (m, 1H(C7)), 4,41-4,37 (m, 2H), 3,76-3,55 (m, 2H), 2,83-2,54 (m, 2H), 2,33-1,95 (m, 6H), 1,90-1,30 (m, 10H), 1,28-1,18 (m, 1H), 0,88-0,42 (m, 6H).

Etapa 3: Preparación de los epímeros (2S,3R,5R,10R,13S,14S,17S)-17-(N-but-3-enoxi-C-metil-carbonimidoil)-2,3-dihidroxi-10,13-dimetil-1,2,3,4,5,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidrociclopenta[a]fenantren-6-ona y (2S,3R,5R,10R,13S,14R,17S)-17-(N-but-3-enoxi-C-metil-carbonimidoil)-2,3-dihidroxi-10,13-dimetil-1,2,3,4,5,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidrociclopenta[a]fenantren-6-ona



Se disuelven 328 mg (0,947 mmol) de (2S,3R,5R,10R,13S,17S)-17-acetil-2,3-dihidroxi-10,13-dimetil-1,2,3,4,5,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidrociclopenta[a]fenantren-6-ona (14-desoxi-postesterona, preparada en la etapa 2, en 1,2 mL de etanol y se añaden en porciones 200 mg (0,994 mmol) de 2,2,2-trifluoroacetato de but-3-enoxiamonio. El medio de reacción se lleva a reflujo durante 20 h. El disolvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía preparativa en columna C18 (acetonitrilo/agua, 60/40) para dar 24 mg de polvo beige (Rto: 6%) del compuesto n° 1 (2S,3R,5R,10R,13S,14S,17S)-17-(N-but-3-enoxi-C-metil-carbonimidoil)-2,3-dihidroxi-10,13-dimetil-1,2,3,4,5,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidrociclopenta[a]fenantren-6-ona y 57 mg de polvo beige (Rto: 14%) del compuesto n° 2 (2S,3R,5R,10R,13S,14R,17S)-17-(N-but-3-enoxi-C-metil-carbonimidoil)-2,3-dihidroxi-10,13-dimetil-1,2,3,4,5,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidrociclopenta[a]fenantren-6-ona.

Compuesto n° 1:

LC-MS: m/z = 416,2 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 99%.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) - epímero beta en C14 - δ 5,83-5,72 (m, 1H), 5,70 (s, 1H(C7)), 5,1-5 (m, 2H), 4,40-4,36 (m, 2H), 4 (t, 2H), 3,77-3,71 (m, 2H), 2,80-2,60 (m, 1H), 2,40-1,20 (m, 20H), 0,82-0,74 (m, 6H).

Compuesto n° 2:

LC-MS: m/z = 416,2 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 99%.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-D6) - epímero alfa en C14 - δ 5,87-5,72 (m, 1H), 5,48 (s, 1H(C7)), 5,1-4,9 (m, 2H), 4,40-4,36 (m, 2H), 4 (t, 2H), 3,77-3,71 (m, 2H), 2,80-2,60 (m, 1H), 2,44-1,23 (m, 20H), 0,83 (s, 3H), 0,47 (s, 3H).

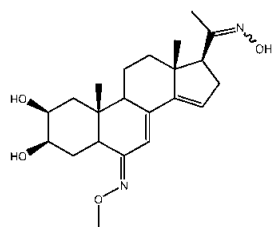
Los compuestos n° 3 a 6 han sido preparados según el mismo esquema, en forma de mezcla de epímeros C14 alfa y C14 beta.

N°	PM g/mol	Apariencia	Pureza ¹ (%)	EM m/z MH ⁺	RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ
3	492,6	polvo beige	92	493,2	8,56 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,34-5,47 (m, 1H(C7)), 4,48 (m, 4H), 3,72 (m, 3H), 2,28-1,30 (m, 20H), 0,85-0,44 (m, 6H)
4	419,5	polvo beige	92	420,2	5,69-5,46 (m, 1H(C7)), 4,43 (s, 2H), 3,74-3,64 (m, 3H), 2,80-2,60 (m, 1H), 2,31-1,16 (m, 19H), 0,85-0,44 (m, 6H)
5	389,5	polvo blanco	94	390,2	5,70-5,47 (m, 1H(C7)), 4,39-4,36 (m, 2H), 4,02-3,95 (q, 2H), 3,76-3,60 (m, 2H), 2,80-2,60 (m, 1H), 2,41-1,2 (m, 18H), 1,15 (t, 3H), 0,83-0,47 (m, 6H)
6	361,5	polvo blanco	93	362,2	10,44-10,39 (m, 1H), 5,67-5,47 (m, 1H(C7)), 4,37-4,35 (m, 2H), 3,75-3,60 (m, 2H), 2,80-2,60 (m, 1H), 2,45-1,1 (m, 18H), 0,83-0,45 (m, 6H)

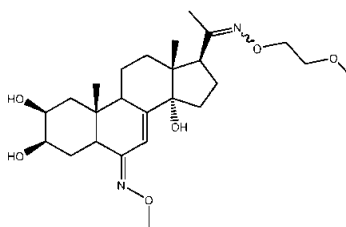
¹Pureza LCMS, UV a 254 nm

Ejemplo 2: Esquema B

Preparación del compuesto n° 7: Oxima de [1-[(2S,3R,5R,6Z,10R,13R,17S)-2,3-dihidroxi-6-metoxiimino-10,13-dimetil-1,2,3,4,5,9,11,12,16,17-decahidrociclopenta[a]fenantren-17-il]etanona] y del compuesto n° 19: [(2S,3R,5R,6E,10R,13R,14S,17S)-17-(N-(2-metoxietoxi)-C-metil-carbonimidol)-6-metoxiimino-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-2,3,14-triol]



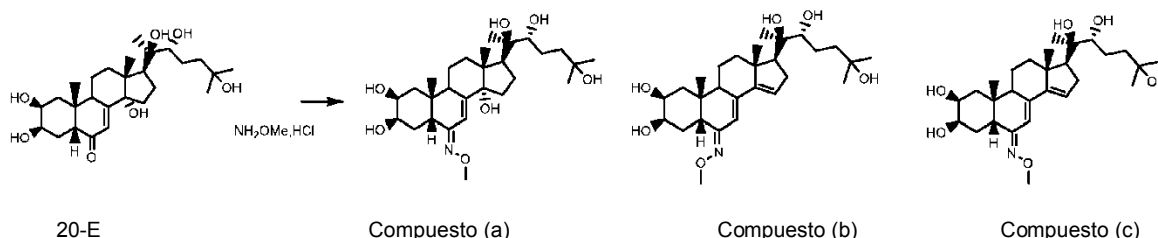
Compuesto n° 7



Compuesto n° 19

Preparación del compuesto n° 7

Etapa 1: Preparación del compuesto (a) [(2S,3R,5R,6E,10R,13R,14S,17S)-6-metoxiimino-10,13-dimetil-17-[(1R,2R)-1,2,5-trihidroxi-1,5-dimetil-hexil]-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-2,3,14-triol] y del compuesto (b) [(2R,3R)-2-[(2S,3R,5R,6Z,10R,13R,17S)-2,3-dihidroxi-6-metoxiimino-10,13-dimetil-1,2,3,4,5,9,11,12,16,17-decahidrociclopenta[a]fenantren-17-il]-6-metil-heptano-2,3,6-triol]



Si siguiendo el mismo modo de operación que el descrito en la etapa 3 del Esquema A, se han preparado 788 mg de polvo beige (Rto: 37%) del compuesto (a) [(2S,3R,5R,6E,10R,13R,14S,17S)-6-metoxiimino-10,13-dimetil-17-[(1R,2R)-1,2,5-trihidroxi-1,5-dimetil-hexil]-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-2,3,14-triol] a partir de 20-hidroxiecdisona y de hidrocloreto de O-metilhidroxilamina. También se han podido aislar 667 mg (Rto: 32%) de compuesto de eliminación (b) [(2R,3R)-2-[(2S,3R,5R,6Z,10R,13R,17S)-2,3-dihidroxi-6-metoxiimino-10,13-dimetil-1,2,3,4,5,9,11,12,16,17-decahidrociclopenta[a]fenantren-17-il]-6-metil-heptano-2,3,6-triol] y también se han podido aislar 34 mg (Rto: 2%) del compuesto de eliminación (c) [(2R,3R)-2-[(2S,3R,5R,6E,10R,13R,17S)-2,3-dihidroxi-6-metoxiimino-10,13-dimetil-1,2,3,4,5,9,11,12,16,17-decahidrociclopenta[a]fenantren-17-il]-6-metil-heptano-2,3,6-triol].

Compuesto (a):

LC-MS: m/z = 510,2 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 99%.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,25 (s, 1H(C7)), 4,45-4,35 (m, 3H), 4,31-4,29 (m, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,74-3,69 (m, 4H), 3,6-3,5 (m, 1H), 3,17-3,08 (m, 1H), 2,87-2,75 (m, 1H), 2,26-2,20 (m, 2H), 2,05-1,1 (m, 15H), 1,1-0,98 (m, 11H), 0,73 (s, 6H).

Compuesto (b):

LC-MS: m/z = 492,2 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 99%.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,04 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,45-4,30 (m, 2H), 4,25 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,75-3,65 (m, 5H), 3,63-3,55 (m, 1H), 3,20-3,08 (m, 2H), 2,17-1,90 (m, 3H), 1,70-1,20 (m, 11H), 1,15-0,93 (m, 14H), 0,74 (s, 3H).

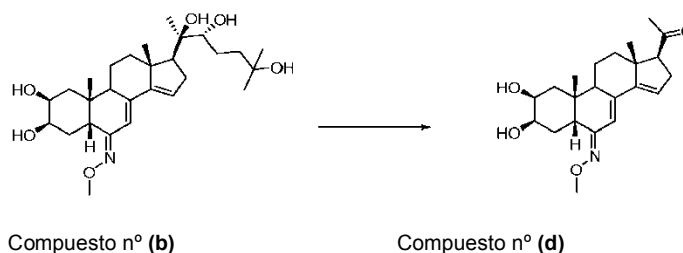
Compuesto (c):

LC-MS: m/z = 492,2 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 99%.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,55 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,44-4,26 (m, 3H), 4,09 (s, 1H), 3,79-3,67 (m, 5H), 3,62-3,54 (m, 1H), 3,16-3,08 (m, 1H), 2,30-1,90 (m, 4H), 1,70-1,20 (m, 11H), 1,15-0,92 (m, 14H), 0,73 (s, 3H).

Partiendo del compuesto (b) aislado:

Etapa 2a: Preparación del compuesto (d): [1-[(2S,3R,5R,6Z,10R,13R,17S)-2,3-dihidroxi-6-metoxiimino-10,13-dimetil-1,2,3,4,5,9,11,12,16,17-decahidrociclopenta[a]fenantren-17-il]etanona]



Si siguiendo el mismo modo de operación que el descrito en la etapa 2 del Esquema A, se han preparado 267 mg de polvo beige (Rto: 55%) de compuesto (d) [1-[(2S,3R,5R,6Z,10R,13R,17S)-2,3-dihidroxi-6-metoxiimino-10,13-dimetil-1,2,3,4,5,9,11,12,16,17-decahidrociclopenta[a]fenantren-17-il]etanona] a partir del compuesto (b).

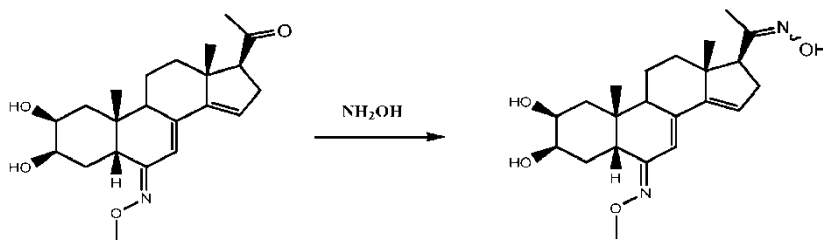
Compuesto (d):

LC-MS: m/z = 374,2 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 99%.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,09 (s, 1H), 5,81-5,75 (m, 1H), 4,39-4,37 (m, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,72-3,68 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,2-3 (m, 2H), 2,75-2,60 (m, 1H), 2,29-2,10 (m, 5H), 1,74-1,23 (m, 8H), 0,74-0,70 (m, 6H).

5

Etapa 3a: Preparación del compuesto n° 7: Oxima de [1-[(2S,3R,5R,6Z,10R,13R,17S)-2,3-dihidroxi-6-metoxiimino-10,13-dimetil-1,2,3,4,5,9,11,12,16,17-decahidrociclopenta[a]fenantren-17-il]etanona]



10

Compuesto (d)

Compuesto 7

Siguiendo el mismo modo de operación que el descrito en la etapa 3 del Esquema A, se han preparado 81 mg de polvo blanco (Rto: 71%) de oxima de 1-[(2S,3R,5R,6Z,10R,13R,17S)-2,3-dihidroxi-6-metoxiimino-10,13-dimetil-1,2,3,4,5,9,11,12,16,17-decahidrociclopenta[a]fenantren-17-il]etanona a partir del compuesto (d).

Compuesto n° 7:

15 LC-MS: m/z = 389,2 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 99%.

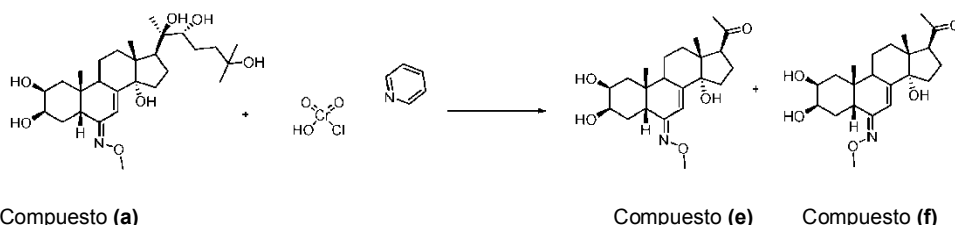
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,53 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 3,77-3,67 (m, 4H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,15-3,03 (m, 1H), 2,80-2,65 (m, 2H), 2,25-2,12 (m, 1H), 2,05-1,99 (m, 1H), 1,79 (s, 3H), 1,74-1,20 (m, 8H), 0,76-0,66 (m, 6H).

20

Preparación del compuesto n° 19 partiendo del compuesto (a) (2S,3R,5R,6E,10R,13R,14S,17S)-6-metoxiimino-10,13-dimetil-17-[(1R,2R)-1,2,5-trihidroxi-1,5-dimetil-hexil]1-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-2,3,14-triol aislado:

Etapa 2b: Preparación de los compuestos (e): [1-[(2S,3R,5R,6E,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-6-metoxiimino-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etanona] y (f): [1-[(2S,3R,5R,6Z,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-6-metoxiimino-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etanona].

25



Compuesto (a)

Compuesto (e)

Compuesto (f)

30

Siguiendo el mismo modo de operación que el descrito en la etapa 2 del Esquema A, se han aislado 891 mg de polvo beige (Rto: 36%) de compuesto (e) [1-[(2S,3R,5R,6E,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-6-metoxiimino-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etanona], así como 23 mg (rendimiento: 0,9%) del compuesto (f): [1-[(2S,3R,5R,6Z,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-6-metoxiimino-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etanona] a partir de 3,5 g de compuesto (a) [2S,3R,5R,6E,10R,13R,14S,17S)-6-metoxiimino-10,13-dimetil-17-[(1R,2R)-1,2,5-trihidroxi-1,5-dimetil-hexil]-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-2,3,14-triol] aislado.

35

Compuesto (e):

LC-MS: m/z = 392,2 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 99%.

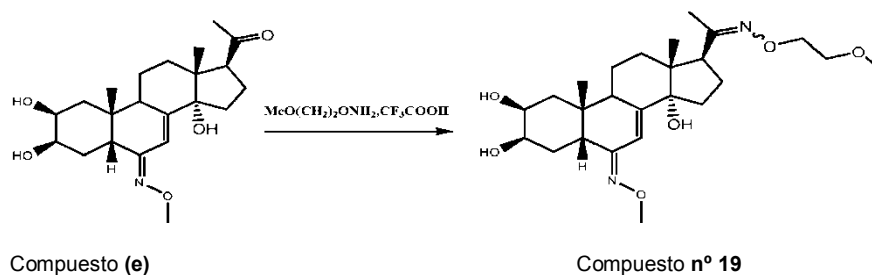
RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,28 (s, 1H(C7)), 4,74 (s, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 3,76-3,70 (m, 4H), 3,68-3,52 (m, 1H), 3,20-3,12 (m, 1H), 2,90-2,76 (m, 1H), 2,30-2,00 (m, 5H), 1,90-1,50 (m, 8H), 1,49-1,24 (m, 3H), 0,72 (s, 3H), 0,45 (s, 3H).

Compuesto (f):

5 LC-MS: $m/z = 392,2$ (MH^+) pureza UV a 254 nm = 99%.

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,71 (s, 1H(C7)), 4,45 (s, 1H), 4,45-4,41 (m, 1H), 4,26-4,23 (m, 1H), 3,76-3,70 (m, 4H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,18-3,09 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,22-2,00 (m, 5H), 1,88-1,22 (m, 11H), 0,73 (s, 3H), 0,47 (s, 3H).

10 **Etapa 3b: Preparación del compuesto n° 19: [(2S,3R,5R,6E,10R,13R,14S,17S)-17-(N-(2-metoxietoxi)-C-metil-carbonimidoil)-6-metoxiimino-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-2,3,14-triol]**



15 Siguiendo el mismo modo de operación que el descrito en la etapa 3 del Esquema A, se han preparado 46 mg de polvo blanco (rendimiento: 48%) del compuesto n° 19 [(2S,3R,5R,6E,10R,13R,14S,17S)-17-(N-(2-metoxietoxi)-C-metil-carbonimidoil)-6-metoxiimino-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-2,3,14-triol] a partir de 233 mg del compuesto (e).

Compuesto n° 19:

LC-MS: $m/z = 465,2$ (MH^+) pureza UV a 254 nm = 99%.

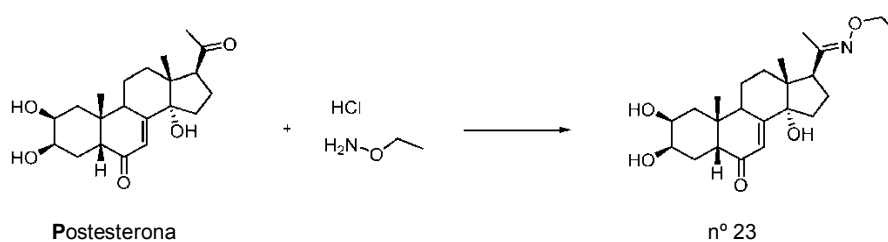
20 RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,28 (s, 1H(C7)), 4,66 (s, 1H), 4,44-4,38 (m, 1H), 4,34-4,28 (m, 1H), 4,10-4,01 (m, 2H), 3,75-3,70 (m, 4H), 3,65-3,45 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,98-2,76 (m, 2H), 2,30-1,90 (m, 4H), 1,80-1,24 (m, 12H), 0,73 (s, 3H), 0,49 (s, 3H).

El compuesto n° 21 se ha preparado según el mismo esquema.

N°	PM g/mol	Apariencia	Pureza ¹ (%)	EM m/z MH^+	RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ
21	460,6	polvo blanco	99	461,3	10,35 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,39-5,27 (m, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,49-4,27 (m, 1H), 4,25-4,22 (m, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 2,96-2,77 (m, 2H), 2,3-1,22 (m, 24H), 0,72 (s, 3H), 0,49 (s, 3H)
¹ Pureza LCMS, UV a 254 nm					

25 **Ejemplo 3: Esquema C**

Preparación del compuesto n° 23: (2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-17-(N-etoxi-C-metil-carbonimidoil)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona



5 Siguiendo el mismo modo de operación que el descrito en la etapa 3 del Esquema A, se han preparado 64 mg de polvo blanco (rendimiento: 22%) de (2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-17-(N-etoxi-C-metil-carbonimidóil)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona a partir de postesterona (obtenida mediante ruptura oxidativa de la cadena de la 20-hidroxiecdisona siguiendo el mismo modo de operación que el descrito en la etapa 2 del Esquema B).

Compuesto n° 23:

LC-MS: m/z = 406,2 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 93%.

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 5,82 (s, 1H(C7)), 4,04 (q, 2H), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,22-3,10 (m, 1H), 3,04 (t, 1H), 2,43-1,55 (m, 15H), 1,45-1,37 (m, 1H), 1,21 (t, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,64 (s, 3H).

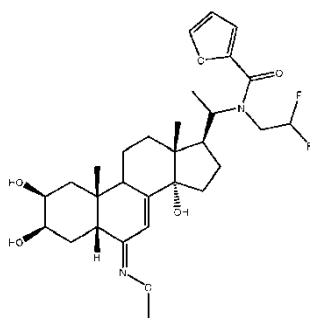
10 Los compuestos n° 24 a 36 se han preparado según el mismo esquema.

N°	PM g/mol	Apariencia	Pureza ¹ (%)	EM m/z MH ⁺	RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ
24	377,5	polvo blanco	99	378,1	(en CD ₃ OD) δ 5,81 (s, 1H(C7)), 3,95 (s, 1H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,25-3,17 (m, 1H), 3,05 (t, 1H), 2,45-1,55 (m, 15H), 1,47-1,39 (m, 1H), 0,96 (s, 3H), 0,63 (s, 3H)
25	391,5	polvo blanco	95	392,2	(in CD ₃ OD) δ 5,81 (s, 1H(C7)), 3,95 (s, 1H), 3,88-3,75 (m, 4H), 3,23-3,12 (m, 1H), 3,03 (t, 1H), 2,41-1,55 (m, 15H), 1,45-1,39 (m, 1H), 0,96 (s, 3H), 0,63 (s, 3H)
26	435,5	polvo marrón	99	436,2	(DMSO+D ₂ O) δ 5,66 (s, 1H(C7)), 4,41 (s, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,03-2,96 (m, 1H), 2,92-2,84 (m, 1H), 2,23-1,21 (m, 16H), 0,8 (s, 3H), 0,47 (s, 3H)
27	497,6	polvo blanco	92	498,2	7,30-7,24 (m, 2H), 6,94-6,92 (m, 3H), 5,65 (s, 1H(C7)), 4,95 (s, 1H), 4,50-4,40 (m, 2H), 4,29-4,25 (m, 2H), 4,18-4,12 (m, 2H), 3,78-3,74 (m, 1H), 3,63-3,57 (m, 1H), 3,15-2,80 (m, 2H), 2,25-1,1 (m, 16H), 0,82 (s, 3H), 0,49 (s, 3H) RMN de ¹³ C (75 MHz, DMSO-D ₆) δ 202,8 (C6), 177,8, 164,1, 158,6, 157,8, 129,6, 120,7, 114,5, 82,5, 51,2, 47,2, 45,7, 30,5, 21,1, 16,2, 6,2
28	431,6	polvo blanco	99	432,2	5,87-5,73 (m, 1H), 5,65 (s, 1H(C7)), 5,1-5 (m, 2H), 4,94 (s, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,41-4,39 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 2H), 3,77 (s, 1H), 3,66-3,58 (m, 1H), 3,1-2,98 (m, 1H), 2,94 (t, 1H), 2,4-1,4 (m, 17H), 1,32-1,22 (m, 1H), 0,83 (s, 3H), 0,51 (s, 3H) RMN de ¹³ C (75 MHz, DMSO-d ₆) δ 202,8 (C6), 164,2, 156,9, 116,6, 82,5, 71,7, 47,2, 37,7, 33,5, 31,6, 21,1

29	435,6	polvo blanco	99	436,2	5,65 (s, 1H(C7)), 4,94 (s, 1H), 4,50-4,48 (m, 1H), 4,42-4,39 (m, 1H), 4,10-4,02 (m, 2H), 3,8-3,72 (m, 1H), 3,7-3,55 (m, 1H), 3,52-3,48 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,08-3 (m, 1H), 2,94 (t, 1H), 2,28-2,03 (m, 3H), 1,92-1,42 (m, 12H), 1,34-1,20 (m, 1H), 0,83 (s, 3H), 0,51 (s, 3H)
30	445,6	polvo beige	90	446,2	5,65 (s, 1H(C7)), 5,37-5,29 (m, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,51-4,35 (m, 3H), 3,81-3,74 (m, 1H), 3,68-3,56 (m, 1H), 3,08-2,85 (m, 2H), 2,25-1,18 (m, 23H), 0,83 (s, 3H), 0,50 (s, 3H)
31	490,6	polvo blanco	90	491,3	5,66 (s, 1H(C7)), 4,97 (s, 1H), 4,52-4,3 (m, 4H), 3,95-3,55 (m, 7H), 3,1-2,87 (m, 4H), 2,25-1,18 (m, 19H), 0,83 (s, 3H), 0,52 (s, 3H)
32	476,7	polvo blanco	99	477,3	5,65 (s, 1H(C7)), 4,98 (s, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,44-4,40 (m, 1H), 4,39-4 (m, 2H), 3,77 (s, 1H), 3,70-3,54 (m, 1H), 3,1-2,85 (m, 6H), 2,28-2,02 (m, 4H), 1,9-0,92 (m, 21H), 0,83 (s, 3H), 0,52 (s, 3H)
33	479,6	polvo naranja	99	480,2	7,34-7,24 (m, 2H), 6,97-6,89 (m, 3H), 6,14-6,08 (m, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,48-4,15 (m, 6H), 3,66 (s, 1H), 3,47-3,37 (m, 1H), 2,35-1,95 (m, 4H), 1,92-1,65 (m, 8H), 1,62-1,43 (m, 4H), 0,97-0,94 (m, 6H)
34	508,6	polvo blanco	96	509,2	8,57 (s, 1H), 6,35 (s, 1H(C7)), 4,72 (s, 1H), 4,47 (s, 4H), 3,74 (m, 3H), 2,28-1,25 (m, 19H), 0,75-0,65 (m, 3H), 0,5 (s, 3H)
35	448,6	polvo blanco	97	449,2	5,66 (s, 1H(C7)), 4,97 (s, 1H), 4,55-4,25 (m, 4H), 3,77 (s, 1H), 3,68-3,56 (m, 1H), 3,12-2,9 (m, 3H), 2,77 (s, 6H), 2,28-2,05 (m, 4H), 1,9-1,4 (m, 12H), 1,34-1,21 (m, 1H), 0,84 (s, 3H), 0,54 (s, 3H)
36	474,6	polvo blanco	96	475,2	(in D ₂ O) δ 5,95 (s, 1H(C7)), 4,38-4,31 (m, 2H), 4,06-3,91 (m, 2H), 3,74-3,60 (m, 2H), 3,55-3,48 (m, 2H), 3,20-3,05 (m, 2H), 3,03-2,93 (m, 1H), 2,35-1,55 (m, 20H), 1,41-1,28 (m, 1H), 0,95 (s, 3H), 0,62 (s, 3H)
¹ Pureza LCMS, UV a 254 nm					

Ejemplo 4: Esquema D

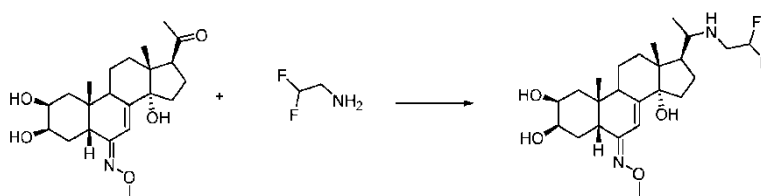
Preparación del compuesto n° 37: *N*-(2,2-difluoroetil)-*N*-[1-[(2*S*,3*R*,5*R*,6*E*,10*R*,13*R*,14*S*,17*S*)-2,3,14-trihidroxi-6-metoxiimino-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-17-*il*]etil]furan-2-carboxamida



n° 37

Etapa 1: Preparación del compuesto n° 39: [(2S,3R,5R,6E,10R,13R,14S,17S)-17-[1-(2,2-difluoroetilamino)etil]-6-metoxiimino-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-2,3,14-triol].

5



(e)

n° 39

10

15

180 mg (0,46 mmol) de compuesto (e) [1-[(2S,3R,5R,6E,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-6-metoxiimino-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etanona], obtenido en la etapa 2b del método B, se disuelven en 5 mL de metanol y se añaden 0,21 mL (2,76 mmol) de 2,2-difluoroetanamina al medio de reacción. El pH de la disolución se ajusta a 6 por medio de la cantidad suficiente de ácido acético concentrado. Luego, se añaden en porciones 31,8 mg (0,506 mmol) de cianoborohidruro de sodio y la suspensión obtenida se calienta a reflujo durante 20 h. Se evapora el disolvente y el residuo obtenido se recoge en 20 mL de agua y el pH se ajusta a 8 por medio de una disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrae esta fase acuosa con dos veces 15 mL de butanol y la fase butanólica se seca sobre sulfato, se filtra y se evapora para dar un sólido amarillo, que recogido en 30 mL de éter isopropílico y filtrado da, después de secado, 134 mg (rendimiento: 62%) del compuesto n° 39 (2S,3R,5R,6E,10R,13R,14S,17S)-17-[1-(2,2-difluoroetilamino)etil]-6-metoxiimino-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-2,3,14-triol en forma de polvo amarillo.

Compuesto n° 39:

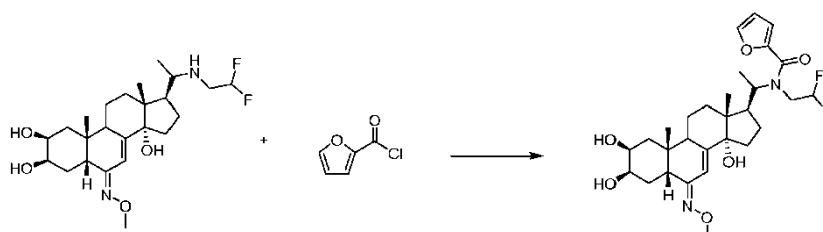
LC-MS: m/z = 457,4 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 97%.

20

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,30-6,23 (m, 1H), 5,95-5,70 (m, 1H), 4,43-4,25 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,42-3,32 (m, 1H), 2,88-2,76 (m, 2H), 2,29-2,23 (m, 1H), 1,99-1,15 (m, 16H), 1,05-0,82 (m, 3H), 0,73 (s, 3H), 0,61-0,53 (m, 3H).

25

Etapa 2: Preparación del compuesto n° 37: N-(2,2-difluoroetil)-N-[1-[(2S,3R,5R,6E,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-6-metoxiimino-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etil]furan-2-carboxamida



n° 39

n° 37

- 5 134 mg (0,285 mmol) del compuesto n° 39 [(2S,3R,5R,6E,10R,13R,14S,17S)-17-[1-(2,2-difluoroetilamino)etil]-6-metoxiimino-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-2,3,14-triol] se disuelven en 2 mL de THF y se añaden 52 mg (0,854 mmol) de bicarbonato de sosa al medio de reacción en atmósfera de argón. Se añaden 30 µL (0,299 mmol) de cloruro de furoilo y se agita el medio de reacción durante 20 h a 20°C. La disolución se vierte a continuación sobre 5 mL de agua y se extrae dos veces con 10 mL de butanol. La fase butanólica se evapora para dar 118 mg de sólido purificado por cromatografía ultrarrápida sobre cartucho de gel de sílice (diclorometano/MeOH, 95/5) para dar 100 mg de polvo blanco (rendimiento: 60%) del compuesto n° 37: N-(2,2-difluoroetil)-N-[1-[(2S,3R,5R,6E,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-6-metoxiimino-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etil]furano-2-carboxamida.

10 **Compuesto n° 37:**

LC-MS: m/z = 551,3 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 93%.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,43-4,27 (m, 3H), 3,95-3,83 (m, 1H), 3,75-3,65 (m, 4H), 3,63-3,49 (m, 2H), 2,85-2,68 (m, 1H), 2,31-2,18 (m, 1H), 2,01-1 (m, 17H), 0,73-0,15 (m, 6H).

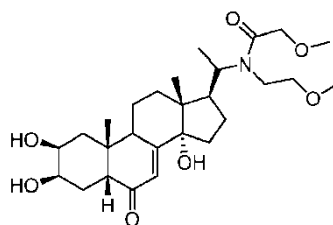
- 15 Los compuestos n° 38 y 40 se han preparado según el mismo esquema.

N°	PM g/mol	Apariencia	Pureza ¹ (%)	EM m/z MH ⁺	RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ
38	550,7	polvo blanco	93	551,5	6,27 (s, 1H(C7)), 4,55-4,22 (m, 4H), 3,78-3,67 (m, 4H), 3,62-3,54 (m, 1H), 3,32-3,22 (m, 6H), 2,95-2,70 (m, 2H), 2,30-2,19 (m, 1H), 2-0,9 (m, 25H), 0,79-0,40 (m, 6H)
40	480,6	polvo beige	99	481,4	6,35-6,24 (m, 1H), 4,48-4,25 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,40-3,20 (m, 7H), 2,88-2,76 (m, 1H), 2,75-2,66 (m, 1H), 2,29-2,22 (m, 1H), 2-1,15 (m, 15H), 1,05-0,76 (m, 4H), 0,73 (s, 3H), 0,61-0,54 (m, 3H)

¹Pureza LCMS, UV a 254 nm

Ejemplo 5: Esquema E

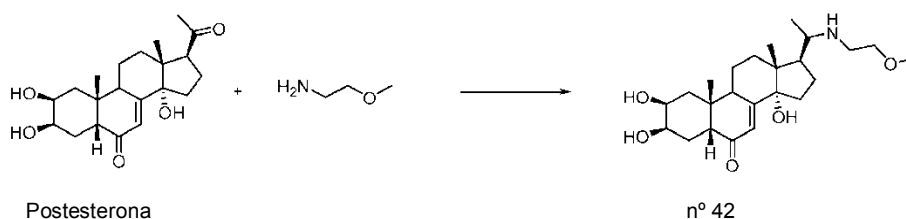
- 20 **Preparación del compuesto n° 41: 2-metoxi-N-(2-metoxietil)-N-[1-[(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-6-oxo-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etil]acetamida**



n° 41

Etapa 1: Preparación del compuesto n° 42: (2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-17-[1-(2-metoxietil amino)etil]-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona

25



5 g (13,8 mmol) de postesterona (obtenida mediante ruptura oxidativa de la cadena de la 20-hidroxiecdisona siguiendo el mismo modo de operación que el descrito en la etapa 2 del Esquema B) se disuelven en 250 mL de metanol y se añaden gota a gota 7,2 mL (83 mmol) de 2-metoxietilamina. El pH de la disolución se lleva a continuación a pH 6 mediante adición de ácido acético concentrado y 250 mL de THF. Se añaden en porciones 0,954 g de cianoborohidruro de sodio y se lleva el medio de reacción a reflujo durante 20 h. Los disolventes se evaporan y el producto bruto obtenido se recoge en 100 mL de agua y se ajusta el pH a 8 mediante adición de una disolución saturada de bicarbonato de sosa. Se extrae el medio tres veces con 80 mL de butanol y se evapora la fase butanólica para dar una espuma marrón que, recogida con 5 mL de acetato de etilo da, después de filtración y secado, 3,32 g (rendimiento: 57%) del compuesto n° 42: (2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-17-[1-(2-metoxietilamino)etil]-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona en forma de polvo gris.

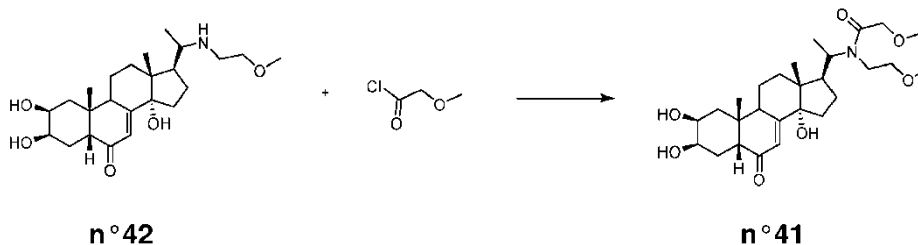
Compuesto n° 42:

LC-MS: m/z = 422,2 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 95%.

15 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,70-5,60 (m, 1H(C7)), 4,80-4,62 (m, 1H), 4,55-4,47 (m, 1H), 4,43-4,35 (m, 1H), 3,78-3,70 (m, 2H), 3,68-3,50 (m, 3H), 3,30-3,18 (m, 5H), 3,10-2,91 (m, 1H), 2,30-0,9 (m, 18H), 0,82 (s, 3H), 0,59 (s, 3H).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ 202,9 (C6), 120,5, 82,9, 66,7, 58,1, 46,2, 37,8, 30,5, 23,9, 6,2.

20 **Etapa 2: Preparación del compuesto n° 41: 2-metoxi-N-(2-metoxietil)-N-[1-[(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-6-oxo-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etil]acetamida**



25 Siguiendo el mismo modo de operación que en la etapa 2 del Ejemplo 5, se han obtenido 89 mg (rendimiento: 58%) del compuesto n° 41 [2-metoxi-N-(2-metoxietil)-N-[1-[(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-6-oxo-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etil]acetamida] en forma de polvo naranja a partir del compuesto n° 42.

Compuesto n° 41:

LC-MS: m/z = 494,4 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 94%.

30 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,63 (s, 1H(C7)), 4,88-4,7 (m, 1H), 4,5-4,35 (m, 2H), 4,2-3,9 (m, 2H), 3,76 (s, 1H), 3,68-3,52 (m, 1H), 3,5-3,3 (m, 4H), 3,28-3,18 (m, 6H), 3,08-2,9 (m, 1H), 2,3-0,95 (m, 18H), 0,88-0,75 (m, 3H), 0,7-0,42 (m, 3H).

Los compuestos n° 43 a 75 se han preparado según el mismo esquema.

35

N°	PM g/mol	Apariencia	Pureza ¹ (%)	EM m/z MH ⁺	RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ
43	454,6	polvo blanco	91	455,2	8,54-8,38 (m, 2H), 7,75-7,68 (m, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 5,60 (s, 1H(C7)), 4,63 (s, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,37-4,34 (m, 1H), 3,88-3,48 (m, 5H), 3,10-2,85 (m, 1H), 2,25-1,05 (m, 15H), 1,03 (d, 3H), 0,83 (s, 3H), 0,52 (s, 3H)
44	476,7	polvo blanco	91	477,3	5,67-5,60 (m, 1H(C7)), 4,98-4,40 (m, 3H), 3,76 (s, 1H), 3,68-3,45 (m, 5H), 3,10-2,78 (m, 2H), 2,45-0,95 (m, 26H), 0,83 (s, 3H), 0,64-0,58 (m, 3H)
45	403,6	polvo blanco	85	404,2	5,73-5,60 (m, 1H(C7)), 4,80-4,62 (m, 1H), 4,56-4,50 (m, 1H), 4,46-4,38 (m, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,68-3,53 (m, 2H), 3,53-3,45 (m, 1H), 3,10-2,85 (m, 1H), 2,30-0,98 (m, 22H), 0,84 (s, 3H), 0,65-0,5 (m, 3H)
46	447,6	aceite amarillo	92	448,2	5,69-5,61 (m, 1H(C7)), 4,92-4,75 (m, 1H), 4,48-4,33 (m, 2H), 4,18-3,55 (m, 4H), 3,1-2,7 (m, 3H), 2,3-1 (m, 24H), 0,85 (s, 3H), 0,65-0,55 (m, 3H), RMN de ¹³ C (75 MHz, DMSO-d ₆) δ 202,8 (C6), 163,9, 120,5, 82,8, 67,5, 66,7, 50,1, 46,2, 37,7, 36,6, 33,3, 28,9, 25,2, 23,9, 20, 15,2
47	515,7	polvo blanco	93	516,1	5,68-5,60 (m, 1H(C7)), 4,87-4,65 (m, 1H), 4,48-4,35 (m, 2H), 4,08-3,88 (m, 1H), 3,81-3,50 (m, 4H), 3,35-3,25 (m, 2H), 3,08-2,9 (m, 1H), 2,3-0,95 (m, 23H), 0,9-0,4 (m, 10H)
48	501,7	polvo blanco	97	502,4	6,85-6,65 (m, 1H), 6,20-5,9 (m, 1H), 5,70-5,50 (m, 2H), 4,85-4,70 (m, 1H), 4,48-4,30 (m, 2H), 4,2-3,8 (m, 1H), 3,77-3,70 (m, 2H), 3,68-3,40 (m, 3H), 3,10-2,85 (m, 1H), 2,27-1 (m, 23H), 0,85-0,75 (m, 3H), 0,70-0,46 (m, 3H)
49	515,6	polvo blanco	99	516,3	7,82 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,65-5,55 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,48-4,35 (m, 2H), 4,30-4,20 (m, 1H), 3,77-3,33 (m, 3H), 3,32-3,12 (m, 5H), 3,10-2,85 (m, 1H), 2,25-1 (m, 18H), 0,84-0,76 (m, 3H), 0,74-0,17 (m, 3H)
50	503,7	polvo malva	99	504,3	5,62 (s, 1H(C7)), 4,88-4,65 (m, 1H), 4,47-4,33 (m, 2H), 4,08-3,85 (m, 1H), 3,8-3,5 (m, 4H), 3,08-2,9 (m, 2H), 2,3-0,9 (m, 28H), 0,88-0,72 (m, 3H), 0,69-0,4 (m, 3H)

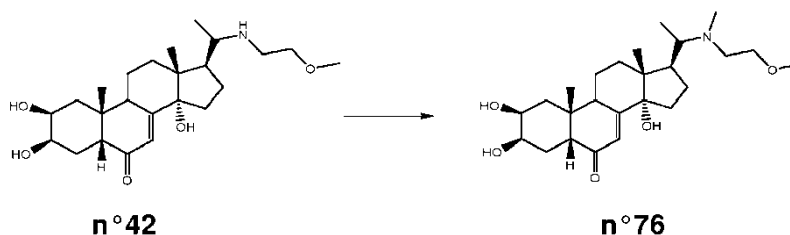
51	519,7	polvo blanco	94	520,4	5,63 (s, 1H(C7)), 4,88-4,7 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 2H), 3,75 (s, 1H), 3,68-3,52 (m, 1H), 3,52-3,35 (m, 2H), 3,27-3,21 (m, 5H), 3,08-2,9 (m, 1H), 2,26-0,86 (m, 23H), 0,87-0,72 (m, 9H), 0,70-0,47 (m, 3H)
52	503,7	polvo naranja	99	504,4	5,91-5,75 (m, 1H), 5,68-5,60 (m, 1H(C7)), 5,07-4,89 (m, 2H), 4,83-4,65 (m, 1H), 4,45-4,28 (m, 2H), 3,76 (s, 1H), 3,68-3,52 (m, 1H), 3,46-3,35 (m, 2H), 3,30-3,15 (m, 5H), 3,08-2,09 (m, 1H), 2,47-0,92 (m, 22H), 0,90-0,77 (m, 3H), 0,7-0,45 (m, 3H)
53	531,7	polvo blanco	99	532,4	7,76-7,70 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 5,59 (s, 1H(C7)), 4,81 (s, 1H), 4,43-4,22 (m, 2H), 3,78-3,53 (m, 2H), 3,52-3,32 (m, 2H), 3,28-3,08 (m, 5H), 3,05-2,85 (m, 1H), 2,25-1,15 (m, 18H), 0,83-0,76 (m, 3H), 0,70-0,15 (m, 3H)
54	475,6	polvo blanco	99	476,3	5,63 (s, 1H(C7)), 4,78-4,68 (m, 1H), 4,45-4,32 (m, 2H), 4,28-4,08 (m, 2H), 3,8-3,7 (m, 1H), 3,68-3,54 (m, 1H), 3,28-3,18 (m, 5H), 3,05-2,85 (m, 1H), 2,25-1,09 (m, 17H), 0,88-0,7 (m, 7H), 0,68-0,52 (m, 3H)
55	459,6	polvo blanco	99	460,3	5,63 (s, 1H(C7)), 4,78-4,52 (m, 1H), 4,48-4,32 (m, 2H), 3,76 (s, 1H), 3,68-3,54 (m, 1H), 3,05-2,85 (m, 1H), 2,48-1,08 (m, 21H), 1,02-0,92 (m, 3H), 0,90-0,69 (m, 7H), 0,68-0,52 (m, 3H)
56	532,7	polvo blanco	99	533,3	7,89 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 5,66 (s, 1H(C7)), 4,81 (s, 1H), 4,49-4,32 (m, 2H), 3,76 (s, 1H), 3,68-3,54 (m, 1H), 3,05-2,85 (m, 1H), 2,80-2,72 (m, 1H), 2,27-1,18 (m, 18H), 0,85 (s, 3H), 0,73-0,22 (m, 7H)
57	534,7	polvo blanco	99	535,3	5,62 (s, 1H(C7)), 4,78 (s, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,39-4,35 (m, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,68-3,4 (m, 5H), 3,28-3,13 (m, 5H), 3,10-2,82 (m, 7H), 2,4-1,1 (m, 18H), 0,88-0,75 (m, 3H), 0,65-0,51 (m, 3H)
58	508,7	polvo rosa	99	509,4	8,68-8,55 (m, 2H), 7,85-7,77 (m, 1H), 7,5-7,35 (m, 1H), 5,66 (s, 1H(C7)), 4,82 (s, 1H), 4,48-4,30 (m, 2H), 3,76 (s, 1H), 3,68-3,54 (m, 1H), 3,12-2,78 (m, 2H), 2,25-1,15 (m, 18H), 0,88-0,18 (m, 10H)
59	537,7	polvo blanco	92	538,8	7,42 (t, 2H), 6,98-6,85 (m, 2H), 5,69-5,62 (m, 1H(C7)), 4,85-4,79 (m, 1H), 4,49-4,35 (m, 2H), 3,78-3,73 (m, 4H), 3,67-3,51 (m, 1H), 3,10-2,87 (m, 2H), 2,27-1,20 (m, 18H), 0,87-0,83 (m, 3H), 0,74-0,18 (m, 7H)

60	545,7	polvo blanco	99	546,2	7,83 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,67-5,57 (m, 1H(C7)), 4,84 (s, 1H), 4,63-4,17 (m, 4H), 3,75 (s, 1H), 3,67-3,51 (m, 2H), 3,29-3,24 (m, 6H), 3,10-2,87 (m, 1H), 2,25-1,03 (m, 18H), 0,85-0,74 (m, 3H), 0,70-0,10 (m, 3H)
61	505,7	polvo blanco	99	506,2	6,85-6,65 (m, 1H), 6,20-6,00 (m, 1H), 5,70-5,62 (m, 2H), 4,87-4,70 (m, 1H), 4,48-4,36 (m, 2H), 3,75 (s, 1H), 3,65-3,42 (m, 2H), 3,29-3,24 (m, 6H), 3,10-2,87 (m, 2H), 2,27-0,98 (m, 19H), 0,86-0,78 (m, 3H), 0,70-0,46 (m, 3H)
62	519,7	polvo blanco	99	520,3	5,63 (s, 1H(C7)), 4,9-4,65 (m, 1H), 4,48-4,36 (m, 2H), 4,25-3,85 (m, 3H), 3,82-3,70 (m, 2H), 3,68-3,56 (m, 2H), 3,29-3,23 (m, 3H), 3,08-2,93 (m, 2H), 2,28-1,02 (m, 23H), 0,86-0,79 (m, 3H), 0,66-0,47 (m, 3H)
63	541,7	polvo blanco	97	542,2	7,84-7,75 (m, 1H), 6,94-6,86 (m, 1H), 6,62-6,57 (m, 1H), 5,64-5,53 (m, 1H(C7)), 4,84 (s, 1H), 4,48-4,36 (m, 2H), 4,34-3,80 (m, 2H), 3,78-3,50 (m, 5H), 3,08-2,93 (m, 2H), 2,24-1,05 (m, 21H), 0,85-0,74 (m, 3H), 0,73-0,16 (m, 3H)
64	561,7	polvo blanco	97	Sin peso	7,77-7,71 (m, 1H), 7,41-7,30 (m, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 5,70-5,56 (m, 1H(C7)), 4,84 (s, 1H), 4,62-4,17 (m, 4H), 3,74-3,51 (m, 3H), 3,32-3,26 (m, 6H), 3,08-2,93 (m, 2H), 2,24-1,15 (m, 17H), 0,85-0,70 (m, 3H), 0,68-0,17 (m, 3H)
65	519,7	polvo blanco	97	520,2	5,68-5,60 (m, 1H(C7)), 4,86-4,70 (m, 1H), 4,56-4,34 (m, 3H), 3,75 (s, 1H), 3,67-3,53 (m, 2H), 3,30-3,23 (m, 6H), 3,10-2,9 (m, 2H), 2,23-0,93 (m, 19H), 0,87-0,77 (m, 3H), 0,75-0,40 (m, 7H)
66	521,7	polvo blanco	94	522,3	5,63 (s, 1H(C7)), 4,86-4,70 (m, 1H), 4,55-4,34 (m, 3H), 3,76 (s, 1H), 3,68-3,53 (m, 1H), 3,35-3,20 (m, 6H), 3,10-2,87 (m, 2H), 2,29-0,9 (m, 26H), 0,88-0,72 (m, 3H), 0,69-0,41 (m, 3H)
67	521,6	polvo blanco	99	522,1	7,87 (s, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,67-6,61 (m, 1H), 5,63-5,54 (m, 1H(C7)), 4,88-4,84 (m, 1H), 4,45-4,32 (m, 3H), 4,01-3,35 (m, 3H), 3,10-2,85 (m, 1H), 2,25-1,05 (m, 19H), 0,80-0,76 (m, 3H), 0,70-0,17 (m, 3H)
68	495,6	polvo blanco	99	496,2	6,43-5,87 (m, 1H), 5,67-5,63 (m, 1H(C7)), 4,88-4,70 (m, 1H), 4,47-4,25 (m, 3H), 3,80-3,52 (m, 3H), 3,10-2,85 (m, 1H), 2,30-0,95 (m, 19H), 0,90-0,46 (m, 10H)

69	481,6	polvo blanco	99	482,1	6,95-6,68 (m, 1H), 6,38-5,90 (m, 2H), 5,78-5,61 (m, 2H), 4,88-4,70 (m, 1H), 4,47-4,34 (m, 2H), 4,15-3,85 (m, 1H), 3,83-3,74 (m, 2H), 3,68-3,5 (m, 1H), 3,10-2,85 (m, 1H), 2,30-0,98 (m, 18H), 0,81-0,77 (m, 3H), 0,65 (s, 1H), 0,50(s,2H)
70	427,5	polvo amarillo	99	428,1	6,13-5,59 (m, 1H), 5,61 (s, 1H(C7)), 4,63 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,68-3,53 (m, 1H), 3,10-2,85 (m, 1H), 2,30-2,15 (m, 2H), 2-1,1 (m, 16H), 0,97 (s, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,61 (s, 3H)
71	527,6	polvo amarillo	99	528,2	6,13-5,71 (m, 1H), 5,67 (s, 1H(C7)), 5,03-4,99 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,70-4,57 (m, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,12-3 (m, 1H), 2,92-2,70 (m, 2H), 2,30-2,24 (m, 1H), 2,10-1,18 (m, 24H), 1,08-0,96 (m, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,57 (s, 3H)
72	526,7	polvo amarillo	99	527,2	8,50-8,37 (m, 2H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,45-7,28 (m, 1H), 5,67-5,62 (m, 1H(C7)), 4,95-4 (m, 6H), 3,83-3,50 (m, 3H), 3,35-3,24 (m, 3H), 3,12-2,85 (m, 1H), 2,25-0,80 (m, 18H), 0,84 (s, 3H), 0,70 (m, 3H)
73	548,7	polvo amarillo	99	549,2	8,55-8,32 (m, 2H), 7,88-7,80 (m, 1H), 7,75-7,60 (m, 1H), 7,34-7,25 (m, 1H), 7,05-6,80 (m, 1H), 6,66-6,40 (m, 1H), 5,62 (s, 1H(C7)), 4,90-4,70 (m, 2H), 4,49-4,27 (m, 3H), 3,76 (s, 1H), 3,69-3,53 (m, 1H), 3,12-2,85 (m, 1H), 2,27-0,95 (m, 18H), 0,84-0,73 (m, 3H), 0,65-0,19 (m, 3H)
74	522,7	polvo amarillo	96	523,2	8,60-8,30 (m, 2H), 7,73-7,5 (m, 1H), 7,41-7,25 (m, 1H), 5,67-5,62 (m, 1H(C7)), 4,92-4,75 (m, 2H), 4,5-4,3 (m, 2H), 3,76 (s, 1H), 3,69-3,53 (m, 1H), 3,12-2,89 (m, 1H), 2,28-0,96 (m, 20H), 0,97-0,40 (m, 10H)
75	491,7	polvo blanco	99	492,2	5,68-5,60 (m, 1H(C7)), 4,84 (s, 1H), 4,82-4,65 (m, 1H), 4,46-4,32 (m, 2H), 3,76 (s, 1H), 3,68-3,52 (m, 2H), 3,48-3,38 (m, 1H), 3,23-3,19 (m, 5H), 3,20-2,71 (m, 3H), 2,29-0,90 (m, 22H), 0,80-0,77 (m, 3H), 0,71-0,45 (m, 3H)
¹ Pureza LCMS, UV a 254 nm					

Ejemplo 6: Esquema F

Preparación del compuesto n° 76: (2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-17-[1-(2-metoxietil(metil)amino)etil]-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona



- 5 155 mg (0,368 mmol) del compuesto n° 42 [(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-17-[1-(2-metoxietilamino)etil]-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona], preparado según la técnica descrita en la etapa 1 del Ejemplo 5, se disuelven en 2,5 mL de DMF y se añaden 61,8 mg (0,735 mmol) de bicarbonato de sosa al medio de reacción así como 0,034 mL (0,552 mmol) de yodometano. La suspensión obtenida se agita a 20°C durante 20 h. A continuación, se vierte la disolución sobre 15 mL de agua y se extrae tres veces con 15 mL de butanol. La fase butanólica se evapora para dar 220 mg de polvo purificado mediante cromatografía ultrarrápida sobre cartucho de gel de sílice (diclorometano/MeOH, 95/5) para dar 40 mg de polvo blanco (rendimiento: 25%) del compuesto n° 76: (2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-17-[1-(2-metoxietil(metil)amino)etil]-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona en forma de polvo blanco.

Compuesto n° 76:

LC-MS: m/z = 436,3 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 99%.

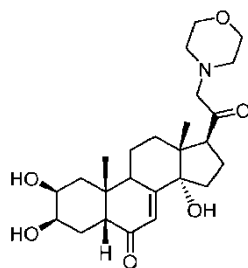
- 15 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,61 (s, 1H(C7)), 4,64 (s, 1H), 4,47-4,34 (m, 2H), 3,75 (s, 1H), 3,67-3,50 (m, 1H), 3,25-3,16 (m, 5H), 3,05-2,85 (m, 1H), 2,27-1,15 (m, 20H), 0,90-0,70 (m, 6H), 0,59 (s, 3H).

Los compuestos n° 77 a 80 se han preparado según el mismo esquema.

N°	PM g/mol	Apariencia	Pureza ¹ (%)	EM m/z MH ⁺	RMN de ¹ H(300 MHz, DMSO-d ₆) δ
77	461,6	polvo blanco	86	462,3	5,68-5,58 (m, 1H(C7)), 4,50-4,30 (m, 2H), 3,85-3,50 (m, 4H), 3,10-2,90 (m, 2H), 2,25-1,10 (m, 25H), 0,90-0,75 (m, 6H), 0,65-0,45 (m, 3H)
78	417,6	polvo blanco	99	418,3	5,63-5,58 (m, 1H(C7)), 4,65 (s, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,38-4,33 (m, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,67-3,53 (m, 1H), 3,04-2,90 (m, 1H), 2,96-2,67 (m, 1H), 2,23-1,12 (m, 18H), 0,89 (d, 3H), 0,82 (s, 3H), 0,57-0,15 (m, 7H)
79	465,6	polvo beige	94	466,2	5,67-5,57 (m, 1H(C7)), 4,70-4,64 (m, 1H), 4,48-4,33 (m, 3H), 3,76 (s, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,27-3,22 (m, 6H), 3,05-2,85 (m, 1H), 2,26-1,10 (m, 20H), 0,87-0,73 (m, 6H), 0,64-0,47 (m, 3H)
80	441,6	polvo amarillo	99	442,1	6,25-5,75 (m, 1H), 5,65-5,61 (m, 1H(C7)), 4,71-4,66 (m, 1H), 4,48-4,40 (m, 1H), 4,39-4,35 (m, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,05-2,85 (m, 1H), 2,76-2,70 (m, 1H), 2,28-1,15 (m, 19H), 0,90-0,80 (m, 6H), 0,62-0,46 (m, 3H)

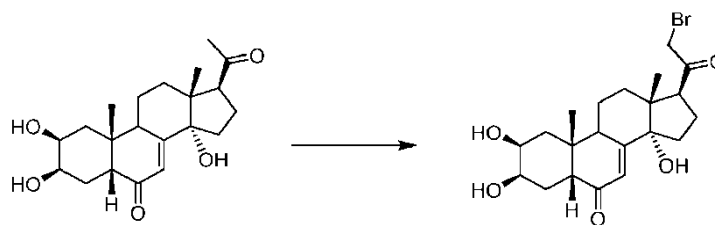
¹Pureza LCMS, UV a 254 nm

Preparación del compuesto n° 81: (2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-17-(2-morfolinoacetil)-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona



n° 81

5 **Etapa 1: Preparación del compuesto n° 102: (2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-17-(2-bromoacetil)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona**



Postestrona

n° 102

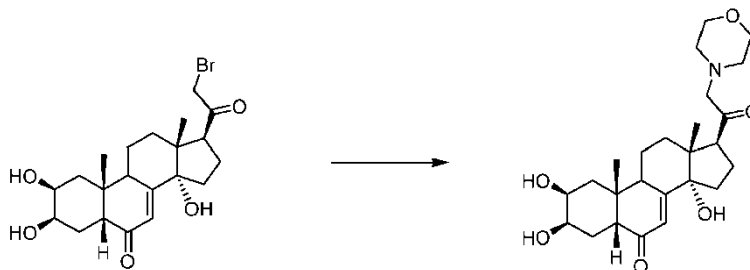
10 Se disuelve 1 g (2,76 mmol) de postestrona (obtenida por ruptura oxidativa de la cadena de la 20-hidroxiecdisona según el mismo modo de operación que el descrito en la etapa 2 del Esquema B) en 20 mL de metanol. La disolución se enfría a 0°C y se añaden gota a gota 0,284 mL (5,52 mmol) de bromo y se agita el medio de reacción durante 1 h a esta temperatura, y luego se deja a temperatura ambiente 16 h. Se vierte el medio de reacción sobre 50 mL de una disolución saturada de bicarbonato de sosa y se extrae tres veces con 100 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con 50 mL de disolución saturada de bicarbonato de sosa, y luego con agua salada, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora el disolvente para dar 833 mg de polvo que, recogido en 30 mL de diclorometano, da después de filtración y desecación 412 mg (rendimiento: 31%) del compuesto n° 102: 2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-17-(2-bromoacetil)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona en forma de polvo amarillo.

Compuesto n° 102:

LC-MS: m/z = 443,1 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 91%.

20 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,69-5,63 (m, 1H(C7)), 5,08 (s, 1H), 4,42-4,35 (m, 3H), 4,33-4,22 (m, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,66-3,58 (m, 1H), 3,39 (t, 1H), 3,10-2,95 (m, 1H), 2,25-1,20 (m, 13H), 0,83 (s, 3H), 0,51 (s, 3H).

Etapa 2: Preparación del compuesto n° 81: (2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-17-(2-morfolinoacetil)-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona



n° 102

n° 81

25 Se disuelven 50 mg (0,103 mmol) del compuesto n° 102 [(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-17-(2-bromoacetil)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona] en 1 mL de DMF y se añaden 42,7 mg de carbonato de potasio así como 10,78 μL (0,124 mmol) de morfolina. Después de 18 h de agitación

a 20°C, se vierte el medio de reacción sobre 10 mL de agua y se extrae esta fase acuosa dos veces con 15 mL de butanol. Se evapora la fase orgánica para dar 71 mg de polvo purificado por cromatografía ultrarrápida sobre cartucho de gel de sílice (diclorometano/MeOH, 90/10) para dar 28 mg (rendimiento: 60%) del compuesto n° 81: (2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-17-(2-morfolinoacetil)-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona en forma de polvo blanco.

5

Compuesto n° 81:

LC-MS: m/z = 448,4 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 99%.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,65 (s, 1H(C7)), 5,02 (s, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,40-4,37 (m, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,68-3,53 (m, 5H), 3,34-3,24 (m, 4H), 3,08-2,95 (m, 1H), 2,45-1,17 (m, 16H), 0,82 (s, 3H), 0,48 (s, 3H).

10

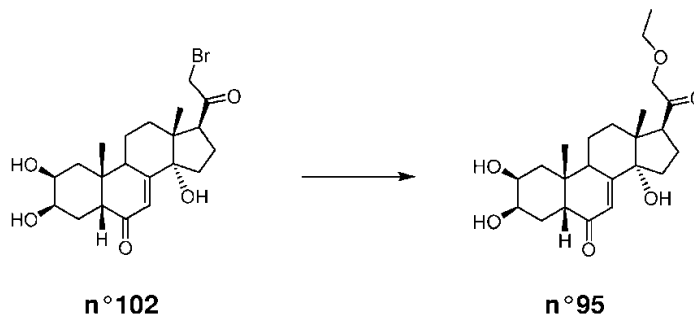
Los compuestos n° 82 a 94 se han preparado según el mismo esquema.

N°	PM g/mol	Apariencia	Pureza ¹ (%)	EM m/z MH ⁺	RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ
82	474,6	polvo naranja	99	475,3	5,65 (s, 1H(C7)), 5,03 (s, 1H), 4,49-4,38 (m, 2H), 3,77 (s, 1H), 3,68-3,53 (m, 1H), 3,3-3,1 (m, 4H), 3,08-2,95 (m, 1H), 2,9-2,45 (m, 6H), 2,28-0,92 (m, 19H), 0,82 (s, 3H), 0,48 (s, 3H)
83	475,6	polvo blanco	99	476,6	5,65 (s, 1H(C7)), 5,01 (s, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,41-4,38 (m, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,7-3,48 (m, 3H), 3,35-3,23 (m, 2H), 3,08-2,95 (m, 1H), 2,72-2,55 (m, 2H), 2,28-2 (m, 3H), 1,9-1,38 (m, 12H), 1,35-1,18 (m, 1H), 1,05-0,85 (m, 6H), 0,82 (s, 3H), 0,48 (s, 3H)
84	462,6	polvo amarillo	99	463,3	5,66 (s, 1H(C7)), 5,08 (s, 1H), 4,55-4,25 (m, 2H), 3,77 (s, 1H), 3,70-3,45 (m, 4H), 3,25-2,90 (m, 5H), 2,80-2,60 (m, 6H), 2,33-1,15 (m, 16H), 0,83 (s, 3H), 0,50 (s, 3H)
85	479,6	aceite amarillo	99	480,3	5,65 (s, 1H(C7)), 5,01 (s, 1H), 4,48-4,37 (m, 3H), 3,77 (s, 1H), 3,70-3,52 (m, 1H), 3,25 (s, 6H), 3,25-2,90 (m, 1H), 2,57-2,47 (m, 2H), 2,3-1,19 (m, 19H), 0,82 (s, 3H), 0,48 (s, 3H)
86	447,6	aceite naranja	99	448,2	5,67 (s, 1H(C7)), 5,44-5,39 (m, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,5-4,15 (m, 5H), 3,77 (s, 1H), 3,68-3,55 (m, 1H), 3,27-3,15 (m, 4H), 3,25-2,90 (m, 1H), 2,25-1,17 (m, 16H), 0,83 (s, 3H), 0,54 (s, 3H)
87	435,6	aceite incoloro	99	436,2	5,65 (s, 1H(C7)), 5,02 (s, 1H), 4,49-4,38 (m, 3H), 3,77 (s, 1H), 3,68-3,55 (m, 1H), 3,52-3,36 (m, 2H), 3,30-3,18 (m, 2H), 3,25-2,95 (m, 1H), 2,30-1,17 (m, 19H), 0,82 (s, 3H), 0,48 (s, 3H)
88	461,6	polvo blanco	99	462,2	5,65 (s, 1H(C7)), 5,02 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,42-4,39 (m, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,68-3,55 (m, 1H), 3,48-3,33 (m, 1H), 3,31-3,17 (m, 2H), 3,08-2,95 (m, 1H), 2,70-2,56 (m, 2H), 2,3-1,18 (m, 20H), 0,82 (s, 3H), 0,47 (s, 3H)

89	489,7	aceite incoloro	99	490,3	5,65 (s, 1H(C7)), 5,01 (s, 1H), 4,48-4,30 (m, 3H), 3,77 (s, 1H), 3,68-3,55 (m, 1H), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,28-3,11 (m, 2H), 3,08-2,95 (m, 1H), 2,85-2,58 (m, 2H), 2,28-1,03 (m, 23H), 0,82 (s, 3H), 0,47 (s, 3H)
90	459,6	aceite incoloro	99	460,3	5,64 (s, 1H(C7)), 5,01 (s, 1H), 4,49-4,38 (m, 2H), 3,77 (s, 1H), 3,68-3,55 (m, 1H), 3,25-3,20 (m, 1H), 3,10-2,85 (m, 2H), 2,77-2,61 (m, 2H), 2,25-1,03 (m, 21H), 0,88 (d, 3H), 0,82 (s, 3H), 0,47 (s, 3H)
91	476,7	polvo amarillo	99	477,3	5,66 (s, 1H(C7)), 5,10 (s, 1H), 4,55-4,40 (m, 2H), 3,77 (s, 1H), 3,68-3,55 (m, 1H), 3,22 (t, 2H), 3,15-2,93 (m, 3H), 2,75 (s, 6H), 2,35-1,20 (m, 21H), 0,83 (s, 3H), 0,51 (s, 3H)
92	480,6	polvo blanco	99	481,1	5,65 (s, 1H(C7)), 5,06 (s, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,41-4,38 (m, 1H), 4,08 (q, 2H), 3,77 (s, 1H), 3,68-3,51 (m, 3H), 3,32 (s, 2H), 3,08-2,90 (m, 1H), 2,28-1,25 (m, 14H), 1,19 (t, 3H), 0,82 (s, 3H), 0,49 (s, 3H)
93	422,6	polvo blanco	99	423,1	5,65 (s, 1H(C7)), 5,06 (s, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,41-4,38 (m, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,68-3,51 (m, 1H), 3,50-3,36 (m, 2H), 3,08-2,90 (m, 1H), 2,48-2,40 (m, 2H), 2,28-1,20 (m, 14H), 1,14 (t, 3H), 0,82 (s, 3H), 0,51 (s, 3H)
94	438,6	polvo blanco	99	439,2	5,65 (s, 1H(C7)), 5,05 (s, 1H), 4,81 (t, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,41-4,38 (m, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,68-3,55 (m, 1H), 3,52-3,40 (m, 4H), 3,08-2,90 (m, 1H), 2,58-2,50 (m, 2H), 2,23-1,20 (m, 14H), 0,82 (s, 3H), 0,50 (s, 3H)
¹ Pureza LCMS, UV a 254 nm					

Ejemplo 8: Esquema H

Preparación del compuesto n° 95: (2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-17-(2-etoxiacetil)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona



5

10

100 mg (0,227 mmol) del compuesto n° 102 [2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-17-(2-bromoacetil)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona], preparado en la etapa 1 del Ejemplo 7, se disuelven en 2 mL de etanol y se añaden gota a gota 0,102 mL (0,272 mmol) de una disolución de etóxido de sodio al 21% en etanol diluidos en 1 mL de etanol y la disolución obtenida se lleva a reflujo durante 30 min. El medio de reacción enfriado a 20°C se vierte sobre 25 mL de agua y se extrae con dos veces 20 mL de butanol. La fase orgánica se evapora para dar 30 mg de un aceite purificado por cromatografía ultrarrápida sobre cartucho de gel de sílice (diclorometano/MeOH, 95/5) para dar 13,5 mg (rendimiento: 14%) del compuesto n° 95:

(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-17-(2-etoxiacetil)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona en forma de aceite amarillo.

Compuesto n° 95:

LC-MS: m/z = 407,2 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 93%.

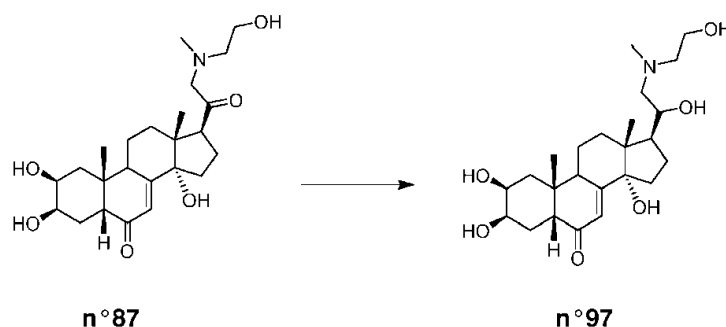
- 5 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,65-5,59 (m, 1H(C7)), 4,96 (s, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,41-4,36 (m, 1H), 4,03 (q, 2H), 3,77 (s, 1H), 3,68-3,55 (m, 1H), 3,08-2,90 (m, 1H), 2,75-2,62 (m, 1H), 2,3-2,15 (m, 2H), 1,92-1,42 (m, 13H), 1,18 (t, 3H), 0,83 (s, 3H), 0,58-0,49 (m, 3H).

El compuesto n° 96 se ha preparado según el mismo esquema.

N°	PM g/mol	Apariencia	Pureza ¹ (%)	EM m/z MH ⁺	RMN de ¹ H(300 MHz, DMSO-d ₆) δ
96	448,6	Polvo blanco	99	449,1	5,61 (s, 1H(C7)), 5,23-5,15 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,48-4,42 (m, 1H), 4,39-4,35 (m, 1H), 3,82-3,55 (m, 6H), 3,08-2,90 (m, 1H), 2,72-2,55 (m, 1H), 2,32-1,17 (m, 17H), 0,83 (s, 3H), 0,58 (s, 3H)
¹ Pureza LCMS, UV a 254 nm					

10 **Ejemplo 9: Esquema I**

Preparación del compuesto n° 97: (2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-17-[1-hidroxi-2-(2-hidroxietil(metil)amino)etil]-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona



- 15 157 mg (0,360 mmol) del compuesto n° 87 [(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-17-[2-(2-hidroxietil(metil)amino)acetil]-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona] obtenidos según el método de la etapa 2 del Ejemplo 7 se disuelven en 7,5 mL de etanol y se añaden en porciones 21,14 mg (0,559 mmol) de borohidruro de sodio. Después de 16 h de agitación a 20°C, se vierte el medio de reacción sobre 20 mL de agua y se extrae tres veces con 15 mL de butanol. La fase orgánica se evapora para dar un polvo purificado por cromatografía ultrarrápida sobre cartucho de gel de sílice (diclorometano/MeOH/NH₄OH, 85/14/1) para dar 96 mg (rendimiento: 60%) del compuesto n° 97: (2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-17-[1-hidroxi-2-(2-hidroxietil(metil)amino)etil]-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona en forma de polvo blanco.

Compuesto n° 97:

LC-MS: m/z = 438,2 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 99%.

- 25 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,6 (s, 1H(C7)), 5,32-5,2 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,42-4,38 (m, 1H), 3,92-3,57 (m, 4H), 3,3-2,95 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,31-1,18 (m, 16H), 0,85 (s, 3H), 0,69 (s, 3H).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ 203,2, 164,9, 121,0, 82,8, 66,9, 59,0, 55,6, 50,6, 46,9, 40,7, 37, 34, 31,9, 31,1, 30,3, 24,5, 23,2, 20,4, 16,3.

Los compuestos n° 98 a 100 se han preparado según el mismo esquema.

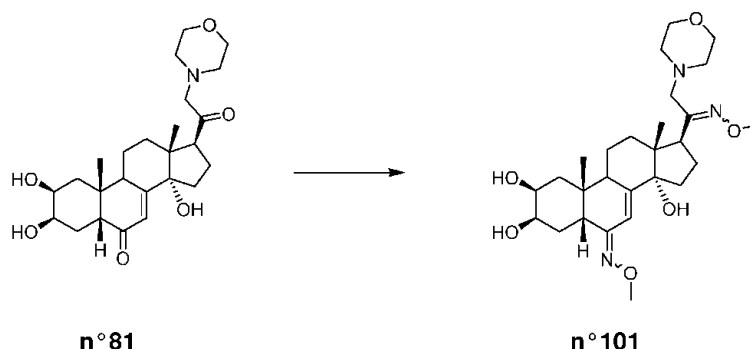
N°	PM g/mol	Apariencia	Pureza ¹ (%)	EM m/z MH ⁺	RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ
98	440,6	polvo blanco	99	441,1	5,6 (s, 1H(C7)), 4,76 (t, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,36-4,33 (m, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,82-3,55 (m, 1H), 3,53-3,45 (m, 3H), 3,08-2,90 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 3H), 2,45-1,10 (m, 15H), 0,84 (s, 3H), 0,63 (s, 3H)
99	491,66	polvo blanco	99	492,2	5,61 (s, 1H(C7)), 4,70-4,62 (m, 1H), 4,48-4,28 (m, 3H), 3,76 (s, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,53-3,31 (m, 3H), 3,03-2,84 (m, 2H), 2,78-2,65 (m, 1H), 2,25-1,04 (m, 26H), 0,84 (s, 3H), 0,70-0,55 (m, 3H)
100	449,58	aceite naranja	98	450,2	(in DMSO+D2O) δ 5,65-5,58 (m, 1H(C7)), 4,23-4,13 (m, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,04-2,93 (m, 1H), 2,87-2,65 (m, 2H), 2,25-1,10 (m, 22H), 0,83 (s, 3H), 0,63 (m, 3H)

¹Pureza LCMS, UV a 254 nm

Ejemplo 10: Esquema J

Preparación del compuesto n° 101: (2S,3R,5R,6E,10R,13R,14S,17S)-6-metoxiimino-17-(N-metoxi-C-(morfolinometil)carbonimidoil)-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-2,3,14-triol

5



10

15

Se disuelven 30 µL (0,301 mmol) de hidrocloreto de metoxilamina en 0,6 mL de piridina y se añaden en porciones 136 mg (0,301 mmol) del compuesto n° 81 [(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-17-(2-morfolinoacetil)-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona] preparados en la etapa 2 del Ejemplo 7. Después de 36 h de agitación a 20°C, se recoge el medio de reacción en 10 mL de diclorometano y se lava esta disolución dos veces con agua salada, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora para dar un polvo purificado por cromatografía ultrarrápida sobre cartucho de gel de sílice (diclorometano/MeOH, 90/10) para dar 81 mg (rendimiento: 53%) del compuesto n° 101: (2S,3R,5R,6E,10R,13R,14S,17S)-6-metoxiimino-17-(N-metoxi-C-(morfolinometil)carbonimidoil)-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-2,3,14-triol en forma de polvo amarillo.

Compuesto n° 101:

LC-MS: m/z = 506,2 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 99%.

20

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ Mezcla de confórmers (Z) y (E) en C6: 6,28 (s,0,45H (C7-confórmero E), 5,72 (s,0,55H (C7-confórmero Z), 4,62 (s,0,45H-confórmero E), 4,53 (s,0,55H-confórmero Z), 4,47-4,35 (m,1H), 4,33-4,21(m,1H), 3,77-3,70 (m,7H), 3,60-3,48 (m,5H), 3,16-3,06 (m,1H), 2,90-2,70 (m,2H), 2,45-1,20 (m,18H), 0,72 (s,3H), 0,64-0,57 (m,3H).

Cascada de cribado y caracterización de los efectos biológicos de los derivados de la 20-hidroxiectidisona

El desarrollo del ensayo de cribado se ha iniciado a partir de los trabajos de la bibliografía y se ha basado en las características de la patología de la sarcopenia. A nivel fisiopatológico, esta enfermedad se caracteriza por una disminución de la síntesis proteica y un aumento de la proteólisis. El desarrollo de futuros medicamentos se debe cribar por lo tanto sobre factores moleculares ligados a estos dos fenómenos.

A nivel celular, sobre cultivos de células musculares procedentes de la línea murina C2C12, Gorelick-Feldman et al. (2008) han mostrado que un tratamiento con fitoecdisonas aumenta la síntesis proteica en +20% de media. Los primeros estudios de implementación se han apoyado en las condiciones de cultivo y de tratamiento descritas por Gorelick-Feldman en presencia de productos de referencia (IGF-1 y 20-hidroxiectidisona o 20E). Se han realizado medidas de la incorporación de leucina tritiada en estas células para evaluar la síntesis *de novo* de proteínas. Estos primeros resultados han permitido determinar que la secuencia óptima para observar los efectos de las fitoecdisonas sobre la síntesis proteica era diferenciar las células durante 5 días, y luego poner leucina tritiada durante 2 h 30 min en presencia de IGF-1 o de 20E.

El análisis bibliográfico ha mostrado que moléculas tales como el IGF-1 no incrementaban la síntesis proteica más que un 20%, a la vez que activaban dianas de esta vía de señalización de forma más sostenida y que podían alcanzar estimulaciones del orden de 200% [Kazi et al., 2010]. Estas dianas comprenden las fosforilaciones activadoras de proteínas tales como la Akt o la S6 quinasa. Por otra parte, en el mismo sistema celular C2C12, Zubeldia et al. (2012) han analizado los fenómenos de apoptosis y de proteólisis. En su estudio, han señalado principalmente que extractos de plantas que contienen fitoecdisonas como la turquesterona o la 20E eran capaces, después de 24 h de tratamiento de células C2C12 diferenciadas, de inhibir la expresión de los genes de la miostatina y de la caspasa 3 en un factor de 4 y de 2, respectivamente [Zubeldia et al., 2012].

Después de varios experimentos en los que las células C2C12 diferenciadas en miotubos han sido incubadas en presencia de IGF-1 o de 20E durante 2 h 30 min ó 6 h, se han desarrollado dos ensayos de cribado. Así, la fosforilación de la proteína S6 quinasa y la expresión del gen de la miostatina se han estudiado para determinar su modulación por una hormona de crecimiento o una ecdisona y caracterizar estas modulaciones desde un punto de vista estadístico.

PROTOCOLOS

Inhibición de la expresión de la miostatina en células C2C12:

Las células mioblásticas C2C12 (ATCC CRL-1772) se siembran en placas de 24 pozos con una densidad de 30.000 células por pozo y se cultivan en un medio DMEM que contiene glucosa a razón de 4,5 g/L y suplementado con suero de ternera fetal (10%) y con antibióticos (penicilina y estreptomycin). Cuarenta y ocho horas más tarde se induce la diferenciación de los mioblastos por privación parcial de suero (2% en lugar de 10%) durante 5 días. Las células se colocan a continuación en un medio empobrecido en glucosa (DMEM que contiene 1 g/L de glucosa) y desprovisto de suero, en presencia de las moléculas que se van a ensayar o de las referencias (IGF-1 100 ng/mL ó 20E 10 µM) durante 6 h. Al final del experimento, los ARN mensajeros (ARNm) se extraen utilizando la metodología clásica a base de fenol y cloroformo. Brevemente, las células son lisadas con una disolución de trizol (Sigma T9424) que contiene un ácido fuerte y fenol. Los ARNm se separan de las proteínas por adición de cloroformo y luego centrifugación. A continuación, se precipitan en isopropanol para ser suspendidas a continuación con una concentración de 1 µg/µL en agua ultrapura desprovista de ARNasas y ADNasas. A continuación, 1 µg de ARNm se convierte por retrotranscripción en ADN complementario mediante la enzima AMV en presencia de un cebador y una mezcla de nucleótidos según el protocolo dado por el suministrador (Applied Biosystems 4368814). La expresión génica se estudia mediante reacción en cadena iniciada por una enzima polimerasa y generalmente denominada PCR en condiciones cuantitativas, de donde el nombre preciso de qPCR. Las qPCR se realizan sobre un 7900HT *Fast real-Time PCR detection system* (Applied Biosystems). Las condiciones de programación son estándar y consisten en 1 ciclo a 95°C durante 15 min, seguido de 40 ciclos a 95°C durante 15 s y a 60°C durante 1 minuto y se termina con una etapa de curva de fusión entre 60°C y 95°C. Las muestras analizadas contienen todas 100 ng de ADNc, un tampón de qPCR que incluye la enzima, la mezcla de oligonucleótidos y el agente intercalante (el sybergreen o SYBRgreen), y el par de cebadores específicos del gen estudiado, estratégicamente elegido entre dos secuencias exónicas y a la concentración final de 200 nM. Se fijan sondas fluorescentes sobre el ADN de doble cadena y que no emiten fluorescencia más que cuando se fijan al ADN. El programa de la máquina establece un umbral de fluorescencia. Cuando la cantidad de ADN permite a la sonda fluorescente superar el umbral, se obtiene un número de ciclo PCR denominado "Ct" por "Cycle Threshold" o ciclo umbral. Este valor es el que está en la base de los cálculos para cuantificar el ADN de forma relativa. Se establece una relación R entre la cantidad de ADN de partida de una muestra y la de un testigo, que no se ha sometido a tratamiento (es decir $R=2^{-(Ct_{muestra} - Ct_{testigo})}$) y se relaciona esta medida con la de un gen endógeno conocido por no estar modulado por el tratamiento (es decir $R = 2^{-\Delta\Delta Ct}$).

Los cebadores utilizados se recogen en la siguiente tabla:

Tabla 3: Cebadores utilizados para evaluar las modificaciones de expresión génica

Gen	Secuencia 5' → 3'	Nº de bases	Tm	Nº de acceso
Miostatina d	GAGTCTGACTTTCTAATGCAAG	21	62	ratón: NM_010834
Miostatina ind	TGTTGTAGGAGTCTTGACGG	20	60	rata: AF019624
Atrogina d	AGAGTCGGCAAGTCTGTGCT	20	62	ratón: AF441120
Atrogina ind	GTGAGGCCTTTGAAGGCAG	19	60	humano: NM_058229
Beta-actina d	CTCTAGACTTCGAGCAGGAG	20	62	ratón: X03672
Beta-actina ind	GGTACCACCAGACAGCACT	19	60	

Fosforilación de la S6 quinasa:

Se siembran las células mioblásticas C2C12 (ATCC CRL-1772) en placas de 6 pozos con densidad de 170.000 células por pozo y se cultivan en un medio DMEM que contiene glucosa a razón de 4,5 g/L y suplementada con suero de ternera fetal (10%) y con antibióticos (penicilina y estreptomycin). Cuarenta y ocho horas más tarde, se induce la diferenciación de los mioblastos por privación parcial de suero (2% en lugar de 10%) durante 5 días. Las células se colocan a continuación en un medio empobrecido en glucosa (DMEM que contiene 1 g/L de glucosa) y desprovisto de suero en presencia de las moléculas que se van a ensayar o de las referencias (IGF-1 100 ng/mL ó 20E 10 µM) durante 2 h. Al final del experimento, las células son lisadas con un tampón de lisis comercial (Invitrogen FNN0011) completado con una mezcla comercial de anti-proteasas (Roche 05056489001). Después de centrifugación, la fracción citoplásmica que contiene las proteínas solubles se guarda y se determina la concentración de proteínas utilizando un kit comercial (Biorad 500-0114) cuyo principio está compuesto de la dosificación por la metodología de Lowry. La dosificación de la fosforilación de S6 quinasa se realiza utilizando un kit ELISA (*Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*) comercial (Cell signaling 7063). Brevemente, se depositan 50 µg de lisado proteico en los pozos de una microplaca de 96 pozos y se incuban toda la noche a 4°C con la disolución de antígeno específico del anticuerpo pS6 quinasa treonina 389. La fijación del antígeno sobre el fondo de los pozos se hace electrostáticamente. A continuación, la disolución de anticuerpos que se va a dosificar (pS6K T389) se incuba a 37°C en los pozos durante 2 horas. Los anticuerpos se fijan específicamente sobre el antígeno. A continuación, se lavan los pozos para eliminar con tampón de lavado los anticuerpos primarios específicos del antígeno que se va a dosificar que están en exceso. La tercera etapa consiste en fijar el anticuerpo de detección. La disolución de anticuerpos de detección se incuba a 37°C en los pozos durante 1 hora. Los pozos se lavan a continuación para eliminar los anticuerpos de detección en exceso. Nótese que los anticuerpos de detección están acoplados a una enzima que, en presencia de sustrato, le transforma en producto de reacción detectable y medible gracias a la aparición de una coloración. La última etapa consiste en revelar los anticuerpos fijados. Una disolución reveladora que contiene el sustrato para la enzima, en este caso el TMB (3,3',5,5'-tetrametilbencidina), se incuba a 37°C y en la oscuridad durante 30 minutos. La aparición de una coloración azul en el sustrato indica la presencia del anticuerpo que se va a dosificar. Para evitar cualquier fenómeno de saturación, se añade una disolución de parada (que, en general, contiene sosa) y provoca un cambio de coloración, que de azul se vuelve amarilla. La intensidad de ésta es proporcional a la cantidad de enzima presente y por lo tanto a la concentración de anticuerpos buscada. La intensidad de la señal se mide por espectrometría a la longitud de onda de 450 nm.

Evaluación del efecto de las moléculas en un modelo de ratón sometido a régimen hiperlipídico

La 20E y el compuesto 51 como compuestos comparativos y el compuesto según la invención (Nº 93) han sido administrados por vía oral, con una dosis de 5 mg/kg de peso corporal, a ratones C57BL/6J de 12 semanas sometidos a un régimen hiperlipídico durante 6 semanas. Se ha evaluado el efecto de los compuestos sobre el peso y la cantidad de proteínas del músculo *Soleus* así como los transcritos de genes implicados en la miogénesis.

La miogénesis, proceso de formación de los tejidos musculares, está controlada por diversos factores de transcripción miogénicos que actúan como efectores terminales de la cascada de señalización y producen transcritos implicados en las diferentes etapas de desarrollo. Las funciones de los factores de transcripción han sido bien descritos en diferentes revisiones (Sabourin y Rudnicki 2000) y (Le Grand y Rudnicki 2007). La proteína Pax7 (*Paired-box protein 7*) mantiene una población de células satélites en estado quiescente y, con Myf5 (*Myogenic factor 5*), desempeña un papel en la expansión de mioblastos activados. La proteína MyoD (*Myoblast Determination protein*) parece determinar el potencial de diferenciación de mioblastos activados, y coopera con la miogenina y la proteína MEF2 (*Myocyte Enhancer Factor 2*) para controlar y provocar la diferenciación. Finalmente, se requiere la MRF4, (*Muscle-specific Regulatory Factor 4*) para la hipertrofia, aunque probablemente desempeña otras funciones. Obviamente, estos factores de transcripción

no actúan solos, sino que existen en el marco de cascadas de señalización complejas que controlan cada etapa de la miogénesis (Knight and Kothary, 2011).

La determinación de la cantidad de proteínas se hace lisando en primer lugar los músculos extraídos en una disolución de NaOH 0,1N con la tecnología FastPrep, La cuantificación de las proteínas se hace por dosificación colorimétrica derivada del método de Lowry.

- 5
- 10
- 15
- Para realizar el análisis de la expresión de los genes, se han homogeneizado los tejidos musculares en una disolución de Trizol (500 μ L), y los ARN se extraen y se purifican utilizando el método con fenol/cloroformo. Se ha utilizado una cantidad de 1 μ g de ARN como matriz para la síntesis de la primera cadena de ADNc utilizando oligo (dT) como cebadores y la enzima AMV transcriptasa inversa tal como la describe el fabricante (Applied Biosystems 4368814). A continuación, se efectúan las Q-PCR utilizando un dispositivo 7900HT provisto de un sistema rápido de detección en tiempo real mediante PCR (Applied Biosystems) y el programa qPCR estándar (1 ciclo de 95°C 15 min, 40 ciclos 95°C 15 s y 60°C 1 min, una curva de fusión a 60-95°C para las sondas de Sybergreen). Los experimentos se realizan en una mezcla maestra Sybergreen SYBR (Applied Biosystems) que contiene las muestras de ADNc 100 ng y un conjunto de cebadores que se fijan al nivel de 2 exones diferentes y a una concentración final de 200 nM.
- Las diferencias relativas de la expresión de los genes entre tratamientos se expresan en aumento o disminución de los números de los tiempos de ciclo [Ct] comparado con el grupo de control. Habiendo normalizado el valor [Ct] de cada gen con el gen de la beta-actina.

Estudio de farmacocinética por vía oral de las moléculas en ratas

- 20
- 25
- Se ha evaluado la farmacocinética de los compuestos por vía oral utilizando ratas Wistar macho (Charles River). La 20E como compuesto comparativo ha sido administrada en una dosis de 50 mg/kg de peso corporal. Los nuevos compuestos según la invención se han administrado en una dosis de 10 mg/kg de peso corporal en forma de una mezcla de 4 a 6 productos. Después de la administración, se toma sangre de la cola a $t = 0,25$ h; 0,5 h; 1 h; 3 h; 6 h y 8 h. Las muestras de sangre se han centrifugado y se han extraído los plasmas. La dosificación de las muestras de plasma ha permitido la determinación de los parámetros farmacocinéticos, es decir el C_{max} , que corresponde a la concentración máxima observada después de la administración de la molécula, el T_{max} que es el tiempo requerido para alcanzar la concentración máxima después de la administración de la molécula y el AUC: el área bajo la curva compuesta por las diferentes concentraciones en los diferentes tiempos de muestreo.

RESULTADOS

• Efectos sobre la expresión de la miostatina

- 30
- Tabla 4: Efectos sobre la expresión de la miostatina. Los resultados se expresan en porcentaje de expresión génica de la miostatina en las células en contacto con los compuestos con respecto a la expresión en las células de control. A representa un porcentaje inferior a 70%, B representa un porcentaje entre 71% y 85%. Los compuestos se ensayan a la concentración de 10 μ M.

Número	Expresión génica de la miostatina	Número	Expresión génica de la miostatina	Número	Expresión génica de la miostatina
4	A	41	A	71	A
5	A	43	A	73	B
7	A	46	A	75	A
19	B	47	A	76	A
21	A	48	B	79	A
23	B	51	A	81	A
25	A	52	A	83	B
27	A	53	A	85	B
28	A	54	A	86	A

29	A	56	B	88	B
30	B	57	B	89	A
31	A	60	B	91	B
32	A	62	A	92	A
33	A	63	A	93	A
35	B	64	A	94	A
36	B	65	A	99	A
37	B	67	A	101	A
38	A	68	A		

Los 38 compuestos siguientes: 4, 5, 7, 21, 25, 27 a 29, 31 a 33, 38, 41, 43, 46, 47, 51 a 54, 62 a 65, 67, 68, 71, 75, 76, 79, 81, 86, 89, 92 a 94, 99 y 101 inhiben de forma muy significativa la expresión de la miostatina en las células musculares.

- 5 Los 15 compuestos siguientes: 19, 23, 30, 35 a 37, 48, 56, 57, 60, 73, 83, 85, 88 y 91 inhiben de forma significativa la expresión de la miostatina en las células musculares.

• **Efectos sobre la síntesis proteica vía la fosforilación de la S6K1.**

Tabla 5: Efectos sobre la síntesis proteica. Los resultados se expresan en porcentaje de aumento de la fosforilación de la S6K en las células musculares, A representa valores superiores a 130%, B valores comprendidos entre 110 y 129%. Los compuestos se ensayan a la concentración de 10 µM.

10

Número	Síntesis proteica	Número	Síntesis proteica
28	A	67	A
32	B	76	B
41	B	81	B
42	A	86	A
43	B	88	B
46	B	89	A
51	B	91	B
52	B	92	B
62	A	93	A
63	B	94	A

Los 8 compuestos siguientes: 28, 42, 62, 67, 86, 89, 93 y 94 estimulan la fosforilación de la S6K1 de forma muy significativa a niveles equivalentes al IGF-1 (130-140%).

Los 12 compuestos siguientes: 32, 41, 43, 46, 51, 52, 63, 76, 81, 88, 91 y 92 estimulan la fosforilación de la S6K1 de forma significativa a niveles equivalentes al de la 20E (120%).

5 • Estudio de las moléculas en un modelo de ratones sometidos a un régimen hiperlipídico

El estudio *in vivo* se realiza evaluando el efecto de la 20E y el compuesto 51 como compuestos comparativos y la molécula según la invención (N° 93) administrados por vía oral, a una dosis de 5 mg/kg de peso corporal, a ratones C57BL/6 sometidos a un régimen hiperlipídico durante 6 semanas. Se han evaluado el efecto de las moléculas sobre el peso y la cantidad de proteínas del músculo *Soleus* así como los transcritos de genes implicados en la miogénesis.

10 Los efectos de la 20E y el n° 51 como compuestos comparativos y el compuesto según la invención n° 93 sobre el peso del músculo se ilustran en la figura 3A y los efectos de la 20E y de los compuestos n° 51 y 93 sobre la cantidad de proteínas del músculo *Soleus* se ilustran en la figura 3B.

15 La 20E y los compuestos administrados a 5 mg/kg inducen los 3 aumentos del peso y de la cantidad de proteínas del músculo *Soleus* comparado con el grupo de control, Los compuestos n° 51 y 93 muestran una eficacia tan grande como la de la 20E. Incluso, se observa un aumento significativo del contenido de proteínas con el compuesto n°93.

Los efectos de la 20E y del compuesto n° 51 como compuestos comparativos y del compuesto según la invención administrado n° 93, sobre el transcrito de la miostatina del músculo *Soleus*, se ilustran en la figura 4.

20 La 20E y los compuestos n°51 y 93 inhiben de forma comparable la expresión de la miostatina en el músculo *Soleus*. Estas moléculas inhibían también el transcrito de la miostatina en los estudios *in vitro* de las líneas celulares C2C12 tal como se presenta en la tabla 4 anterior.

Los efectos de la 20E y del compuesto n° 51 como compuestos comparativos y del compuesto según la invención n° 93 sobre los transcritos de MyoD y de la miogenina, genes implicados en la miogénesis del músculo *Soleus*, se ilustran respectivamente en las figuras 5A y 5B,

25 La 20E y los compuestos n°51 y 93 inducen el aumento de los transcritos de los genes MyoD que determina el potencial de diferenciación y Myf5 implicado en la proliferación de los miocitos. Inducen también el aumento del transcrito del gen de la miogenina implicada en la diferenciación precoz de los miocitos.

• Estudio farmacocinético de las moléculas en ratas

La farmacocinética de la 20E y de compuestos según la invención ha sido evaluada en ratas mediante la administración oral de una dosis de 10 mg/kg en el caso de los compuestos y de 50 mg/kg en el caso de la 20E.

30 Tabla 6: Principales parámetros de farmacocinética (T_{max} , C_{max} y AUC) de la 20E y de los compuestos ensayados en ratas Wistar

Compuesto	Dosis (mg/kg)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/ml)	AUC (ng, h/ml)	Cexp
20E	50	0,5	68	382	1,0
31	10	0,25	105	281	3,7
46	10	0,25	40	202	2,6
51	10	0,25	174	273	3,6
93	10	0,5	230	785	10,3

35 Teniendo en cuenta la dosis 5 veces mayor de 20E (50 mg/kg) con relación a la de los compuestos según la invención (10 mg/kg), el coeficiente de exposición Cexp [$C_{exp} = \frac{Dosis_{20E} \times AUC_{compuesto}}{Dosis_{compuesto} \times AUC_{20E}}$] pone de manifiesto la mejora del perfil farmacocinético de todos los compuestos ensayados con relación a la 20E. Así este estudio en ratas muestra que los compuestos n° 31; 46; 51 y 93 presentan una mejor exposición plasmática con relación a la 20E.

• **Balance**

La tabla ilustrada en la figura 6 expone los resultados obtenidos para compuestos de la presente invención en experimentos de análisis de la expresión génica de la miostatina y de la síntesis proteica.

- 5 En relación con la expresión génica de la miostatina, los resultados se expresan en porcentaje de expresión génica de la miostatina en las células en contacto con los compuestos con respecto a la expresión en las células control. A representa un porcentaje inferior a 70%, B representa un porcentaje entre 71% y 85%.

En relación con el análisis de la síntesis proteica los resultados se expresan en porcentaje de aumento de la fosforilación de la S6K en las células musculares. A representa valores superiores a 130%, B valores comprendidos entre 110 y 129%.

- 10 Tabla 7: Balance de los resultados ilustrados en la figura 6,

Q	Número de ejemplos con una expresión génica de la miostatina Categoría A	Número de ejemplos con una síntesis proteica Categoría A /B	Número de los mejores compuestos AA	Número de los mejores compuestos AB
C = NOR⁵	12	1 / 1	28	32
CHNR²R³	19	3 / 7	62 y 67	41, 43, 46, 51, 63 y 76
Carbonilo	6	4 / 4	86, 89, 93 y 94	81 y 92
CHOH	1			

Los productos más atractivos son de categoría AA o AB, a saber de categoría A para su expresión génica sobre la miostatina asociada a una categoría A o B en síntesis proteica.

BIBLIOGRAFÍA

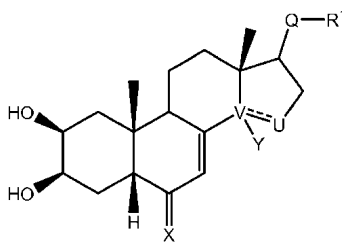
- Argoulet P, Bialek P, Liang LF, et al. 2013. A myostatin inhibitor (propeptide-Fc) increases muscle mass and muscle fiber size in aged mice but does not increase bone density or bone strength. *Exper Gerontol* 48:898-904.
- 5 Aubertin-Leheudre M, Lord C, Khalil A, Dionne IJ. 2007. Six months of isoflavone supplement increases fat-free mass in obese-sarcopenic postmenopausal women: a randomized double-blind controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 61:1442-1444.
- Aussel C, Woelffle E, Lemoigne P, Depailler L, Bouillanne O. 2013. Une nouvelle stratégie nutritionnelle pour lutter contre la dénutrition et la sarcopénie : le régime protéique pulsé. *Cahiers Nutrition Diététique* 48:33-40. Azizov AP, Seifulla RD, Ankudinova IA, Kondrat'eva II, Borisova IG. 1998. Effect of the antioxidants elton and leveton on the physical work capacity of athletes. *Eksp Klin Farmakol* 61(1):60-62.
- 10 Baptista IL, Leal ML, Artioli GG, et al. 2010. Leucine attenuates skeletal muscle wasting via inhibition of ubiquitin ligases. *Muscle Nerve* 41(6):800-808.
- Báthori M, Tóth N, Hunyadi A, Márki A, Zador E. (2008). Phytoecdysteroids and anabolic-androgenic steroids - Structure and effects on Humans. *Current Medicinal Chemistry* 15:75-91.
- 15 Bennett BT, Mohamed JS, Alway SE. 2013. Effects of resveratrol on the recovery of muscle mass following disuse in the plantaris muscle of aged rats. *PLoS One* 8(12):e83518.
- Boirie Y, Gachon P, Beaufrère B. 1997. Splanchnic and whole body leucine kinetics in young and elderly men. *Am J Clin Nutr*. 65:489-495.
- Bonnefoy M, Constans T, Ferry M. 2000. Dénutrition du sujet âgé. Influence de la nutrition et de l'activité physique sur le muscle au grand âge. *Presse Med* 29:2177-2182.
- 20 Bonnefoy M. 2008. Interventions pour restaurer la masse musculaire chez le sujet âgé. *Nutr Clin Metab* 22:80-83.
- Buehring B, Binkley N. 2013. Myostatin - the holy grail for muscle, bone, and fat? *Curr Osteoporos Rep* 11(4):407-414.
- Castan-Laurell I, Dray C, Knauf C, Kunduzova O, Valet P. 2012. Apelin, a promising target for type 2 diabetes treatment? *Trends Endocrinol Metab* 23(5):234-241.
- 25 Chermnykh NS, Shimanovsky NL, Shutko GV, Syrov VN. 1988. Effects of methandrostenolone and ecdysterone on physical endurance of animals and protein metabolism in the skeletal muscles. *Farmakologiya i Toksikologiya* 6: 57-62.
- Coëffier M, Petit A, Déchelotte P. 2009. Quelle pharmaconutrition pour lutter contre la sarcopénie ? *Nutrition Clinique Métabolisme* 23:76-79.
- Collins-Hooper H, Sartori R, Macharia R, et al. 2014. Propeptide-mediated inhibition of myostatin increases muscle mass through inhibiting proteolytic pathways in aged mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, doi:10.1093/gerona/gh170.
- 30 Crenn P. 2013. Sarcopénie et cachexie : approche médicamenteuse. *Nutrition Clinique Métabolisme* 27:69-73.
- de Jager N, Hudson NJ, Reverter A, et al. 2011. Chronic exposure to anabolic steroids induces the muscle expression of oxytocin and a more than fiftyfold increase in circulating oxytocin in cattle. *Physiol Genomics* 43:467-478.
- Dumonceaux J, Marie S, Beley C, Trollet C, Vignaud A, Ferry A, Butler-Browne G, Garcia L. 2010. Combination of myostatin pathway interference and dystrophin rescue enhances tetanic and specific force in dystrophic mdx mice. *Mol Ther* 18(5): 881-887.
- 35 Fiatarone MA, Marks EC, Ryan ND, Meredith CN, Lipsitz LA, Evans WJ. 1990. High-intensity strength training in nonagerians. *JAMA* 263: 3029-3034. Foucault AS, Mathé V, Lafont R, Even P, Dìoh W, Veillet S, Tomé D, Huneau D, Hermier D, Quignard-Boulangé A. 2012. Quinoa extract enriched in 20-hydroxyecdysone protects mice from diet-induced obesity and modulates adipokines expression. *Obesity* 20:270-277.
- 40 Foucault AS, , Dìoh W, Lafont R, Veillet S, Tomé D, Quignard-Boulangé A, , Clément K, Rizkalla S. 2014. 20-Hydroxyecdysone increases android fat mass loss with no significant effect on muscle mass loss during a weight loss program in obese and overweight subjects. *ICFSR 2014 International Conference of Frailty and Sarcopenia Research, Barcelona, 12-14/03/2014*. Gadzhieva RM, Portugalov SN, Paniushkin VV, Kondrat'eva II. 1995. A comparative study of the anabolic action of ecdysten, leveton and Prime Plus, preparations of plant origin. *Eksp Klin Farmakologiya* 58(5): 46-48. Gilson H, Schakman O, Combaret L, et al. 2007. Myostatin gene deletion prevents glucocorticoid-induced muscle atrophy. *Endocrinology* 148:452-460. Gorelick-Feldman J, MacLean D, Ilic N, Poulev A, Lila MA, Raskin I. 2008. Phytoecdysteroids increase protein synthesis in skeletal muscle cells. *J. Agric. Food Chem.* 56: 3532-3537.
- 45 Gorelick-Feldman J, Cohick W, Raskin I. 2010. Ecdysteroids elicit a rapid Ca²⁺ flux leading to Akt activation and increased protein synthesis in skeletal muscle cells. *Steroids* 70: 632-637.

- Greenberg SA. 2012. Pathogenesis and therapy of inclusion body myositis. *Curr Opin Neurol* 25(5): 630-639.
- Han HQ, Mitch WE. 2011. Targeting the myostatin signaling pathway to treat muscle wasting diseases. *Curr Opin Support Palliat Care* 5(4):334-341. Hung TJ, Chen WM, Liu SF, et al. 2012. 20-Hydroxyecdysone attenuates TGF- β 1-induced renal cellular fibrosis in proximal tubule cells. *J Diabetes Complications* 26(6):463-469.
- 5 Kazi AA, Lang CH 2010. PRAS40 Regulates Protein Synthesis and Cell Cycle in C2C12 Myoblasts *Mol Med*.16(9-10):359-371.
- Kizelsztejn P, Govorko D, Komarnytsky S, Evans A, Wang Z, Cefalu WT, Raskin I. 2009. 20-Hydroxyecdysone decreases weight and hyperglycemia in a diet-induced obesity mice model. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 296:E433-E439.
- 10 Kumpun S. et al. 2011. The metabolism of 20-hydroxyecdysone in mice: Relevance to pharmacological effects and gene switch applications for ecdysteroids. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 126(1-2): 1-9.
- KnightJDR, Kothary R. 2011. The myogenic kinome: protein kinases critical to mammalian skeletal myogenesis *Skeletal Muscle*, 1:29, <http://www.skeletalmusclejournal.com/content/1/1/29>
- Lafont R, Clément K, Rizkalla S, Foucault AS, Veillet S, Diou W. 2013 Phytoecdysones for use in weight stabilization after a weight-loss diet. Demande de brevet PCT WO 2013/068704
- 15 Lafont R, Harmatha J, Marion-Poll F, Dinan L, Wilson ID. 2002. Ecdybase, a free ecdysteroid database. <http://ecdybase.org>
- Larock RC. 1989. *Comprehensive organic transformations: A guide to functional group preparations*. VCH Publishers, New York.
- 20 Lawrence MM. 2012. *Ajuga turkestanica* as a countermeasure against sarcopenia and dynapenia. Ms thesis, Appalachian State University.
- Le Grand F, Rudnicki MA. 2007. Skeletal muscle satellite cells and adult myogenesis. *Curr Opin Cell Biol*, 19:628-633.
- Léger B, Derave W, De Bock K; Hespel P, Russell AP. 2008. Human sarcopenia reveals an increase in SOCS-3 and myostatin and a reduced efficiency of Akt phosphorylation. *Rejuvenation Res* 11(1):163-175.
- 25 Li Z, Heber D. 2011. Sarcopenic obesity in the elderly and strategies for weight management. *Nutrition Reviews* 70(1):57-64.
- Li ZB, Kollias HD, Wagner KR. 2008. Myostatin directly regulates skeletal muscle fibrosis. *J. Biol. Chem.* 283(28):19371-19378.
- 30 Little JP, Phillips SM. 2009. Resistance exercise and nutrition to counteract muscle wasting. *Appl Physiol Nutr Metab* 34:817-828.
- Liu W, Thomas SG, Asa SL, et al. 2003. Myostatin is a skeletal muscle target of growth hormone anabolic action. *J Clin Endocr Metab* 88(11):5490-5496. Macell TJ, Harman SM, Urban RJ, et al. 2001. Comparison of GH, IGF-I, and testosterone with mRNA of receptors and myostatin in skeletal muscle in older men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 281 :E1159-E1164.
- 35 Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, et al. 2011. Clinical review: the effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 96(10):2997-3006.
- Murphy KT, Koopman R, Naim T, et al. 2010. Antibody-directed myostatin inhibition in 21-month-old mice reveals novel roles for myostatin signaling in skeletal muscle structure and function. *FASEB J* 24:4433-4442.
- Pierno S, Tricarico D, Liantonio A, et al. 2014. An olive oil-derived antioxidant mixture ameliorates the age-related decline of skeletal muscle function. *AGE* 36:73-88.
- 40 Quillot D, Böhme P, Malgras P, Malgras A, Ziegler O. 2013. L'obésité du sujet âgé. *Nutr Clin Métabolisme* 27:95-101.
- Ryall JG, Plant DR, Gregorevic P, Silence MN, Lynch GS. 2004. β 2-Agonist administration reverses muscle wasting and improves muscle function in aged rats. *J Physiol* 555(1):175-188.
- 45 Ryall JG, Church JE, Lynch GS. 2007. A novel role of β -adrenoreceptor signalling in skeletal muscle growth, development and régénération. *Proc Australian Physiol Soc* 40:103-108.
- Ryan AS, Li G, Blumenthal JB, Ortmeyer HK. 2013. Aerobic exercise + weight loss decreases skeletal muscle myostatin expression and improves insulin sensitivity in older adults. *Obesity* 21(7):1350-1356.

- Sabourin LA, Rudnicki MA. 2000. The molecular regulation of myogenesis. *Clin Genet* 57:16-25. Saini A, Faulkner S, AL-Shanti N, Stewart C. 2009. Powerful signals for weak muscles. *Ageing Res Rev* 8:251-267.
- Sakuma K, Yamaguchi A. 2012. Sarcopenia and age-related endocrine function. *Int J Endocrinol*, doi:10.1155/2012/127362.
- 5 Sattler FR. 2013. Growth hormone in the aging male. *Best Practice Res Clin Endocr Metab* 27:541-555.
- Schaap LA, Pluijm SMF, Deeg DJH, et al. 2009. Higher inflammatory marker levels in older persons: associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 64A(11):1183-1189.
- Seidlova-Wuttke D, Erhardt C, Wuttke W. 2010. Metabolic effects of 20-OH ecdysone in ovariectomized rats. *J Steroid Biochem Mol Biol* 119:121-126.
- 10 Seidman SN. 2007. Androgens and the aging male. *Psychopharmacol Bull* 40:205-218.
- Shadfar S, Couch ME, McKinney KA, et al. 2011. Oral resveratrol therapy inhibits cancer-induced skeletal muscle and cardiac atrophy in vivo. *Nutr Cancer* 63(5):749-762.
- Simakin SYu, Panyushkin VV, Portugalov SN, Kostina LV, Martisorov EG. 1988. Combined application of preparation Ecdysten and product Bodrost during training in cyclic sports. *Sports Science Bulletin* N°2, 29-31.
- 15 Stenholm S, Alley D, Bandinelli S, et al. 2009. The effect of obesity combined with low muscle strength on decline in mobility in older persons: results from the InCHIANTI study. *Int J Obesity* 33:635-644.
- Syrov VN. 2000. Comparative experimental investigations of the anabolic activity of ecdysteroids and steranabols. *Pharm Chem Journal* 34(4):193-197.
- 20 Syrov VN, Saatov V, Sagdullaev ShSh, Mamatkhanov AU. (2001). Study of the structure - anabolic activity relationship for the phytoecdysteroids extracted from some plants of central Asia. *Pharmaceutical Chemistry Journal* 35: 667-671.
- Tchoukouegno Ngueu S. 2013. Estrogenic, cytotoxic and anabolic effects on estrogen target organs of an extract of *Erythrina excelsa* and ecdysterone. PhD thesis, German Sports University of Cologne.
- Tisdale MJ. 2001. Facteurs lipolytiques et protéolytiques de la cachexie cancéreuse. *Nutr Clin Métabol* 15:266-272.
- 25 Todorov IN, Mitrokhin Yul, Efremova OI, Sidorenko LI. 2000. The effect of ecdysterone on the biosynthesis of proteins and nucleic acids in mice. *Pharmaceut Chem J* 34(9):455-458.
- Tóth N, Szabó A, Kacsala P, Héger J, Zádor E. 2008. 20-Hydroxyecdysone increases fiber size in a muscle-specific fashion in rat. *Phytomedicine* 15:691-698.
- Vergheze J, Holtzer R, Oh-Park M, et al. 2011. Inflammatory markers and gait speed decline in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 66A:1083-1089.
- 30 Walston JD. 2012. Sarcopenia in older adults. *Curr. Opinion Rheumatol.* 24:623-627.
- White JP, Gao S, Puppa MJ, et al. 2013. Testosterone regulation of Akt/mTORC1/FoxO3a signaling in skeletal muscle. *Mol Cell Endocrinol* 365:174-186.
- White TA, LeBrasseur, NK. 2014. Myostatin and sarcopenia: opportunities and challenges - a mini-review. *Gerontology*, doi:10.1159/000356740.
- 35 Wuttke W, Seidlová-Wuttke D. 2013. Pflanzliche Präparate für die Therapie klimaterischer und postmenopausaler Beschwerden und Erkrankungen. *Frauenarzt* 54:580-587.
- Zhao J, Brault JJ, Schild A, Goldberg AL. 2008. Coordinate activation of autophagy and the proteasome pathway by FoxO transcription factor. *Autophagy* 4(3):378-380.
- 40 Zhu WM, Zhu HJ, Tian WS, Hao XJ, Pittman Jr CU. 2002. The selective dehydroxylation of 20-hydroxyecdysone by Zn powder and anhydrous acetic acid. *Synthetic Communications* 32:1385-1391.
- Zubeldia JM, Hernández-Santana A, Jiménez-de-Río M, et al. 2012. In vitro characterization of the efficacy and safety profile of a proprietary *Ajuga turkestanica* extract. *Chinese Medicine* 3:215-222.

REIVINDICACIONES

1.- Compuesto de la fórmula general (I) siguiente:



(I)

en la que:

5 **V-U** es un enlace sencillo carbono-carbono e **Y** es un grupo hidroxilo o un hidrógeno, o **V-U** es un enlace etilénico C=C;

X se elige entre: un oxígeno; o un grupo N-OR⁵,

10 eligiéndose entonces **R⁵** entre: un hidrógeno; un grupo alquilo de C₁-C₆ que posee o no insaturaciones en la cadena; un grupo (C₁-C₆)CO₂R⁶, pudiendo ser **R⁶** un hidrógeno o un grupo de C₁-C₆; un grupo (C₁-C₆)OR⁷, siendo **R⁷** un ciclo aromático o heteroaromático mono o polisustituido o no con un grupo alquilo o alcoxilo, CF₃ o Cl; un grupo (C₁-C₆)NR⁸R⁹, siendo **R⁸** y **R⁹** grupos de C₁-C₆, o grupos (C₁-C₆)N(C₁-C₆) o grupos (C₁-C₆)N(C₁-C₆)OR⁶ con **R⁶** definido como anteriormente, NR⁸R⁹ puede ser también un heterociclo;

y en la que:

15 • **Q** es un grupo carbonilo;

eligiéndose **R¹** entre: un grupo (C₁-C₆)W(C₁-C₆); un grupo (C₁-C₆)W(C₁-C₆)W(C₁-C₆); un grupo (C₁-C₆)W(C₁-C₆)CO₂(C₁-C₆); un grupo (C₁-C₆)A, representando **A** un heterociclo eventualmente sustituido con un grupo de tipo OH, OMe, (C₁-C₆), N(C₁-C₆) o CO₂(C₁-C₆); o un grupo CH₂Br;

siendo **W** un heteroátomo elegido entre N, O y S;

20 estando el compuesto en forma de un enantiómero, un diastereoisómero, un hidrato, un solvato, un tautómero, una mezcla racémica o una sal farmacéuticamente aceptable.

2.- Compuesto según la reivindicación 1, en el que en la fórmula (I):

X es un oxígeno;

V-U es un enlace sencillo carbono-carbono;

25 **Y** es un grupo hidroxilo;

R¹ se elige entre: un grupo (C₁-C₆)W(C₁-C₆); un grupo (C₁-C₆)W(C₁-C₆)W(C₁-C₆); un grupo (C₁-C₆)W(C₁-C₆)CO₂(C₁-C₆); o un grupo (C₁-C₆)A, representando **A** un heterociclo eventualmente sustituido con un grupo de tipo OH, OMe, (C₁-C₆), N(C₁-C₆) o CO₂(C₁-C₆);

W es un heteroátomo elegido entre N, O y S.

30 3.- Compuesto según la reivindicación 1, en el que en la fórmula (I), **V-U** es un enlace etilénico C=C.

4.- Compuesto según la reivindicación 1, en el que en la fórmula (I), **X** es un grupo N-OR⁵.

5.- Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, elegido entre los siguientes compuestos:

35 - n° 81: (2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-17-(2-morfolinoacetil)-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona

- n° **86**: (2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-17-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)acetil]-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona

- n° **88**: (2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-17-[2-(4-hidroxi-1-piperidil)acetil]-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona

5 - n° **89**: (2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-17-[2-[4-(2-hidroxi-etil)-1-piperidil]acetil]-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona

- n° **91**: (2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-17-[2-(3-dimetilaminopropil(metil)amino)acetil]-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona

10 - n° **92**: 2-[2-oxo-2-[(2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-6-oxo-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il]etil]sulfanilacetato de etilo

- n° **93**: (2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-17-(2-etilsulfanilacetil)-2,3,14-trihidroxi-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona

- n° **94**: (2S,3R,5R,10R,13R,14S,17S)-2,3,14-trihidroxi-17-[2-(2-hidroxi-etilsulfanil)acetil]-10,13-dimetil-2,3,4,5,9,11,12,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6-ona.

15

6.- Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, como medicamento.

20 **7.-** Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 à 6, para su utilización en el tratamiento y/o la prevención de la sarcopenia y en particular de la obesidad sarcopénica, de sus complicaciones y/o de patologías asociadas, tales como la pérdida de fuerza, de masa muscular, de rendimiento y capacidad físicos y de movilidad en mamíferos.

8, Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 à 7, para su utilización en el tratamiento y/o la prevención de la obesidad y de sus complicaciones y/o de patologías asociadas, ventajosamente de la diabetes de tipo 2 o del síndrome metabólico en mamíferos.

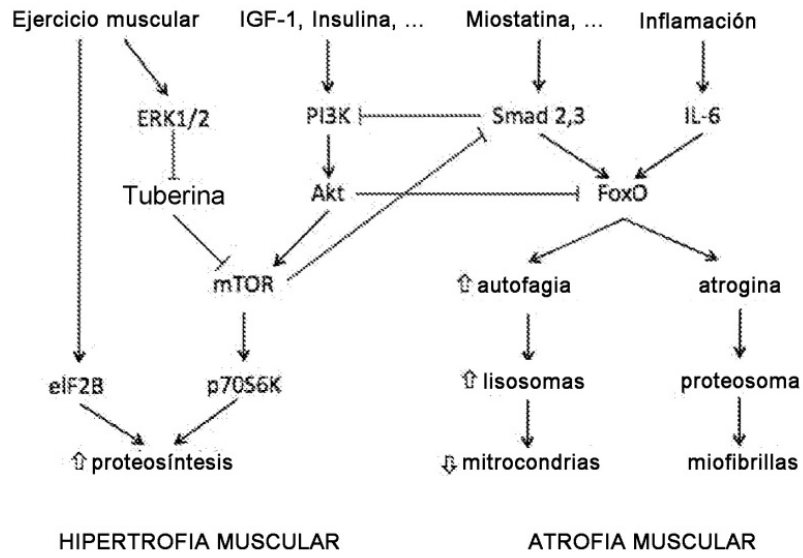


Fig. 1

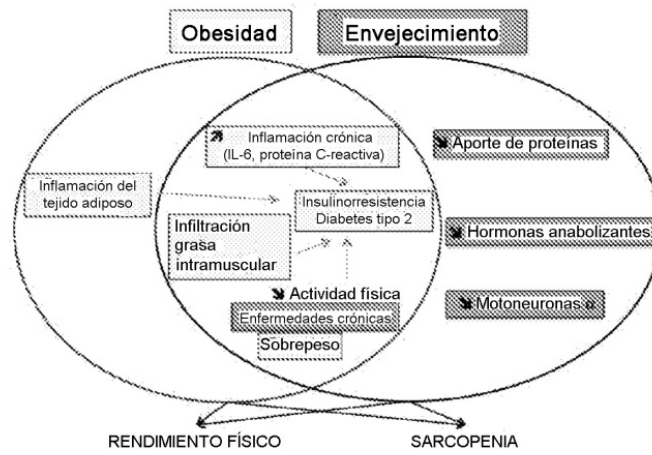


Fig. 2

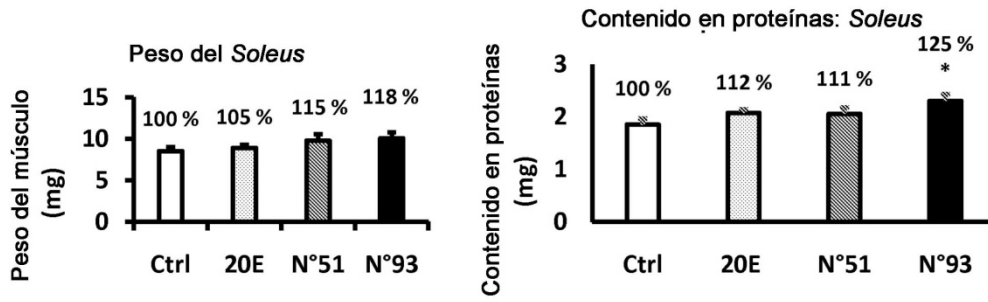


Fig. 3A

Fig. 3B

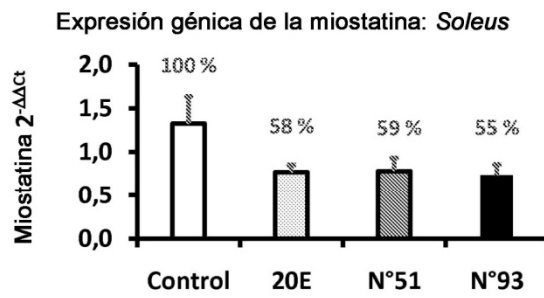


Fig. 4

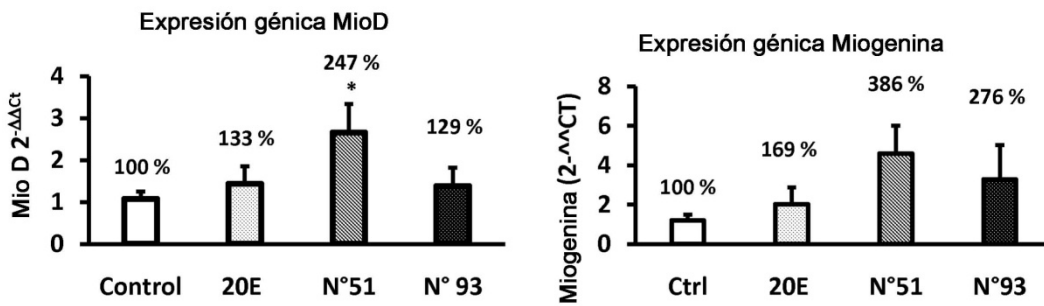


Fig. 5A

Fig. 5B

Número del compuesto	Expresión génica de la miostatina	Expresión génica de la miostatina	Síntesis proteica	Síntesis proteica	C=X	Y	V-U	Q	R1
4	A	48%		85%	C=O	H	C-C	C=N-OCH2CO2H	Me
5	A	41%		86%	C=O	H	C-C	C=N-OEt	Me
7	A	67%			C=N-OMe	Ausente	C=C	C=N-OH	Me
21	A	44%			C=N-OH	alfa-OH	C-C	C=N-OCH2-CH=CHMe2	Me
25	A	67%		104%	C=O	alfa-OH	C-C	C=N-OMe	Me
27	A	59%			C=O	alfa-OH	C-C	C=N-O(CH2)2-OPh	Me
28	A	56%	A	194%	C=O	alfa-OH	C-C	C=N-O(CH2)2-CH=CH2	Me
29	A	62%		107%	C=O	alfa-OH	C-C	C=N-O(CH2)2-OMe	Me
31	A	57%		94%	C=O	alfa-OH	C-C	C=N-O(CH2)2-Morfolina	Me
32	A	35%	B	117%	C=O	alfa-OH	C-C	C=N-O(CH2)2-NEt2	Me
33	A	48%			C=O	Ausente	C=C	C=N-O(CH2)2-OPh	Me
38	A	35%			C=N-OMe	alfa-OH	C-C	CH-N(CO-iPr)-CH2-CH(OMe)2	Me
41	A	50%	B	121%	C=O	alfa-OH	C-C	CH-N(CO-CH2-OMe)-(CH2)2-OMe	Me
42		100%	A	136%	C=O	alfa-OH	C-C	CH-NH-(CH2)2-OMe	Me
43	A	57%	B	115%	C=O	alfa-OH	C-C	CH-NH-CH2-(3-Py)	Me
46	A	59%	B	120%	C=O	alfa-OH	C-C	CH-NH-CH2-(2-THF)	Me
47	A	57%			C=O	alfa-OH	C-C	CH-N(CO-cicloPropil)-CH2-{2-THF}	Me
51	A	51%	B	124%	C=O	alfa-OH	C-C	CH-N(CO-CHET2)-(CH2)2-OMe	Me
52	A	30%	B	110%	C=O	alfa-OH	C-C	CH-N(CO-(CH2)2-CH=CH2)-(CH2)2-OMe	Me
53	A	59%		87%	C=O	alfa-OH	C-C	CH-N(CO-2-Tienil)-(CH2)2-OMe	Me
54	A	70%		100%	C=O	alfa-OH	C-C	CH-N(CO-CH2-OMe)-cicloPropil	Me
62	A	58%	A	134%	C=O	alfa-OH	C-C	CH-N(CO-CH2-OMe)-CH2-{2-THF}	Me
63	A	38%	B	116%	C=O	alfa-OH	C-C	CH-N(CO-2-Furil)-CH2-{2-THF}	Me
64	A	51%			C=O	alfa-OH	C-C	CH-N(CO-2-Tienil)-CH2-CH(OMe)2	Me
65	A	63%			C=O	alfa-OH	C-C	CH-N(CO-cicloPropil)-CH2-CH(OMe)2	Me
67	A	65%	A	135%	C=O	alfa-OH	C-C	CH-N(CO-2-furil)-CH2-CHF2	Me
68	A	69%		102%	C=O	alfa-OH	C-C	CH-N(CO-cicloPropil)-CH2-CHF2	Me
71	A	46%			C=O	alfa-OH	C-C	CH-NBoc-CH2-CHF2	Me
75	A	64%			C=O	alfa-OH	C-C	CH-N(CO-isopropil)-(CH2)2-OMe	Me
76	A	51%	B	122%	C=O	alfa-OH	C-C	CH-NMe-(CH2)2-OMe	Me
79	A	59%			C=O	alfa-OH	C-C	CH-NMe-CH2-CH(OMe)2	Me
81	A	69%	B	126%	C=O	alfa-OH	C-C	C=O	-CH2-Morfolina
86	A	63%	A	133%	C=O	alfa-OH	C-C	C=O	-CH2-1-{3-HO-Pirrol}
88	B	78%	B	122%	C=O	alfa-OH	C-C	C=O	-CH2-1-{4-HO-Piperidina}
89	A	57%	A	151%	C=O	alfa-OH	C-C	C=O	-CH2-1-{4-[HO(CH2)2]-Piperidina}
91	B	80%	B	125%	C=O	alfa-OH	C-C	C=O	-CH2-NMe-(CH2)3-NMe2
92	A	46%	B	109%	C=O	alfa-OH	C-C	C=O	-CH2-S-CH2-CO2Et
93	A	40%	A	132%	C=O	alfa-OH	C-C	C=O	-CH2-SEt
94	A	68%	A	137%	C=O	alfa-OH	C-C	C=O	-CH2-S-(CH2)2-OH
99	A	66%			C=O	alfa-OH	C-C	CHOH	-CH2-1-{4-[HO(CH2)2]-Piperidina}
101	A	65%			C=N-OMe	alfa-OH	C-C	C=N-OMe	-CH2-Morfolina

Fig. 6