

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 760 265**

51 Int. Cl.:

C07J 1/00	(2006.01)	A61P 25/08	(2006.01)	C07C 55/00	(2006.01)
C07J 9/00	(2006.01)	A61P 25/28	(2006.01)		
C07J 13/00	(2006.01)	A61P 25/24	(2006.01)		
C07J 31/00	(2006.01)	A61P 25/22	(2006.01)		
C07J 41/00	(2006.01)	A61P 25/18	(2006.01)		
C07J 43/00	(2006.01)	A61P 25/30	(2006.01)		
C07J 63/00	(2006.01)	C07C 279/14	(2006.01)		
C07J 71/00	(2006.01)	C07C 305/20	(2006.01)		
A61K 31/56	(2006.01)	C07C 211/63	(2006.01)		
A61P 25/00	(2006.01)	C07C 13/60	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.08.2015 PCT/CZ2015/000096**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.03.2016 WO16029888**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.08.2015 E 15763482 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2019 EP 3186267**

54 Título: **Compuestos anfifílicos con propiedades neuroprotectoras**

30 Prioridad:

26.08.2014 CZ 201400575 U

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

13.05.2020

73 Titular/es:

**USTAV ORGANICKE CHEMIE A BIOCHEMIE AV
CR, V.V.I. (50.0%)**

Flemingovo namesti 542/2

166 10 Phara, CZ y

FYZIOLOGICKY USTAV AV CR, V.V.I. (50.0%)

72 Inventor/es:

KUDOVA, EVA;

CHODOUNSKA, HANA;

KAPRAS, VOJTECH;

VYKLIČKY, LADISLAV;

VALES, KAREL y

JAHN, ULLRICH

74 Agente/Representante:

ZUAZO ARALUZE, Alexander

ES 2 760 265 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 anfífilicos con propiedades neuroprotectoras

5 Campo de la invención

La presente invención se encuentra en el campo de la química farmacéutica. El objetivo es un juego de compuestos que inhiben receptores de NMDA modulados activados de manera excesiva, y por tanto protegen el tejido del sistema nervioso central (SNC) frente a la acción excesiva de glutamato.

10

Técnica anterior

Los receptores de NMDA son complejos tetraméricos de múltiples proteínas, que están compuestos de dos subunidades NR1 y dos subunidades NR2A-2D que forman el canal iónico para iones positivos (Nature 438, 185-192 (2005)).

15

Glutamato es el principal neurotransmisor excitador en el sistema nervioso central de mamíferos. Las respuestas de la neurona post-sináptica se generan durante la transmisión sináptica *por medio de* receptores de glutamato ionotrópicos y metabotrópicos. Los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), AMPA y los receptores de kainita pertenecen a la familia de receptores de glutamato ionotrópicos.

20

Aunque la evidencia actual sugiere el papel de diferentes subtipos de receptores de glutamato en la excitotoxicidad inducida por glutamato, se consideran los receptores ionotrópicos que son una pieza clave en estos procesos. La activación de receptores de glutamato ionotrópico conduce a cambios en la concentración intracelular de iones, especialmente calcio y sodio. La toxicidad de niveles más altos de glutamato está generalmente asociada con un aumento en los niveles de Ca^{2+} intracelular. Actualmente, está relativamente bien establecido que existe una relación directa entre el influjo excesivo de calcio en las células y el daño neuronal inducido con glutamato. El aumento de calcio intracelular patológico inducido por glutamato se atribuye a la activación prolongada de receptores de glutamato ionotrópicos. Aumentos del calcio intracelular pueden desencadenar una cascada de neurotoxicidad.

25

30

Varios estudios preclínicos han documentado la capacidad sorprendente de antagonistas de NMDA de evitar una acción excesiva de glutamato sobre células nerviosas y reducir de ese modo el deterioro de la función del SNC. Sin embargo, desde el punto de vista clínico es pequeño su potencial neuroprotector. Debido al hecho de que los receptores de NMDA son uno de los tipos más extendidos de receptores en el SNC, su administración conduce normalmente a varios efectos secundarios graves (por ejemplo distorsión, inducción de psicosis motora del tipo esquizofrénico, etc.).

35

Por otro lado, una gran variedad de receptores de NMDA y su diferente distribución en sinapsis y en el cerebro y diversos estados funcionales de este receptor ofrece una gran posibilidad de búsqueda de agentes que afectan selectivamente sólo a un grupo específico de receptores de NMDA y reducen de ese modo la aparición de efectos imprevistos e indeseados mientras se mantiene la actividad neuroprotectora (Pharmacol. Rev. 51, 7-61 (1999); Semin. Cell Dev. Biol. 17, 592-604 (2006); Top. Med. Chem. 6, 749-770 (2006); Anesth. Analg. 97, 1108-1116 (2003); Curr. Opin. Pharmacol. 6, 53-60 (2006); Curr. Opin. Investig. Drugs 4, 826-832 (2003)).

40

45

Los resultados previos mostraron que el sulfato de 3alfa,5beta-pregnanolona que se produce de manera natural afecta a la actividad de receptores de NMDA por la manera dependiente del uso. Debido a este mecanismo de acción, el sulfato de pregnanolona tiene una acción inhibitoria pronunciada sobre receptores de NMDA activados de manera tónica por glutamato que los receptores de NMDA básicamente activados durante la transmisión sináptica. La activación de receptores de NMDA extrasinápticos activados de manera tónica es esencial para la acción excitotóxica de glutamato (J. Neurosci. 25, 8439-50 (2005)).

50

Por tanto, se ha comenzado un desarrollo y prueba de antagonistas de NMDA novedosos derivados de neuroesteroides. Estos compuestos sintetizados recientemente muestran afinidad para receptores de NMDA extrasinápticos. Además, nuestros estudios electrofisiológicos anteriores han mostrado que este tipo de compuestos se une sólo a los receptores de NMDA abiertos durante mucho tiempo. El mecanismo supuesto del efecto neuroprotector es el bloqueo de la penetración excesiva de calcio en células a través de los receptores de NMDA abiertos. Ya que estos compuestos no tienen afinidad por otros tipos de receptores de NMDA, se cree que afectarían mínimamente a la transmisión de señales entre neuronas.

55

60

En la última década, la investigación biomédica se ha focalizado en la investigación del papel de neuroesteroides en la fisiopatología de muchos trastornos neuropsiquiátricos y evaluar el potencial terapéutico de estos compuestos. El mecanismo de acción de neuroesteroides está asociado con su actividad en los receptores NMDA y GABA. Los estudios experimentales con modelos de animal sugieren el potencial de neuroesteroides para tratar una variedad de trastornos nerviosos centrales, particularmente enfermedades neurodegenerativas, esclerosis múltiple, trastornos afectivos, alcoholismo, dolor, insomnio o esquizofrenia (J. Pharm. Exp. Ther. 116, 1-6 (2007); J. Pharm. Exp. Ther.

65

293, 747 (2000)).

Los neuroesteroides desempeñan un papel crucial en la regulación del estrés y los trastornos del SNC relacionados. El nivel de neuroesteroides aumenta temporalmente después de la exposición al estrés, ya que es un mecanismo adaptativo. Por el contrario, los modelos experimentales de estrés crónico y depresión en roedores de laboratorio muestran una reducción prolongada de la concentración de neuroesteroides en el cerebro y en plasma, debido a su biosíntesis reducida.

Se encuentran hallazgos similares en pacientes que padecen depresión o síndrome premenstrual. Estos hallazgos apuntan a una violación de mecanismos homeostáticos en el SNC de trastornos neuropsiquiátricos relacionados con el estrés.

Entre los neuroesteroides bien conocidos pertenecen pregnenolona, progesterona, deshidroepiandrosterona (DHEA) y su metabolito reducido y ésteres de sulfato. La regulación de la síntesis de neuroesteroides en el SNC no se conoce bien, pero se cree generalmente que es crucial la interacción de diversos tipos de células. Por ejemplo, la síntesis de progesterona mediante células de Schwann en nervios periféricos está regulada mediante señales difusas de neuronas.

Los efectos neurotróficos y neuroprotectores de neuroesteroides se mostraron ambos en cultivos celulares y mediante experimentos *in vivo*. La progesterona desempeña un importante papel en la recuperación neurológica de lesión cerebral traumática y de médula espinal a través de mecanismos que implican protección contra daño celular excitotóxico, peroxidación de lípidos e inducción de enzimas específicas. Por ejemplo, después del corte de médula espinal en ratas, la progesterona aumenta el número de astrocitos que expresan NO sintasa justo arriba y abajo del sitio de corte.

Por tanto, los neuroesteroides modulan significativamente la función de receptores de membrana para neurotransmisores, en particular el receptor de GABA_A, receptor de NMDA y receptores de sigma¹. Estos mecanismos son responsables de los efectos psicofarmacológicos de esteroides y parcialmente explican sus efectos anticonvulsivos, ansiolíticos, sedantes y neuroprotectores así como su influencia en procesos de aprendizaje y memoria.

Por ejemplo, el sulfato de pregnanolona se mostró que era capaz de invertir el déficit cognitivo en animales envejecidos y de ejercer un efecto protector sobre la memoria en varios modelos de amnesia. Los estudios actuales han demostrado un efecto directo de neuroesteroides en receptores intracelulares. A pesar de la ausencia de evidencia directa de la unión de neuroesteroides a receptores corticoides, éstos pueden modular obviamente su función *indirectamente*, mediante interacción con proteínas cinasas C y A, MAP-cinasa o CaMKII. Además, pregnanolona y sulfato de pregnanolona se mostraron que afectan a las proteínas asociadas a microtúbulos y que aumentan la tasa de polimerización de microtúbulos, que a su vez puede afectar a la plasticidad neuronal. Estos efectos de neuroesteroide descritos recientemente apenas se entienden todavía, sin embargo, puede asumirse que estos afectan a la neuroprotección.

Los compuestos esteroides sulfatados y por tanto anfífilos generalmente no penetran la barrera hematoencefálica, pero se demuestra que el sulfato de pregnanolona administrado de manera intravenosa alcanza el cerebro (Neuropharmacology 61, 61-68 (2011)). El transporte de análogos sulfatados probablemente está mediado mediante mecanismos de intercambio activo asociados con la denominada proteína transportadora de aniones orgánicos, *organic anion transport protein (OATP)*, que se expresa en las células del tejido cerebral.

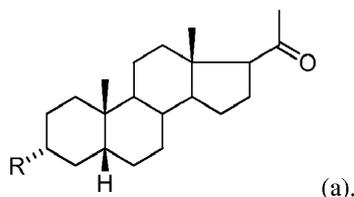
Los inhibidores del receptor de NMDA son también algunos derivados esteroides y en particular derivados reducidos de la progesterona. Sus propiedades neuroprotectoras se describen también en la bibliografía de patentes (documentos US2012/71453 A1, 2012; WO 2009/108804 A y WO 2009/108809).

Estos fármacos actúan sólo en condiciones específicas de ciertos prerrequisitos estructurales (J. Pharmacol. Exp. Ther. 293, 747-754 (2000)). Un requerimiento estructural esencial es la forma plegada de la molécula; este requerimiento se realiza mediante derivados de configuración 3 α ,5 β del esqueleto esteroide y también en un menor grado derivados con configuración 3 α ,5 α . Además, la actividad depende de la presencia de grupos ionizables dentro de una distancia conveniente del esqueleto esteroide, es decir de 2 a 8 átomos. Este grupo puede estar cargado positivamente o negativamente. En artículos publicados previamente y la bibliografía de patentes se mencionó también siempre como elemento estructural esencial del sustituyente acetilo en la posición 17 del esqueleto esteroideo. Este elemento estructural aparece en progesterona, pregnenolona y pregnanolona (Br. J. Pharmacol. 166, 1069-1083 (2012); Steroids 76, 1409-1418, (2011); WO 2009 108 804 y J. Med. Chem. 8, 426-432 (1965)).

La excepción es la solicitud de patente US3132160 (la patente 1964 no fue concedida) sobre derivados de androstano con acción anestésica y tranquilizante. Para los compuestos descritos, sin embargo, es característico un átomo de oxígeno en la posición C-11, de manera análoga al análogo de pregnanolona usado clínicamente - alfaxalona. Debido al hecho de que los resultados de ensayos biológicos que verifican las propiedades biológicas de

estos compuestos no se divulgaron nunca, se considera que la actividad especificada en esta patente es especulativa.

El efecto neuroprotector de derivados de esteroide con un sustituyente cargado en el C-3 se reivindicó también mediante dos solicitudes de patente: WO2010003391 (Anionic pregnane compounds, method for Their Producing and Use of Them) y WO2012/110010 (Pregnanolone derivatives substituted in 3alpha-position with the cationic group, Their method of production, usage and pharmaceutical preparation Involving Them). Ambos documentos reivindican derivados de pregnano (sustituyente polar en C-20), sustituido en C-3 de un grupo aniónico o catiónico de fórmula



Los derivados reivindicados en la presente solicitud no son derivados de pregnanolona (estos compuestos no tienen un grupo ceto en el C-20). En el caso de que el compuesto reivindicado tenga un grupo carbonilo, por los motivos de estructura-actividad en la posición C-17 y en consecuencia, estos compuestos son derivados de androstano. En el caso de otra modificación polar, estos derivados tienen sustituyente de oxígeno en un estado de oxidación inferior (éter) que el grupo ceto C-20.

La eliminación del sustituyente polar en la posición C-20, modificaciones y sustitución de un anillo D en C-17 o C-16 con sustituyentes no polares o lipofílicos, así como eliminación completa del anillo D esteroideo, es probable que conduzca a una mejor solubilidad de estos derivados en la membrana y a una afinidad más alta al receptor de NMDA, dando como resultado en algunos casos una reducción múltiple de valores CI_{50} en comparación con el compuesto de referencia (sulfato de 3alfa, 5beta-pregnanolona). Los compuestos reivindicados muestran un grado más alto de inhibición y valores CI_{50} más bajos que el compuesto de referencia no pueden predecirse generalmente, puesto que la sustitución o modificación en el anillo C o D en combinación con el tamaño y la composición del sustituyente en C-3 es siempre única y no es posible predecir por adelantado y sugerir estructura mediante un enfoque aditivo. Las reivindicaciones mencionadas anteriormente se ilustran mediante ejemplos de sustancias (tabla II) con un valor CI_{50} inferior al compuesto de referencia.

El documento US 5.888.996 se refiere a un procedimiento de inhibición de la actividad de receptor de NMDA usando derivados de sulfato de pregnanolona. Menciona sulfato de androsterona como un modulador de NMDA.

Kudova et al., J. Med. Chem. 2015, 58, 5950-5966, es un artículo científico publicado en el periodo de prioridad. Éste divulga algunos de los moduladores de NMDA reivindicados en las presentes reivindicaciones, pero todo estos tienen derecho a prioridad.

Descripción de la invención

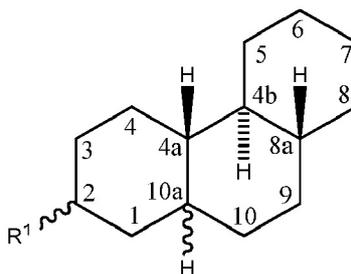
La presente invención se refiere a compuestos con un efecto protector sobre el sistema nervioso, la estructura de los cuales comprende un tetradecahidrofenantreno sustituido.

Éstos son útiles en el tratamiento de lesión cerebral traumática, isquemia, enfermedad de Alzheimer y de Parkinson, procesos inflamatorios del sistema nervios, demencia vascular, isquemia de fetos y neonatos, dolor neuropático o en procesos similares en la medicina humana y veterinaria.

La invención también incluye productos terapéuticos compuestos de los compuestos descritos.

El esqueleto de tetradecahidrofenantreno puede tener la siguiente configuración:

(2R,4aS,4bS,8aR,10aR)-tetradecahidrofenantreno
 (2S,4aS,4bS,8aR,10aR)-tetradecahidrofenantreno
 (2S,4aR,4bR,8aS,10aS)-tetradecahidrofenantreno,

(4a*S*,4b*S*,8a*R*,10a*R*)-tetradecahidrofenantreno.

La invención cubre por tanto compuestos anfífilicos seleccionados de:

- 5 3-sulfato de piridinio (3*R*,5*R*,8*S*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta-[a]fenantren-3-ilo (49),
 ácido 2-(((3*R*,5*R*,8*S*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[a]fenantren-3-il)oxi)-2-oxoacético (50),
 ácido 2-(((3*R*,5*R*,8*S*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[a]fenantren-3-il)oxi)-2-oxopropanoico (51),
 10 ácido 2-(((3*R*,5*R*,10*S*,13*S*,14*S*)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[a]fenantren-3-il)amino)-2-oxoacético (59),
 ácido ((3*R*,5*R*,8*S*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[a]fenantren-3-il)amino)-3-oxopropanoico (61),
 15 cloruro de 4-(((3*R*,5*R*,8*S*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[a]fenantren-3-il)oxi)-*N,N,N*-trimetil-4-oxobutano-1-amonio (62),
 ácido 4-(((3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,13*R*,14*S*)-10,13-dimetil-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-tetradecahidro-1*H*-ciclopenta[a]fenantren-3-il)oxi)-4-oxobutanoico (64),
 ácido 3-(((3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,13*R*,14*S*)-10,13-dimetil-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-tetradecahidro-1*H*-ciclopenta[a]fenantren-3-il)oxi)-3-oxopropanoico (65),
 20 ácido 3-(((3*R*,5*R*,8*R*,10*S*,13*S*,14*S*)-10,13-dimetil-17-metilenhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[a]fenantren-3-il)oxi)-3-oxopropanoico (67),
 ácido 4-(((3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*)-10,13-dimetil-17-metilenhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[a]fenantren-3-il)oxi)-4-oxobutanoico (68),
 25 ácido 4-(((3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*)-10,13-dimetil-17-metilenhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[a]fenantren-3-il)oxi)-4-oxopentanoico (69),
 cloruro de 2-(((3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*)-10,13-dimetil-17-metilenhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[a]fenantren-3-il)oxi)-*N,N,N*-trimetil-2-oxoetano-1-amonio (76),
 ácido 3-(((3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*,*Z*)-17-etiliden-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[a]fenantren-3-il)oxi)-3-oxopropanoico (83),
 30 ácido 5-(((3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*,*Z*)-17-etiliden-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[a]fenantren-3-il)oxi)-5-oxopentanoico (85),
 ácido 3-(((3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*,17*R*)-10,13-dimetil-17-(prop-1-en-2-il)hexadecahidro-1*H*-ciclopenta[a]fenantren-3-il)oxi)-3-oxopropanoico (88),
 35 3-sulfato de piridinio (3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-yodo-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (93),
 3-sulfato de piridinio(3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*)-17,17-difluoro-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (95),
 3-sulfato de piridinio (3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-10,13-dimetilhexadecahidroespiro[ciclopenta-[a]fenantren-17,2'-oxiran]-3-ilo (97),
 40 ácido piridinio (2*R*,4a*S*,4b*S*,6a*S*,10b*S*,12a*R*)-4a,6a-dimetiloctadecahidrochrysen-2-yl 2-sulfate (101), (4*S*)-4-amino-5-(((2*R*,4a*S*,4b*S*,6a*S*,10b*S*,12a*R*)-4a,6a-dimetiloctadecahidrocrisen-2-il)oxi)-5-oxopentanoico (106),
 3-sulfato de piridinio (3*R*,5*R*,8*S*,9*S*,10*S*,13*R*,14*S*)-10,13-dimetil-16-metilenhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (114),
 45 3-sulfato de piridinio (3*R*,*S**R*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*)-10,13-dimetil-17-metilenhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (116),
 3-sulfato de piridinio (3*R*,5*R*,8*S*,9*S*,10*S*,13*R*,14*S*,17*S*)-10,13,17-trimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (117),
 3-sulfato de piridinio (3*R*,5*R*,8*S*,9*S*,10*S*,13*S*,14*R*,17*R*)-10,17-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (118),
 50 3-sulfato de piridinio (3*R*,5*R*,8*S*,9*S*,10*S*,13*R*,14*R*,17*R*)-10,17-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (119),
 3-sulfato de piridinio (3*R*,5*R*,8*S*,9*S*,10*S*,13*R*,14*S*,17*S*)-17-ethyl-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (120),
 55 3-sulfato de piridinio (3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*,17*R*)-10,13-dimetil-17-(prop-1-en-2-il)hexadecahidro-1*H*-

5 ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (121),
 3-sulfato de piridinio (3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-17-isopropil-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-
 ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (122),
 3-sulfato de piridinio (3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-17-((R)-sec-butil)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-
 10 ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (123),
 3-sulfato de piridinio(3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S)-13-metilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (126),
 3-sulfato de piridinio (3R,5S,8R,9R,10S,13S,14S)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo
 (127),
 ácido (4S)-4-amino-5-(((3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-
 il)oxi)-5-oxopentanoico (130),
 ácido 1-((3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)-5-oxopirrolidin-
 3-carboxílico (131), mezcla de isómeros
 2-oxo-2-(((3R,5R,8S,9S,10S,13R,14S,17S)-10,13,17-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-
 15 il)amino)acetato de sodio (138),
 ácido 3-oxo-3-(((3R,5R,8S,9S,10S,13R,14S,17S)-10,13,17-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-
 il)amino)propanoico (140),
 2-(((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S)-17-((R)-sec-butil)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-
 il)amino)-2-oxoacetato de sodio (148),
 20 ácido 3-(((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S)-17-((R)-sec-butil)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-
 3-il)amino)-3-oxopropanoico (149),
 ácido 2-(((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,Z)-17-etiliden-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-
 il)amino)-2-oxoacético (154),
 ácido 3-(((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,Z)-17-etiliden-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-
 25 il)amino)-3-oxopropanoico (155).

Otro objeto de la presente invención son los compuestos anfilílicos mencionados anteriormente, para su uso como un medicamento.

30 Otro aspecto de la invención son también los compuestos anfilílicos para su uso en el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos asociados con desequilibrios del sistema de neurotransmisores glutamatérgicos, tal como daño isquémico del sistema nervioso central, cambios y trastornos neurodegenerativos de SNC, trastornos afectivos, depresión, trastorno por estrés post-traumático, y enfermedades relacionadas con el estrés, ansiedad, esquizofrenia y trastornos psicóticos, dolor, adicción, esclerosis múltiple, epilepsia, glioma.

35 La invención también proporciona una composición farmacéutica para uso humano o veterinario, que comprende como principio activo el compuesto anfilílico.

40 Finalmente, la presente invención también incluye la composición farmacéutica mencionada anteriormente para tratar trastornos neuropsiquiátricos asociados con un desequilibrio en el sistema de neurotransmisores glutamatérgicos, tal como daño isquémico de SNC, cambios y trastornos neurodegenerativos de SNC, trastornos afectivos, depresión, trastorno por estrés post-traumático y enfermedades relacionadas con el estrés, ansiedad, esquizofrenia y trastornos psicóticos, dolor, adicción, esclerosis múltiple, epilepsia, glioma.

45 La presente invención se ilustrará adicionalmente mediante ejemplos, que no deben interpretarse como limitativos del alcance de la invención.

Ejemplos

Lista de abreviaturas:

50 CHCl₃ cloroformo
 DMSO dimetilsulfóxido
 EM espectrometría de masas
 EMAR espectrometría de masas de alta resolución
 55 Boc *tert*-butoxicarbonilo
 EI ionización electrónica
 ESI ionización por electropulverización
 eq. equivalente
 IR espectroscopía infrarroja
 60 RMN resonancia magnética nuclear
t-Bu butilo terciario
 Ac acetilo
 HEK células de riñón embrionario humano
 GFP proteína fluorescente verde
 65 Cl₅₀ la concentración inhibidora máxima media
 Opti-MEM® I medio esencial mínimo, producto de Invitrogen

DHEA	5-deshidroepiandrosterona
EGTA	ácido etilen glicol tetraacético
EDTA	ácido etilen diamin tetraacético
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinanosulfónico

5

Parte experimental – química

Los puntos de fusión se midieron en Hund Wetzlar H-600 (Helmut Hund, Alemania). Las muestras para análisis se secaron sobre pentóxidos de fósforo a 50 °C y una presión de 100 mbar. La rotación óptica se midió en cloroformo en polarímetro Autopol IV (Rudolph Research Analytical, Flanders, EE.UU.), los valores $[\alpha]_D$ se muestran en $10^{-1} \cdot \text{deg} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{g}$ y se compensaron a una temperatura estándar de 20 °C. Se midieron los espectros de infrarrojo en cloroformo o muestra en comprimidos de bromuro de potasio usando un Bruker IFS 55, los números de onda se dan en cm^{-1} . Los espectros de RMN-1H se midieron en modo de FT a 24 °C y 400 MHz en un Bruker AVANCE-400 o deuterometanol o deuterocloroformo con tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Los desplazamientos químicos se dan en ppm (escala δ), las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hz. Las multiplicidades de señal se designan tal como sigue: s - singlete, d - doblete, t - triplete, q - cuarteto, m - multiplete, b significa a (ancho). Todos los espectros se interpretaron como los espectros del primer orden. Para la descripción de espectros de RMN, se usó el sistema de numeración de colesterol clásico. Los espectros de masa se midieron en un espectrómetro ZAB-EQ (a 70 eV) o LCQ Classic (Thermo Finnigan). Para el estudio completo se usaron la solución acuosa de ácido clorhídrico (5 %), o bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se realizó la cromatografía de capa fina (CCF) en placas revestidas con una capa fina de gel de sílice (ICN Biochemicals). La cromatografía en columna preparativa se realizó en gel de sílice Fluka (60 micras). Para la detección de los compuestos en placas de CCF se usó la inmersión en solución acuosa de ácido sulfúrico (20 ml de ácido sulfúrico al 98 %) en metanol (250 ml) seguido de calentamiento a 300-400 °C. Los disolventes se evaporaron de la solución mediante evaporación giratoria (0,25 kPa) en un baño a 40 °C. La fase móvil para la cromatografía en columna se muestra siempre en el experimento. Para los nombres de los compuestos se recomienda preferentemente la nomenclatura de la IUPAC (PIN) y en los casos donde era adecuado, la terminología se derivó de derivados de esteroide apropiados. Para la preparación de los compuestos activos sometidos a ensayo se usaron síntesis *de novo* y modificación de precursores adecuados disponibles comercialmente.

30

Procedimientos generales

Procedimiento general I - Síntesis de sulfato en C-3

A una mezcla de alcohol y complejo de trióxido de azufre -piridina (2 eq.), secada bajo presión reducida (30 min, 25 °C, 100 Pa) se añadió cloroformo recién secado (10 ml por 100 mg) y piridina secada (3 gotas) y la mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta -5 °C durante 18 h, se enfrió y se filtró a través de algodón. El filtrado se evaporó con presión reducida y el residuo se secó durante 1 hora (25 °C, 100 mbar). El residuo se volvió a suspender en diclorometano recién secado (volumen mínimo) y se enfrió hasta -5 °C durante 2 h. Los sólidos se filtraron, el filtrado se evaporó con presión reducida y se secó (1 h, 25 °C, 100 mbar).

40

Procedimiento general II - Síntesis de hemisuccinato en C-3

A una mezcla de alcohol y anhídrido succínico (7 eq., secado durante la noche a 50 °C) se añadió piridina seca (5 ml por 100 mg) y 4-(N,N-dimetilamino) piridina (0,5 eq.). La mezcla de reacción se calentó hasta 120 °C y el avance se controló en CCF. La mezcla se vertió entonces en agua y el producto se extrajo con cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se evaporaron con presión reducida.

50

Procedimiento general III - Síntesis de hemimalonato en C-3

Se añadió alcohol en tolueno secado (5 ml por 100 mg) con piridina (0,75 ml por 100 mg) a un matraz de reacción seco con 2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxolano (ácido de Meldrum, 1,1 eq.). La mezcla de reacción se calentó con agitación a 80 °C y el avance se controló en CCF. Se enfrió entonces hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se acidificó con ácido clorhídrico diluido (5 %). El esteroide se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico diluido (5 %), agua y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se evaporaron con presión reducida.

55

Procedimiento general IV - Síntesis de hemiglutarato en C-3

Se secaron alcohol y anhídrido glutárico (258 mg, 2,26 mmol) a 50 °C durante la noche. Entonces se añadieron piridina secada (3 ml por 100 mg) y 4-(N,N-dimetilamino)piridina (0,3 eq.). La mezcla se calentó a 120 °C y el avance se controló en CCF. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta temperatura ambiente, se extinguió mediante vertido de reactivos en agua y el producto se extrajo con cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron con sulfato de magnesio anhidro. Los disolventes se evaporaron con presión reducida.

65

Procedimiento general V – Hidrogenación catalítica

5 A una solución del compuesto apropiado en etanol (5 ml por 100 mg) y acetato de etilo (2,5 ml por 100 mg) se añadió el catalizador (Pd/CaCO₃, 5 %) y la mezcla se agitó vigorosamente con una presión ligeramente positiva de hidrógeno a temperatura ambiente y el avance se controló en CCF. El catalizador se retiró mediante filtración y el disolvente se evaporó con presión reducida.

Procedimiento general VI – Descarbonilación de Wilkinson

10 La mezcla del compuesto apropiado y cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio(I) (1,1 eq.) en benzonitrilo (24 ml por 1,3 g) se calentó bajo atmósfera inerte a 160 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró para eliminar un sólido amarillo. El filtrado se evaporó con presión reducida.

Procedimiento general VII – Reacción de Wittig usando *n*-butil litio

15 Se añadió *n*-butil litio (2,5 M en hexano, 1,1 eq.) en frío gota a gota a una solución de yoduro de metiltrifenilfosfonio (1 eq.) en tetrahidrofurano seco (30 ml por 4 g) bajo una atmósfera inerte de nitrógeno y la mezcla se agitó y se calentó a 80 °C durante 2 horas. Entonces, se añadió una solución del compuesto (0,5 eq.) en tetrahidrofurano seco (cantidad mínima). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C y el avance se controló en CCF. La reacción se extinguió con solución saturada de cloruro de amonio. El producto se extrajo en cloroformo; los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se evaporaron con presión reducida.

Procedimiento general VIII – Tosilación

25 Una solución del compuesto particular, 4-dimetilaminopiridina (0,1 eq.), y *p*-TsCl (2 eq.) en piridina anhidra (75 ml por 4g) se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y el sólido blanco precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó.

30

Procedimiento general IX – Sustitución de grupo protector de tosilato por azida alcalina

35 Una mezcla de derivado tosilatado y azida sódica (8 eq.) en *N,N'*-dimetilformamida (65 ml por 6 g) se calentó bajo atmósfera inerte a 55 °C durante 4 h. Entonces, la mezcla de reacción se vertió en agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl acuoso al 5 %, agua, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua, se secaron y los disolventes se evaporaron con presión reducida.

Procedimiento general X – Reacción de grupo amino en C-3 con 3-cloro-oxopropionato de metilo

40 Una mezcla de amina (202 mg, 0,52 mmol) en diclorometano seco (4 ml por 200 mg) se añadió gota a gota a una mezcla enfriada (0 °C) agitada de 3-cloro-3-oxopropionato de metilo (3,5 eq.) y diclorometano seco (3 ml por 0,2 ml del reactivo) bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1,5 h, entonces se vertió en agua amoniacal, el producto se extrajo con cloroformo, los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y los disolventes se evaporaron con presión reducida.

45

Procedimiento general XI – Reacción de grupo amino en C-3 con cloroacetato de etilo

50 Una mezcla de amine en benceno seco (15 ml por 100 mg) y piridina (1 ml por 100 mg) se añadió gota a gota a una mezcla enfriada (0 °C) agitada de benceno (10 ml por 100 mg) y cloroacetato de etilo (5 eq.) bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El clorhidrato de piridina precipitado se separó por filtración, el filtrado se lavó dos veces con ácido sulfúrico acuoso al 5 % y entonces con agua. El disolvente se evaporó con presión reducida.

55 Por motivos de claridad, debe observarse que de los compuestos dados a conocer en los siguientes ejemplos, los compuestos 49, 50, 51, 59, 61, 62, 64, 65, 67, 68, 69, 76, 83, 85, 88, 93, 95, 97, 101, 106, 114, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 126, 127, 130, 131, 138, 140, 148, 149, 154, y 155 son los compuestos que se encuentran en el alcance reivindicado.

Ejemplo 1: (S)-6-(Etilendioxi)-8a-metil-3,4,6,7,8,8a-hexahidronaftalen-1(2H)-ona (2)

60

65 Se disolvieron dicetona **1** (7,36 g, 41,3 mmol), ortoformiato de trietilo (7,58 ml, 45,6 mmol), y etilen glicol (12,7 ml, 228 mmol) en DCM (50 ml) y se enfriaron hasta -10 °C. Entonces, se añadió trifluorometanosulfonato (150 ml, 830 μmol) y la mezcla se agitó a -10 °C durante 1 h. Entonces, se añadió trietilamina (200 ml, 1,43 mmol) y la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El producto se extrajo en diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y los disolventes se evaporaron con presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (150 g,

20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionando 7,88 g (86 %) de monocetal 2: pf 48-51 °C, $[\alpha]_D^{20} +97,7$ (c 0,27, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,32 (s, 3H, H-19), 1,65 (qt, $J_1 = 13,3$, $J_2 = 4,6$, 1H, H-7b), 1,69-1,77 (m, 1H, H-1b), 1,77-1,89 (m, 2H, H-2), 1,99-2,07 (m, 1H, H-7a), 2,16-2,08 (m, 1H, H-1b), 2,27 (dddd, $J_1 = 14,1$, $J_2 = 4,5$, $J_3 = 2,7$, $J_4 = 2,1$, 1H, H-6b), 2,37 (dddd, $J_1 = 15,2$, $J_2 = 4,7$, $J_3 = 2,9$, $J_4 = 1,8$ Hz, 1H, CH-8b), 2,56 (dddd, $J_1 = 14,0$, $J_2 = 13,5$, $J_3 = 5,0$, $J_4 = 1,9$, 1H, H-6a), 2,64 (ddd, $J_1 = 15,2$, $J_2 = 13,4$, $J_3 = 6,3$ 1H, H-8a), 5,41 (t, $J = 1,3$, 1H, H-4), 3,87-4,02 (m, 4H, OCH₂CH₂O). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 212,52 (C, C-9), 146,58 (C, C-5), 123,44 (CH, C-4), 105,41 (C, C-3), 64,58 (CH₂, OCH₂CH₂O), 64,28 (CH₂, OCH₂CH₂O), 50,23 (C, C-10), 37,82 (CH₂, C-8), 30,82 (CH₂, C-6), 29,77 (CH₂, C-2), 28,60 (CH₂, C-1), 24,27 (CH₂, C-7), 23,81 (CH₃, C-19). Espectro IR (CHCl₃): 2953, 1461, 1447, 1442 (CH₂); 2975 2885 (CH₃); 1711 (C=O); 1661 (C=C). EM (ESI) m/z : 223 (40 %, (M + H)), 245 (100 %, M + Na). HR-EM (ESI) m/z : para C₁₃H₁₈NaO₃ (M+Na) calculado 245,1148; hallado: 245,1148. Para C₁₃H₁₈O₃ (222,3) calculado: 70,24 % de C, 8,16 % de H; hallado: 69,86 % de C, 8,19 % de H.

Ejemplo 2: (S)-7-(Etilenedioxi)-4b-metil-1,2,4b,5,6,7,9,10-octahidrofenantren-3(4H)-ona (3a) y (4bS,10aS)-7-(etilenedioxi)-4b-metil-1,2,4b,5,6,7,10,10a-octahidrofenantren-3(9H)-ona (3b)

Se añadió hidruro de sodio (9,39 g, 235 mmol, suspensión al 60 % en aceite, lavado con tetrahidrofurano, 3 x 25 ml) en tetrahidrofurano (10 ml) a una solución enfriada (0 °C) de cetona **2** (20,87 g, 93,89 mmol) en formiato de etilo seco (250 ml). Entonces, se añadió metanol (3,80 ml, 93,9 mmol) se añadió gota a gota durante 15 min a 0 °C. La mezcla de reacción se espesó en el intervalo de unos pocos minutos y después de 30 minutos se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 30 min adicionales, se extinguió con solución saturada de cloruro de amonio (400 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se evaporó con presión reducida para proporcionar una cantidad cuantitativa del derivado de formilo cristalino: RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (3H, s, CH₃-19), 1,82-2,13 (4H, m, CH₂-1, CH₂-2), 2,22-2,43 (2H, m, CH₂-6), 2,30-2,57 (2H, m, CH₂-7), 3,84-4,05 (4H, m, OCH₂CH₂O), 5,39 (1H, t, $J = 1,1$, CH-4), 8,54 (1H, s, CHOH), 14,67 (1H, sa, OH). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 190,20 (C, C-9), 185,76 (CH, CHOH), 144,96 (C, C-5), 122,52 (CH, C-4), 106,76 (C, C-8), 105,32 (C, C-3), 64,72 (CH₂, OCH₂CH₂O), 64,26 (CH₂, OCH₂CH₂O), 41,98 (C, C-10), 30,34 (CH₂, C-1), 29,89 (CH₂, C-2), 29,14 (CH₂, C-6), 24,28 (CH₂, C-7), 23,75 (CH₃, C-19).

Se añadió butenona (8,77 ml, 105 mmol) y trietilamina (245 ml, 1,75 mmol) al derivado de formilo y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. El exceso de butenona se evaporó con presión reducida y la mezcla bruta se disolvió en metanol (320 ml), la solución se añadió a una solución acuosa de hidróxido de potasio (15,26 g, 272 mmol) y la mezcla se calentó hasta reflujo bajo atmósfera inerte durante 30 min. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se extinguió con solución saturada de cloruro de amonio (400 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 330 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (400 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se evaporaron con presión reducida y el residuo se cromatografió en gel de sílice (350 g, 0,5 % de trietilamina y 20 %-50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionando 5,49 g (22 %) del derivado **3b** y 14,53 g (58 %) del derivado **3a**.

Compuesto **3a**: pf 105-108 °C, $[\alpha]_D^{20} +149,8$ (c 0,26, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,31 (3H, s, CH₃-19), 1,67 (1H, dtd, $J_1 = 14,1$, $J_2 = 12,8$, $J_3 = 4,6$, CH-7b), 1,61 (1H, ddd, $J_1 = 13,8$, $J_2 = 10,2$, $J_3 = 4,6$, CH-14b), 1,91-1,82 (1H, m, CH-1b), 1,85-1,94 (2H, m, CH₂-2), 1,93-2,00 (1H, m, CH-7a), 2,00-2,10 (1H, m, CH-1a), 2,05-2,14 (1H, m, CH-14a), 2,21 (1H, ddd, $J_1 = 14,0$, $J_2 = 3,9$, $J_3 = 2,8$, CH-6b), 2,30 (1H, ddd, $J_1 = 16,5$, $J_2 = 14,1$, $J_3 = 5,0$, CH-13b), 2,39-2,45 (1H, m, CH-13a), 2,47 (1H, tdd, $J_1 = 14,0$, $J_2 = 4,4$, $J_3 = 1,9$, CH-6a), 2,68 (1H, dddd, $J_1 = 12,3$, $J_2 = 10,1$, $J_3 = 5,0$, $J_4 = 2,2$, CH-8), 3,86-4,06 (4H, m, OCH₂CH₂O), 5,36 (1H, d, $J = 1,3$, CH-4), 5,97 (1H, d, $J = 2,1$, CH-11). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 200,34 (C, C-12), 172,37 (C, C-9), 147,21 (C, C-5), 122,65 (CH, C-11), 122,26 (CH, C-4), 105,40 (C, C-3), 64,67 (CH, OCH₂CH₂O), 64,33 (CH, OCH₂CH₂O), 41,39 (C, C-10), 36,42 (CH₂, C-13), 35,22 (CH, C-8), 34,11 (CH₂, C-7), 32,06 (CH₂, C-1), 31,43 (CH₂, C-6), 30,02 (CH₂, C-2), 29,51 (CH₂, C-14), 27,20 (CH₂, C-19). Espectro IR (CHCl₃): 2978 (CH₃); 2941 (CH₂); 2887 (CH₃); 2865 (CH₂); 1664 (C=O); 1604 (C=C); 1454, 1451 (CH₂); 1379 (CH₃); 1361, 1168, 1132 (CH₂); 1091, 1078, 946, 883 (kruh). EM (ESI) m/z : 275 (57 %, M + H), 297 (100 %, M + Na). HR-EM (ESI) m/z : Para C₁₇H₂₃O₃ (M+H) calculado: 275,1642; hallado: 275,1644. Para C₁₇H₂₂O₃ (274,2) calculado: 74,42 % de C, 8,08 % de H; hallado: 74,29 % de C, 7,98 % de H.

Producto aceitoso **3b**: $[\alpha]_D^{20} +217,7$ (c 0,22, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,18 (3H, s, CH₃-19), 1,60-1,78 (2H, m, CH₂-7), 1,74-1,98 (2H, m, CH₂-6), 2,12-2,23 (1H, m, CH-2b), 2,29-2,36 (2H, m, CH₂-14), 2,34-2,44 (1H, m, CH-2a), 2,33-2,46 (2H, m, CH₂-13), 2,76 (1H, da, $J_1 = 20,1$, $J_2 = 1,1$, CH-11b), 2,89 (1H, da, $J_1 = 20,1$, $J_2 = 1,6$, CH-11a), 3,81-4,08 (4H, m, OCH₂CH₂O), 5,33 (1H, t, $J = 1,6$, CH-4). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 211,2 (C, C-12), 148,44 (C, C-5), 132,39 (C, C-9), 128,58 (C, C-8), 120,22 (CH, C-4), 105,62 (C, C-3), 64,67 (CH, OCH₂CH₂O), 64,17 (CH, OCH₂CH₂O), 38,50 (CH₂, C-11), 38,04 (CH₂, C-13), 37,63 (C, C-10), 32,44 (CH₂, C-7), 32,26 (CH₂, C-1), 30,17 (CH₂, C-6/C-14), 30,09 (CH₂, C-6/C-14), 29,09 (CH₂, C-2), 23,02 (CH₃, C-19). Espectro IR (CHCl₃): 2954, 2927 (CH₂); 2855 (CH₂); 1713 (C=O); 1674 (C=C); 1450, 1443 (CH₂); 1380 (CH₃); 1363, 1137 (CH₂); 1086, 946, 961 (ring). EM (ESI) m/z : 275 (100 %, M + H), 297 (42 %, M + Na). HR-EM (ESI) m/z : Para C₁₇H₂₃O₃ (M+H) calculado: 275,1642; hallado: 275,1644. Para C₁₇H₂₂O₃ (274,4) calculado: 74,42 % de C, 8,08 % de H; hallado: 74,80 % de C, 8,82 % de H.

Ejemplo 3: (4bS,10aS)-7-(Etilendioxi)-4b-metil-1,2,4,4a,4b,5,6,7,10,10a-decahidrofenantren-3(9H)-ona (4)

Al amonio líquido recién destilado (cable de litio y una cantidad catalítica de cloruro férrico) en un matraz de tres
 5 cuellos, se enfrió hasta -78 °C en un condensador con dióxido de carbono sólido se añadió bajo una atmósfera de
 nitrógeno, una solución de enona **3a** (9,074 g, 33,07 mmol) en tetrahidrofurano (90 ml) seguido por etanol (4,96 ml,
 84,9 mmol). Entonces, con agitación intensiva, se añadió en porciones metal litio (2,66 g, 383 mmol) cortado en
 pequeñas piezas. Cuando una coloración persistente mostró la reducción completa, se evaporó suavemente el
 10 exceso de amonio. El residuo se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado (300 ml) y el producto se extrajo en
 acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de
 cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporaron con presión reducida. El residuo se
 purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (150 g, 0,5 % de trietilamina, 30 % de acetato de etilo en
 éter de petróleo) para proporcionar 7,63 g (83 %) de **4** como un aceite incoloro: $[\alpha]_D^{20} +144,7$ (c 0,41, CHCl₃). RMN-¹H
 15 (400 MHz, CDCl₃): δ 1,07 (3H, s, CH₃-19), 1,10-1,17 (1H, m, CH-7b), 1,25-1,34 (1H, m, CH-14b), 1,30-1,47 (1H,
 m, CH-9), 1,51-1,61 (1H, m, CH-1b), 1,64-1,69 (1H, m, CH-1a), 1,72-1,82 (2H, m, CH₂-2), 1,75-1,85 (1H, m, CH-8),
 1,81-1,89 (1H, m, CH-7a), 1,97-2,04 (1H, m, CH-14a), 2,07-2,14 (1H, m, CH-6b), 2,09-2,17 (1H, m, CH-11b), 2,24-
 2,32 (1H, m, CH-6a), 2,28-2,38 (2H, m, CH₂-13), 2,33-2,44 (1H, m, CH-11a), 3,82-4,07 (4H, m, OCH₂CH₂O), 5,31
 (1H, t, $J = 1,2$, CH-4). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 211,82 (C, C-21), 149,20 (C, C-5), 121,12 (CH, C-4), 105,77 (C,
 20 C-3), 64,61 (CH, OCH₂CH₂O), 64,25 (CH, OCH₂CH₂O), 53,03 (CH, C-9), 41,09 (CH₂, C-11), 40,88 (CH₂, C-13),
 37,65 (C, C-10), 35,88 (CH, C-8), 34,09 (CH₂, C-1), 33,59 (CH₂, C-7), 33,34 (CH₂, C-14), 31,57 (CH₂, C-6), 29,66
 (CH₂, C-2), 17,55 (CH₃, C-19). Espectro IR (CHCl₃): 2969 (CH₃); 2938 (CH₂); 2888, 2864 (CH₃); 1711 (C=O); 1664
 (C=C); 1440 (CH₂); 1381, 1366 (CH₃); 1089, 1233, 1182, 1169, 1113 (COCOC); 1009, 964, 947 (ring). EM (ESI) m/z :
 277 (23 %, M + H), 299 (100 %, M + Na), 575 (21 %, 2M + Na). HR-EM (ESI) m/z : Para C₁₇H₂₅O₃ (M+H) calculado:
 277,17982; hallado: 277,17993. Para C₁₇H₂₄NaO₃ (M+Na) calculado: 299,16177; hallado: 299,16181. Para C₁₇H₂₄O₃
 (276,4) calculado: 73,88 % de C, 8,75 % de H; hallado: 74,01 % de C, 8,69 % de H.

Ejemplo 4: (4aS,4bR,10aR)-7,7-Dimetoxi-4b-metil-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidro-fenantreno (5)

A una solución agitada de la cetona **4** (1,00 g, 3,62 mmol) en metanol (25 ml) a temperatura ambiente se añadió
 30 tosilhidrazida (1,01 g, 5,42 mmol). Después de 30 minutos, se añadió borohidruro de sodio (2,74 g, 72,4 mmol)
 durante 1 h mientras se agitaba y se enfriaba hasta 25 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y
 entonces se vertió en agua (100 ml) y el producto se extrajo con *n*-pentano (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos
 combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio
 anhidro y los disolventes se evaporaron con presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (30 g, 3 % de
 35 acetato de etilo en *n*-pentano) proporcionó 708 mg (75 %) del cetal **5**: $[\alpha]_D^{20} +123,2$ (c 0,57, CHCl₃). RMN-¹H (400
 MHz, CDCl₃): δ 0,83-0,94 (1H, m, CH-9), 0,87-0,97 (1H, m, CH-12b), 0,99 (3H, s, CH₃-19), 0,95-1,04 (1H, m, CH-
 14b), 1,01-1,15 (1H, m, CH-7b), 1,12-1,23 (2H, m, CH-11b, CH-13b), 1,35 (1H, qt, $J_1 = 11,2$, $J_2 = 3,6$, CH-8), 1,52-
 1,61 (1H, m, CH-1b), 1,61-1,70 (3H, m, CH-7a, CH-11a, CH-12a), 1,65-1,75 (1H, m, CH-14a), 1,70-1,80 (4H, m, CH-
 1a, CH₂-2, CH-13a), 2,02 (1H, ddd, $J_1 = 13,7$, $J_2 = 4,3$, $J_3 = 2,4$, CH-6b), 2,22 (1H, tdd, $J_1 = 13,7$, $J_2 = 4,7$, $J_3 = 1,6$,
 40 CH-6a), 3,85-4,04 (4H, m, OCH₂CH₂O), 5,24 (1H, d, $J = 1,4$, CH-4). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 151,86 (C, C-5),
 119,58 (CH, C-4), 106,29 (c, C-3), 64,54 (CH₂, OCH₂CH₂O), 64,20 (CH₂, OCH₂CH₂O), 53,47 (CH, C-9), 37,56 (C, C-
 10), 37,11 (CH, C-8), 35,22 (CH₂, C-7), 34,68 (CH₂, C-12), 34,56 (CH₂, C-1), 32,14 (CH₂, C-6), 29,93 (CH₂, C-2),
 26,80 (CH₂, C-13), 26,25 (CH₂, C-11), 25,61 (CH₂, C-14), 17,92 (CH₃, C-19). Espectro IR (CHCl₃): 2970 (CH₃); 2927
 (CH₂); 2886, 2855 (CH₃); 1659 (C=C); 1451 (CH₂); 1451 (CH₂); 1380, 1364 (CH₃); 1233 (COCOC); 1170, 1113
 (cetal); 1086, 1014, 954, 947 (C-O-C). EM (ESI) m/z : 263 (23 %, M + H), 285 (13 %, M + Na). HR-EM (ESI) m/z :
 45 Para C₁₇H₂₆NaO₂ (M+Na) calculado: 285,18250; hallado: 285,18243. Para C₁₇H₂₆O₂ (262,4) calculado: 77,82 % C;
 9,99 % de H; hallado: 77,94 % de C, 10,08 % de H.

Ejemplo 5: (4aS,4bS,8aR,10aR)-4a-Metildodecahidrofenantren-2(1H)-ona (6)

A una solución del cetal **5** (380 mg, 1,45 mmol) en acetona (10 ml) y agua (0,5 ml) se añadió ácido clorhídrico (35 %,
 3 gotas) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Entonces, la solución se
 concentró en un rotavapor, se vertió en ácido clorhídrico acuoso (5 %, 30 ml) y el producto se extrajo con *n*-pentano
 (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio,
 se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y los disolventes se evaporaron con presión reducida. El residuo se
 55 disolvió en etanol (20 ml) y se añadieron hidróxido de potasio (45 mg) en agua (120 ml) y catalizador (Pd/CaCO₃, 5
 %, 40 mg). La mezcla se hidrogenó con una presión ligeramente positiva de hidrógeno durante 3 h. El catalizador
 entonces se separó por filtración, el disolvente se evaporó parcialmente y el residuo se vertió en agua. El producto
 se extrajo con *n*-pentano (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio
 anhidro y se evaporaron en un rotavapor a vacío proporcionando 291 mg (91%) de la cetona **6**, consistiendo el
 60 producto en una mezcla de isómeros **5a** y **5b** 1:9. Cetona **6**: $[\alpha]_D^{20} +27,8$ (c 0,43, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃)
 δ 0,97 (3H, s, CH₃-19), 0,98-1,07 (1H, m), 1,15-1,27 (2H, m, CH-6b, CH-7b), 1,31-1,41 (1H, m, CH-1b), 1,42-1,49
 (2H, m, CH-7a, CH-9), 1,65-1,72 (4H, m), 1,77-1,86 (2H, m, CH-5), 1,85-1,96 (1H, m, CH-6a), 1,98-2,06 (1H, ddd, J_1
 = 14,9, $J_2 = 4,7$, $J_3 = 2,4$, CH-4b), 2,02-2,10 (1H, m, CH-2b), 2,16 (1H, dddd, $J_1 = 14,7$, $J_2 = 4,3$, $J_3 = 2,5$, CH-1a),
 2,37 (1H, tdd, $J_1 = 14,7$, $J_2 = 5,5$, $J_3 = 0,9$, CH-2a), 2,72 (1H, dd, $J_1 = 14,9$, $J_2 = 13,3$, CH-4a). RMN-¹³C (101 MHz,
 65 CDCl₃): δ 213,39 (C, C-3), 44,53 (CH, C-5), 42,34 (CH₂, C-4), 40,36 (CH, C-9), 37,29 (CH₂, C-4), 36,92 (CH, C-8),
 36,46 (CH₂, C-1), 35,10 (CH₂), 35,00 (C, C-10), 28,42 (CH₂, C-7), 27,26 (CH₂), 26,51 (CH₂), 26,45 (CH₂), 25,61

(CH₂), 22,69 (CH₃, C-19). Espectro IR (CHCl₃): 2981, 2929, 2856 (CH₂); 1707 (C=O); 1455, 1448 (CH₂); 1382 (CH₃). EM (EI) *m/z*: 149 (100 %, (M - C₄H₅O), 220 (66 %, M). HR-EM (ESI) *m/z*: Para C₁₅H₂₄O (M⁺) calculado: 220,1822; hallado: 220,1825. Para C₁₅H₂₄O (220,4) calculado: 81,76 % C; 10,98 % de H; hallado: 81,61 % C; 11,03 % de H.

5 Ejemplo 6: (2R,4aS,4bS,8aR,10aR)-4a-Metiltetradecahidrofenantren-2-ol (7a)

Una mezcla de cetona **6** (274 mg, 1,24 mmol), diclorometano (5 ml) y metanol seco (5 ml) se enfrió hasta -78 °C. Entonces, se añadieron cloruro de cerio secado (337 mg, 1,37 mmol) y borohidruro de sodio (52 mg, 1,37 mmol) mientras se agitaba. Después de una agitación durante 15 min a -78 °C se calentó la mezcla de reacción lentamente hasta temperatura ambiente y se extinguió con ácido clorhídrico diluido (5 %, 25 ml). El producto se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La evaporación de los disolventes y la cromatografía del residuo en columna de gel de sílice (10 g, 10 % de éter en n-pentano) proporcionó 186,6 mg (68 %) de 3 α ,5 β -**7a** alcohol y 5,5 mg (2 %) de 3 β ,5 β -alcohol **7b**. Compuesto **7a**: [α]_D²⁰ +21,8 (c 0,29, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,87 (3H, s, CH₃-19), 0,84-0,96 (1H, m, CH-7b), 0,90-1,04 (2H, m, CH-1b, CH-14b), 1,14-1,24 (2H, m, CH-13b, CH-11b), 1,15-1,29 (2H, m, CH-6b, CH-12b), 1,24-1,33 (1H, m, CH-8), 1,32-1,39 (1H, m, CH-12a), 1,35-1,42 (1H, m, CH-5), 1,31-1,44 (1H, m, CH-2b), 1,39-1,46 (1H, m, CH-9), 1,50 (1H, dddd, *J*₁ = 12,6, *J*₂ = 4,7, *J*₃ = 3,8, *J*₄ = 2,4, CH-4b), 1,58-1,66 (2H, m, CH-1a, CH-7a), 1,60-1,70 (1H, m, CH-11a), 1,62-1,70 (1H, m, CH-2a), 1,71-1,80 (1H, m, CH-13a), 1,72-1,84 (1H, m, CH-4a), 1,77-1,87 (1H, m, CH-14a), 1,84-1,91 (1H, m, CH-6a), 2,18 (1H, sa, OH), 3,62 (1H, tt, *J*₁ = 11,1, *J*₂ = 4,7, CH-3). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 71,73 (CH, C-3), 42,22 (CH, C-5), 40,00 (CH, C-9), 37,25 (CH, C-8), 36,21 (CH₂, C-4), 35,17 (CH₂, C-1), 34,64 (CH₂, C-14), 34,53 (C, C-10), 30,54 (CH₂, C-2), 29,09 (CH₂, C-12), 27,28 (CH₂, C-13), 27,02 (CH₂, C-6), 26,53 (CH₂, C-11), 25,34 (CH₂, C-7), 23,34 (CH₃, C-19). Espectro IR (CHCl₃): 3609, 3452 (OH); 2977 (CH₂); 2927 (CH₂); 2858 (CH₂); 1450 (CH₂); 1380, 1364 (CH₃); 1035, 1015 (C-OH). EM (ESI) *m/z*: 245 (100 %, M + Na). HR-EM (ESI) *m/z*: Para C₁₅H₂₆NaO (M+Na) calculado: 245,1876; hallado: 245,1875. Para C₁₅H₂₆O (222,4) calculado: 81,07 % de C, 11,79 % de H; hallado: 81,11 % de C, 11,98 % de H.

30 Ejemplo 7: 2-Sulfato de piridinio (2R,4aS,4bS,8aR,10aR)-4a-metiltetradecahidrofenantren-2-ilo (8)

El compuesto **8** se preparó de acuerdo con el procedimiento general I - preparación de sulfato en C-3 a partir del compuesto **7a** (166 mg, 747 μ mol) proporcionando sulfato **8** (248 mg, 87 %): [α]_D²⁰ +22,6 (c 0,23, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,86 (3H, s, CH₃-19), 0,83-0,93 (1H, m, CH-11b), 0,90-1,00 (1H, m), 0,95-1,04 (1H, m, CH-1b), 1,22-1,35 (1H, m, CH-8), 1,12-1,40 (5H, m, CH₂-6), 1,38-1,48 (2H, m, CH-5, CH-9), 1,54-1,63 (1H, m, CH-11a), 1,50-1,64 (1H, m, CH-2b), 1,56-1,66 (2H, m), 1,71-1,78 (1H, m), 1,79-1,88 (3H, m, CH-1a, CH-4b), 1,90-2,03 (2H, m, CH-4a, CH-2a), 4,47 (1H, tt, *J*₁ = 11,3, *J*₂ = 4,9, CH-3), 7,99-8,03 (2H, m, CH-3'), 8,48 (1H, tt, *J*₁ = 7,9, *J*₂ = 1,6, CH-4'), 8,99-8,01 (2H, m, CH-2'). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 145,60 (CH, C-4'), 142,37 (CH, C-2'), 127,12 (CH, C-3'), 79,67 (CH, C-3), 42,34 (CH, CH-5), 40,05 (CH, C-9), 37,29 (CH, C-8), 35,29 (CH₂), 34,67 (CH₂, C-1), 34,52 (C, C-10), 33,26 (CH₂, C-4), 29,09 (CH₂, C-6), 27,89 (CH₂, C-2), 27,38 (CH₂), 26,93 (CH₂), 26,61 (CH₂), 25,41 (CH₂, C-11), 23,32 (CH₃, C-19). Espectro IR (CHCl₃): 2927 (CH₂); 2856 (CH₂); 2450-2750 (NH⁺); 2135 (NH⁺); 1490 (ring); 1450 (CH₂); 1380 (CH₃); 1255, 1171, (SO₃); 1047 (SO₃); 970, 953, (COS); 828 (COS); 682 (=CH); 624 (SO₃). EM (ESI) *m/z*: 301 (100 %, M - C₅H₆N⁺). HR-EM (ESI) *m/z*: Para C₁₅H₂₅O₄S (M-C₅H₆N⁺) calculado: 301,1479; hallado: 301,1479. Para C₂₀H₃₁NO₄S (381,5) calculado: 62,96 % de C, 8,19 % de H; 3,67 % de N; hallado: 60,82; % de C, 8,09 % de H; 3,61 % de N.

45 Ejemplo 8: (3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S)-10,13-Dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol (48)

Se añadió cinc metálico (42 g) gradualmente con agitación a una mezcla de 3alfa-hidroxi-5beta-androstan-17-ona **47** (6 g, 0,02 mol) comercialmente disponible en metanol (90 ml) y diclorometano (90 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, entonces, se añadió cloruro de trimetilsililo (84 ml) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. El avance de la reacción se controló en CCF. La mezcla se filtró a través de celulosa y el filtrado se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El producto se extrajo con cloroformo (3 x 50 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico acuoso (5 %, 30 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y los disolventes se evaporaron con presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (4 % de acetona en éter de petróleo). se aislaron 4,5 g (79 %) del compuesto **48**: pf 143-144 °C, [α]_D²⁰ +10,9 (c 0,27, CHCl₃). Espectro IR (CHCl₃): 3608, 3446 (OH); 2972, 2887, 1377, (CH₃); 2935, 2865, 1450; (CH₂) 1081, 1065, 1034 (CO). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,68 (3H, s, H-18), 0,92 (3H, s, H-19), 3,58-3,67 (1H, m, H-3). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): 72,05 (C-3), 54,73, 42,28, 41,09, 40,91, 40,64, 39,22, 36,65, 36,38, 35,63, 34,89, 30,73, 27,37, 26,99, 25,70, 23,56, 20,99, 20,74, 17,65. Para C₁₉H₃₂O (276,2) calculado: 82,55 % de C, 11,67 % de H; hallado: 82,31 % de C, 11,82 % de H.

60 Ejemplo 9: 3-Sulfato de piridinio (3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (49)

El compuesto **49** se preparó de acuerdo con el procedimiento general I - preparación de sulfato en C-3 a partir del compuesto **48** (200 mg, 0,72 mmol). Se aislaron cristales blancos de sulfato **49** (211 mg, 67 %): pf 180-182 °C (cloroformo), [α]_D²⁰ +16,0 (c 0,28, CHCl₃/MeOH, 2:0,1 ml). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,67 (3H, s, H-18), 0,92 (1H,

s, CH-19), 4,48 (1H, tt, $J_1 = 11,3$, $J_2 = 4,9$, H-3), 7,94-8,04 (2H, m, H-2 a H-4, piridinio), 8,47 (1H, tt, $J_1 = 7,9$, $J_2 = 1,6$, H-3, piridinio), 8,97 (2H, dt, $J_1 = 5,6$, $J_2 = 1,5$, H-1 a H-5, piridinio). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃/CD₃OD): δ 145,57 (C-1' y C-5', piridinio), 142,33 (C-3', piridinio), 127,07 (C-2' y C-4', piridinio), 79,71 (C-3), 54,67, 42,23, 40,97, 40,75, 40,53, 39,13, 36,23, 35,48, 34,67, 33,39, 27,80, 27,10, 26,81, 25,58, 23,35, 20,85, 20,61, 17,53. Espectro IR (CHCl₃): 1260, 1178, 1050, 970 (OSO₃). EM (EI) *m/z*: 355,2 (100 %, M - piridinio). HR-EM (ESI) *m/z*: Para C₁₉H₃₁O₄S calculado: 355,1949; hallado: 355,1949.

Ejemplo 10: Ácido 2-(((3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)oxi)-2-oxoetanoico (50)

Se disolvió 5beta-androstan-3alfa-ol **48** (100 mg, 0,362 mmol) en diclorometano seco (2 ml). La solución se enfrió hasta 0 °C y se añadieron trietilamina (0,05 ml), una gota de una solución de N,N'-dimetilformamida (0,03 ml) en diclorometano (2 ml), y cloruro de ácido oxálico (0,09 ml, 1,086 mmol) mientras se agitaba. La mezcla se calentó hasta 10 °C y se agitó a esta temperatura durante 2 h. El exceso de reactivo se descompuso mediante adición de agua (10 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Entonces se separó la capa acuosa, se evaporó diclorometano y se suspendió el residuo en acetato de etilo (20 ml) y carbonato de potasio acuoso (10 %, 50 ml). La capa orgánica que contiene las impurezas neutras se eliminó, la fase acuosa se acidificó de manera cuidadosa con ácido clorhídrico diluido (1N, hasta pH~4) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y los disolventes se evaporaron con presión reducida. La cristalización en acetona/*n*-heptano proporcionó 70 mg (55 %) de hemiéster de ácido oxálico **50**: $[\alpha]_D^{20} +27,9$ (c 0,32, CHCl₃): RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,68 (3H, s, H-18), 0,96 (3H, s, H-19), 4,95 (1H, tt, $J_1 = 11,4$, $J_2 = 4,9$, H-3). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 157,83, 157,48, 79,67, 54,69, 42,12, 41,08, 40,83, 40,60, 39,13, 36,30, 35,13, 34,88, 31,89, 27,11, 26,81, 26,32, 25,67, 23,37, 20,99, 20,72, 17,63. Espectro IR (CHCl₃): 1734, 1726 (C=O), 1268, 1246 (C-O). EM (ESI) *m/z*: 275,3 (100 %, M - COCOO), 347,3 (10 %, M - H). HR-EM (ESI) *m/z*: Para C₂₁H₃₁O₄ (M-H) calculado: 347,2228; hallado: 347,2232.

Ejemplo 11: Ácido 2-(((3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)oxi)-2-oxopropanoico (51)

El compuesto **51** se preparó de acuerdo con el procedimiento general III - preparación de hemimalonato en C-3 a partir del compuesto **48** (100 mg, 0,36 mmol). La cromatografía en gel de sílice (1-10 % de acetona en éter de petróleo) proporcionó 67 mg (51 %) del derivado de no cristalización **51**: $[\alpha]_D^{20} +27,8$ (c 0,35, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,68 (3H, s, H-18), 0,94 (3H, s, H-19), 3,42 (2H, s, H-2'), 4,80-4,90 (1H, m, H-3). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 169,05, 168,01, 77,04, 54,72, 42,10, 41,10, 40,94, 40,64, 40,20, 39,17, 36,33, 35,20, 34,90, 32,16, 27,15, 26,87, 26,59, 25,68, 23,48, 21,02, 20,75, 17,66. Espectro IR (CHCl₃): 1755, 1736, 1717 (C=O); 1330 (OH). EM (ESI) *m/z*: 317,3 (100 %, M - HCOOH), 361,3 (20 %, M - H), 723,6 (10 %, 2M - H). HR-EM (ESI) *m/z*: Para C₂₂H₃₃O₄ (M-H) calculado: 361,2385; hallado: 361,2380.

Ejemplo 12: N-2-((Benciloxi)-carbonil)-N-omega-nitro-L-argininato de (3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (52)

Una mezcla del compuesto **48** (150 mg, 0,54 mmol), el argininato de Z,NO₂ protegido (211 mg, 0,6 mmol) y 4-(N,N-dimetilamino)piridina (7 mg, 0,06 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (20 ml) y diclorometano (10 ml) y se añadió una solución de dicitlohexilcarbodiimida en benceno (1 M, 0,813 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo argón durante 17 h. El derivado precipitado N,N'-dicitlohexilurea se retiró mediante filtración y el filtrado se vertió en solución saturada de bicarbonato de sodio, el producto se extrajo en acetato de etilo (3 x 25 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Los disolventes se evaporaron con presión reducida. La purificación del residuo bruto (484 mg) mediante cromatografía en columna en gel de sílice (20 % de acetona en éter de petróleo) dio el producto **52** (226 mg, 68 %): pf 132-133 °C, $[\alpha]_D^{20} -7,5$ (c 0,25, CHCl₃). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 0,69 (3H, s, H-18), 0,95 (3H, s, H-19), 3,22-3,31 (1H, m, 5'b-CH), 3,41-3,50 (1H, m, 5'a-CH), 4,28-4,36 (1H, m, 2'-CH), 4,73-4,83 (1H, m, H-3), 5,12 (2H, s, CH₂-benzil), 5,75 (1H, d, $J = 8,0$, NHCBz), 7,23-7,40 (5H, m, fenil). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 171,43, 159,42, 136,01, 128,70, 128,49, 127,88, 76,57, 67,51, 54,54, 42,04, 40,98, 40,83, 40,50, 40,41, 40,29, 39,01, 36,24, 35,07, 34,78, 33,91, 32,20, 31,17, 27,06, 26,74, 26,58, 25,64, 26,56, 24,95, 24,48, 23,34, 20,92, 20,63, 17,55. Espectro IR: 1730 (C=O, éster); 1705 (C=O, carbamato); 1348, 1326, 1291(NO₂); 1231 (fenil). EM (ESI) *m/z*: 634 (100 %, M + Na), 612 (70 %, M + H).

Ejemplo 13: Diclorhidrato de L-argininato de (3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (53)

A una solución de argininato de androstanol-Boc,NO₂ - **52** (203 mg, 0,33 mmol) en metanol (9,5 ml) y ácido acético (0,5 ml) se añadió catalizador de paladio (Pd/C, 10 %, 20,3 mg). La mezcla se agitó vigorosamente con una presión ligeramente positiva de hidrógeno durante 18 h a temperatura ambiente. La reacción se controló mediante CCF, en una mezcla de éter de petróleo/acetona, 1:1. Después de desaparecer el material de partida se filtró el catalizador por una columna pequeña de celite. El filtrado se diluyó con cloroformo (5 ml), se lavó con ácido clorhídrico diluido (5 %, 5 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El clorhidrato precipitado **53** (140 mg, 84 %) se secó. El

producto **53** se recristalizó en metanol/agua: pf 238-240 °C, $[\alpha]_D^{20} +20$ (c 0,32, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,74 (3H, s, H-18), 1,00 (3H, s, H-19), 3,27 (2H, d, *J* = 7,8, H-5'), 4,06 (1H, d, *J* = 7,8, H-2'), 4,89 (1H, m, H-3). RMN-¹³C: (101 MHz, CD₃OD): δ 169,69, 78,49, 62,66, 55,92, 53,69, 43,29, 42,16, 42,03, 41,67, 41,54, 37,52, 35,83, 33,19, 28,75, 28,09, 27,92, 27,57, 26,52, 25,64, 25,54, 23,75, 21,94, 21,43, 22,13, 17,86. Espectro IR (CHCl₃): 3344, 3164, (NH); 1703, 1681, 1600 (guanidinio); 1727 (C=O, éster). EM (ESI) *m/z*: 433,4 (100 %, M - 2HCl). HR-EM (ESI) *m/z*: Para C₂₅H₄₅N₄O₂ (M-2HCl) calculado: 433,3537; hallado: 433,3537.

Ejemplo 14: 4-Metilbencenosulfonato de (3S,5R,8S,9S,10S,13S,14S)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (55)

El compuesto **55** se preparó de acuerdo con el procedimiento general VIII – tosilación de 5beta-androstan-3beta-ol **54** (preparado mediante el mismo procedimiento que el compuesto **48**, 4 g, 14,47 mmol) proporcionando el compuesto **55** (5,88 g, 94 %): $[\alpha]_D^{20} +2,9$ (c 0,61, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,66 (3H, s, H-18), 0,94 (3H, s, H-19), 2,44 (3H, s, CH₃-tosilato), 4,81-4,85 (1H, m, H-3), 7,32 (2H, d, *J* = 8,2, tosilato), 7,79 (2H, d, *J* = 8,2, tosilato). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 144,38, 134,95, 129,83 (2x), 127,75 (2x), 81,06, 54,80, 41,08, 40,62, 40,52, 39,19, 36,91, 36,10, 34,96, 31,49, 30,25, 26,64, 26,37, 25,96, 25,63, 23,78, 21,77, 21,21, 20,71, 17,65. Espectro IR (CHCl₃): 2960 (CH₃); 1174 (SO₂); 905 (C-O). EM (ESI) *m/z*: 883,4 (100 %, 2M + Na), 453,2 (80 %, M + Na). HR-EM (ESI) *m/z*: Para C₂₆H₃₈O₃NaS (M+Na) calculado: 453,2434; hallado: 453,2434.

Ejemplo 15: (3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S)-3-Azido-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantreno (56)

El compuesto **56** se preparó de acuerdo con el procedimiento general IX – sustitución de grupo protector de tosilato por azida alcalina a partir del compuesto **55** (5,88 g, 13,68 mmol). La purificación mediante cromatografía en columna (2 % éter en éter de petróleo) proporcionó 2,8 g (68 %) de 3alfa-azida (**56**) y 0,8 g (19 %) de una mezcla (1:1) con 3beta-isómero. Compuesto **56**: $[\alpha]_D^{20} +22,4$ (c 0,29, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 0,68 (3H, s, H-18), 0,94 (3H, s, H-19), 3,31 (1H, tt, *J*₁ = 11,8, *J*₂ = 4,5, H-3). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 61,43, 54,64, 42,57, 41,07, 40,92, 40,61, 39,12, 36,33, 35,85, 34,95, 32,63, 27,27, 26,90 (2x), 25,67, 23,63, 20,98, 20,72, 17,65. Espectro IR (CHCl₃): 2937, 2868 (CH₃); 2094 (N₃). EM (ESI) *m/z*: 274,25 (100 %, M - N₂H), 259,24 (40 %, M - N₃H). HR-EM (ESI) *m/z*: Para C₁₉H₃₁ (M-N₃) calculado: 259,2426; hallado: 259,2423.

Ejemplo 16: (3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S)-10,13-Dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-amina (57)

El compuesto **57** se preparó de acuerdo con el procedimiento general V – hidrogenación catalítica a partir del compuesto **56** (2,80 g, 9,29 mmol). La cromatografía en gel de sílice (20 % de metanol y 1 % de trietilamina en diclorometano) proporcionó 1,74 g (68 %) de amina **57**: $[\alpha]_D^{20} +14,0$ (c 0,47, CHCl₃/MeOH, 1,8:0,1). RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 0,67 (3H, s, H-18), 0,93 (3H, s, H-19), 2,80 (1H, m, H-3). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 54,64, 51,79, 42,69, 41,09, 40,89, 40,64, 39,18, 36,42, 36,22, 34,95, 30,45, 27,38, 27,01, 25,72, 25,66, 23,75, 21,00, 20,75, 17,67. Espectro IR (clorhidrato) (KBr): 3104 (NH₃⁺); 2973, 1450, 1377 (CH₃). EM (ESI) *m/z*: 276,3 (100 %, M + H). HR-EM (ESI) *m/z*: Para C₁₉H₃₄N (M+H) calculado: 276,2686; hallado: 276,2686.

Ejemplo 17: 2-(((3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S)-10,13-Dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)amino)-2-oxoacetato de etilo (58)

El compuesto **58** se preparó de acuerdo con el procedimiento general XI – reacción de grupo amino en C-3 con clorooxoacetato de etilo a partir del compuesto **57** (100 mg, 0,36 mmol) proporcionando 123 mg (90 %) de **58**: pf 165-167 °C (acetona/n-heptano), $[\alpha]_D^{20} +36,7$ (c 0,38, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 0,68 (3H, s, H-18), 0,95 (3H, s, H-19), 1,38 (3H, t, *J* = 7,1, CH₂CH₃), 3,75-3,87 (1H, m, H-3), 4,34 (2H, q, *J* = 7,1, CH₂CH₃), 6,96 (1H, d, *J* = 8,6, NH). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 161,21, 155,77, 63,29, 54,82, 50,24, 42,44, 41,10, 41,04, 40,65, 39,22, 35,94, 34,86, 33,26, 29,85, 27,57, 27,12, 26,94, 25,68, 23,70, 20,99, 20,73, 17,65, 14,16. Espectro IR (CHCl₃): 1696 (C=O); 1377 (OEt). EM (ESI) *m/z*: 398,3 (100 %, M + Na). HR-EM (ESI) *m/z*: Para C₂₃H₃₇O₃NNa (M+Na) calculado: 398,2666; hallado: 398,2666.

Ejemplo 18: Ácido 2-(((3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)amino)-2-oxoacético (59)

A una solución de amida protegida **58** (110 mg, 0,29 mmol) en metanol (3 ml) enfriada hasta 0 °C se añadió gota a gota una solución de hidróxido de sodio (120 mg, 3 mmol) en metanol (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 2 h. Se vertió entonces en agua, se acidificó con ácido clorhídrico diluido (5 %) hasta pH-2 y el producto se extrajo en éter (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y los disolventes se evaporaron con presión reducida proporcionando 59 mg (64 %) de la monoamida **59**: pf 191-193 °C, $[\alpha]_D^{20} +32,4$ (c 0,21, CHCl₃/MeOH, 1,8:0,4). RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 0,69 (3H, s, H-18), 0,96 (3H, s, H-19), 3,70-3,85 (1H, m, H-3), 7,14 (1H, d, *J* = 8,2, NH). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 160,05, 156,62, 54,77, 51,29, 42,45, 41,10, 41,04, 40,62, 39,17, 36,32, 35,83, 34,85, 33,08, 27,40, 27,08, 26,90, 25,67, 23,67, 21,00, 20,72, 17,65. Espectro IR (sal de sodio) (KBr): 1649 (C=O, amida); 1532 (amida); 1377 (CH₃). EM (ESI) *m/z*: 346,2 (100 %, M - H). HR-EM (ESI) *m/z*: Para C₁₉H₃₂NO₃ (M-H) calculado: 346,2388; hallado 346,2386.

Ejemplo 19: Ácido ((3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)amin)-3-oxopropanoico (61)

El compuesto **60** se preparó de acuerdo con el procedimiento general X – reacción de grupo amino en C-3 con 3-cloro-oxopropionato de metilo a partir del compuesto **57** (100 mg, 0,36 mmol) proporcionando éster metílico **60** (130 mg, 96 %), que formó (mediante espectros IR y RMN) una mezcla de equilibrio de forma ceto y enol y después de la caracterización mediante espectros de masa se usó para la siguiente reacción. EM (ESI) *m/z*: 398,4 (100 %, M + Na), 773,8 (40 %, 2M + Na). HR-EM (ESI) *m/z*: Para C₂₃H₃₇NO₃ Na (M+Na) calculado: 398,2666; hallado: 398,2666.

Una solución de **60** (130 mg, 0,35 mmol) e hidróxido de sodio (28 mg, 0,69 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) y agua (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se eliminaron fracciones neutras mediante extracción con éter. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico diluido (5 %). El producto se extrajo en acetato de etilo (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y los disolventes se evaporaron con presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (10 % de acetona en éter de petróleo) proporcionó 48 mg (37 %) de **61**: pf 126-128 °C, [α]_D²⁰ +25,4 (c 0,25, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 0,68 (3H, s, H-18), 0,95 (3H, s, H-19), 3,29 (2H, s, COCH₂CO), 3,83 (1H, tdt, *J*₁ = 12,4, *J*₂ = 8,7, *J*₃ = 4,6, H-3), 6,3 (1H, d, *J* = 8,4, NH). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 168,78, 167,91, 54,83, 50,59, 42,49, 41,09, 41,03, 40,65, 39,22, 38,58, 36,31, 35,94, 34,86, 33,33, 27,62, 27,11, 26,94, 25,67, 23,68, 20,98, 20,73, 17,64. Espectro IR (KBr): 1731, 1719 (C=O, amida); 1630, 1622, 1561 (amida); 1377 (CH₃). EM (ESI) *m/z*: 360,3 (100 %, M - H), 721,5 (25 %, 2M - H). HR-EM (ESI) *m/z*: Para C₂₂H₃₄NO₃ (M-H) calculado: 360,2544; hallado: 360,2536.

Ejemplo 20: Cloruro de 4-(((3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)oxi)-N,N,N-trimetil-4-oxobutan-1-amonio (62)

Se suspendió cloruro de 3-carboxi-N,N,N-trimetilpropano-1-amonio (69 mg, 0,38 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (1 ml) bajo argón. A la mezcla de reacción enfriada en un baño de hielo se añadió gota a gota de cloruro de ácido oxálico (0,5 ml, 5,82 mmol) seguido de una cantidad catalítica de N,N'-dimetilformamida anhidra (3 ml, 0,03 mmol). La mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Durante este tiempo se formó una solución transparente. Las porciones líquidas de la mezcla se evaporaron con presión reducida y el residuo sólido se disolvió en nitrometano (2 ml) y piridina anhidra (0,10 ml, 1,24 mmol) bajo argón. A esta solución se añadió el compuesto **48** (98 mg, 0,35 mmol). La reacción se agitó durante 4 h y entonces, se extinguió con agua (10 ml). La mezcla resultante se acidificó hasta pH-4 con HCl acuoso (5 %). El producto se extrajo con cloroformo (3 x 20 ml), la solución se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó con presión reducida. El esteroide **48** de partida que no había reaccionado se eliminó mediante trituración con benceno y el producto residual se recrystalizó en cloroformo/*n*-heptano (1:1) proporcionando cristales de **62** (122 mg, 79 %): pf 225-227 °C (*n*-heptano/CHCl₃), [α]_D²⁰ +24,9 (c 0,23, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,69 (3H, s, H-18), 0,94 (3H, s, H-19), 2,03-2,14 (2H, m a, H-3') 2,46-2,50 (2H, m a, H-2'), 3,46 (9H, s a, N(CH₃)₃), 3,63-3,71 (2H, m a, H-4'), 4,72 (1H, tt, *J*₁ = 11,3, *J*₂ = 4,6, H-3). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 171,55 (CO), 75,45, 65,73, 54,53, 53,60, 41,98, 40,92, 40,77, 40,46, 39,00, 36,18, 35,12, 34,74, 32,26, 30,28, 27,03, 26,71, 26,63, 25,51, 23,33, 20,86, 20,57, 18,50, 17,50. Espectro IR (CHCl₃): 2950 (CH₃); 1722 (C=O, éster); 1477 (NMe₃⁺) 1386 (CH₃); 1230 (NMe₃⁺); 1185 (CO). EM (ESI) *m/z*: 404 (100 %, M - Cl). HR-EM (ESI) *m/z*: Para C₂₆H₄₅NO₂ (M-Cl) calculado: 404,3523; hallado: 404,3526.

Ejemplo 21: Ácido 4-(((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S)-10,13-dimetil-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)oxi)-4-oxobutanoico (64)

El compuesto **64** se preparó de acuerdo con el procedimiento general II - preparación de hemisuccinato en C-3 a partir del compuesto **63** (103 mg, 0,38 mmol). La cromatografía en gel de sílice (25 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó 85 mg (60 %) del derivado **64**: pf 127,7-128,3 °C (acetona/*n*-heptano), [α]_D²⁰ +30,8 (c 0,27, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,74 (3H, s, H-18), 0,97 (3H, s, H-19), 2,58-2,71 (4H, m, OCCH₂CH₂CO), 4,75 (1H, tt, *J*₁ = 11,3, *J*₂ = 4,8, H-3), 5,69 (1H, ddd, *J*₁ = 5,6, *J*₂ = 2,9, *J*₃ = 1,4, H-17), 5,83 (1H, m, H-16). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 177,03, 171,66, 143,89, 129,29, 74,95, 56,16, 45,64, 42,00, 41,30, 36,09, 35,00, 34,92, 34,49, 32,25, 32,01, 29,28, 28,87, 27,00, 26,54, 23,31, 20,72, 17,03. Espectro IR (CHCl₃): 1717, 1726 (C=O, COOH); 1578 (C=C). EM (ESI) *m/z*: 397,3 (100 %, M + Na). HR-EM (ESI) *m/z*: Para C₂₃H₃₄O₄Na (M+Na) calculado: 397,23493; hallado: 397,23484.

Ejemplo 22: Ácido 3-(((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S)-10,13-dimetil-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)oxi)-3-oxopropanoico (65)

El compuesto **65** se preparó de acuerdo con el procedimiento general III - preparación de hemimalonato en C-3 a partir del compuesto **63** (102 mg, 0,37 mmol). La cromatografía en gel de sílice (25 % de acetato de etilo en éter de petróleo) dio (102 mg, 76 %) del derivado **65**: pf 156,7-157,8 °C (acetona/*n*-heptano), [α]_D²⁰ +30,4 (c 0,31, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,74 (3H, s, H-18), 0,98 (3H, s, H-19), 3,42 (2H, s, H-2'), 4,84 (1H, tt, *J*₁ = 11,3, *J*₂ = 4,8, H-3), 5,69 (1H, ddd, *J*₁ = 5,6, *J*₂ = 2,9, *J*₃ = 1,4, H-17), 5,83 (1H, m, H-16). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 169,06, 167,78, 143,84, 129,29, 76,90, 56,13, 45,64, 42,00, 41,32, 40,08, 36,06, 34,90 (2 x C), 34,48, 32,05, 31,99, 26,95,

26,51, 26,38, 23,27, 20,73, 17,03. Espectro IR (CHCl₃): 1760, 1735, 1719 (C=O); 1587 (C=C). EM (ESI) *m/z*: 383,2 (100 %, M + Na). HR-EM (ESI) *m/z*: Para C₂₂H₃₂O₄Na (M+Na) calculado: 383,2193; hallado: 383,2192.

Ejemplo 23: (3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-10,13-Dimetil-17-metilenhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol (66)

Se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite de parafina, 80 mg, 1,7 mmol) a una solución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (619 mg, 1,73 mmol) en dimetil sulfóxido sedado (4 ml) bajo una atmósfera inerte de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces, se añadió una solución de 17-oxo-5beta-androstan-3alfa-ol **47** (100 mg, 0,34 mmol) en tetrahidrofurano secado (3 ml) y después de agitar durante 1,5 h a 70 °C, se añadió una solución acuosa del cloruro de amonio. El producto se extrajo en cloroformo (2 x 20 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se evaporaron con presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (eluido con el 40 % de éter en éter de petróleo) proporcionando compuesto **66** (90 mg, 90 %): pf 147-149 °C (acetona/n-heptano), [α]_D²⁰ +30,5 (c 0,22, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,75 (3H, s, H-18), 0,93 (3H, s, H-19), 2,22 (1H, dtt, *J*₁ = 17,7, *J*₂ = 8,8, *J*₃ = 2, H_a-16), 2,47 (1H, dddd, *J*₁ = 16,9, *J*₂ = 10, *J*₃ = 4,4, *J*₄ = 2,2, H_b-16), 3,62 (1H, m, H-3), 4,50-4,62 (2H, m, =CH₂). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 162,07 (C-17), 100,79 (C-20), 71,97 (C-3), 54,63, 44,34, 42,32, 40,89, 36,59, 36,04, 35,97, 35,57, 34,88, 30,69, 29,60, 27,28, 26,51, 24,32, 23,53, 20,86, 18,66. Espectro IR (CHCl₃): 3609, 3451, 1031 (OH); 1653 (C=C). EM (ESI) *m/z*: 311,3 (100 %, M + Na). HR-EM (ESI) *m/z*: Para C₂₀H₃₂O₄Na (M+Na) calculado: 311,2345, hallado: 311,2344.

Ejemplo 24: Ácido 3-(((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-10,13-dimetil-17-metilenhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)oxi)-3-oxopropanoico (67)

El compuesto **67** se preparó de acuerdo con el procedimiento general III - preparación de hemimalonato en C-3 a partir del compuesto **66** (200 mg, 0,69 mmol). La cromatografía en gel de sílice (1-10 % de acetona en éter de petróleo) dio el compuesto **67** (239 mg, 92 %): pf 109-111 °C (acetona/n-heptano), [α]_D²⁰ +49,5 (c 0,31, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,76 (3H, s, H-18), 0,96 (3H, s, H-19), 2,23 (1H, m, H-16a), 2,48 (1H, m, H-16b), 3,40 (2H, s, COCH₂CO), 4,62 (2H, m, =CH₂), 4,83 (1H, m, H-3). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 169,29 (COOH), 167,84 (COO), 161,96 (C-17), 100,87 (C-20), 76,87 (C-3), 54,63, 44,34, 42,14, 40,93, 40,30, 36,01, 35,92, 35,15, 34,90, 32,13, 29,61, 27,06, 26,56, 26,38, 24,31, 23,44, 20,91, 18,67. Espectro IR (CHCl₃): 3510 (OH, COOH, monómero); 3120 (OH, COOH, dímero); 3069, 1654, 885 (=CH₂); 1778 (C=O, COOH, monómero); 1716 (C=O, COOH, monómero). EM (ESI) *m/z*: 397,3 (100 %, M + Na), 771,6 (10 %, 2M + Na). Para C₂₃H₃₄O₄ (374,5) calculado: 73,76 % de C, 9,15 % de H; hallado: 72,74 % de C, 9,37 % de H.

Ejemplo 25: Ácido 4-(((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-10,13-dimetil-17-metilenhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)oxi)-4-oxobutanoico (68)

El compuesto **68** se preparó de acuerdo con el procedimiento general II - preparación de hemisuccinato en C-3 a partir del compuesto **66** (200 mg, 0,69 mmol). La cromatografía en gel de sílice (10 % de acetona en éter de petróleo) dio el compuesto **68** (265 mg, 99 %) como una espuma sólida: [α]_D²⁰ +54,5 (c 0,30, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,76 (3H, s, H-18), 0,94 (3H, s, H-19), 2,23 (1H, m, H-16a), 2,47 (1H, m, H-16b), 2,56-2,68 (4H, m, OCCH₂CH₂CO), 4,61 (2H, m, =CH₂), 4,74 (1H, m, H-3). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 177,61 (COOH), 171,81 (COO), 162,03 (C-17), 100,82 (C-20), 75,09 (C-3), 54,66, 44,35, 42,15, 40,91, 36,04, 35,94, 35,25, 34,91, 32,32, 29,62, 29,44, 29,11, 27,11, 26,71, 26,41, 24,32, 23,48, 20,90, 18,67. Espectro IR (CHCl₃): 3516 (COOH, monómero), 3100 (COOH, dímero), 1754 (C=O, COOH, monómero), 1717 (C=O, COOH, dímero). EM (ESI) *m/z*: 411,2 (100 %, M + Na). Para C₂₄H₃₆O₄ (388,5) calculado: 74,19 % de C, 9,34 % de H; hallado: 73,97 % de C, 9,38 % de H.

Ejemplo 26: Ácido 5-(((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-10,13-dimetil-17-metilenhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)oxi)-5-oxopentanoico (69)

El compuesto **69** se preparó de acuerdo con el procedimiento general IV - preparación de hemiglutarato en C-3 a partir del compuesto **66** (200 mg, 0,6 mmol). La cromatografía en gel de sílice (10 % de éter en éter de petróleo) dio un sólido blanco que cristalizó en acetona/agua dando el hemiéster **69** deseado (134 mg, 53 %): pf 84-86 °C, [α]_D²⁰ +52,3 (c 0,17, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,76 (3H, s, H-18), 0,95 (3H, s, H-19), 2,16-2,28 (2H, m, H-16a, H-16b), 2,35-2,43 (4H, m, ácido glutárico), 4,58-4,65 (2H, m, =CH₂), 4,74 (1H, tt, *J*₁ = 11,3, *J*₂ = 4,7, H-3). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 178,33 (COOH), 172,38 (COO), 161,87 (C-17), 100,66 (C-20), 74,48 (C-3), 54,49, 44,19, 42,00, 40,75, 35,87, 35,78, 35,11, 34,76, 33,59, 32,90, 32,26, 29,46, 26,95, 26,64, 26,25, 24,16, 23,33, 20,74, 19,94, 18,51. Espectro IR (CHCl₃): 3517 (OH, COOH, monómero); 3069, 1654 (=CH₂); 2675 (OH, COOH, dímero); 1756 (C=O, COOH, monómero); 1713 (C=O, COOH, dímero); 1722 (C=O, éster). EM (ESI) *m/z*: 425,2 (100 %, M + Na). HR-EM (ESI) *m/z*: Para C₂₅H₃₈O₄Na (M+Na) calculado: 425,2662; hallado: 425,2662. Para C₂₅H₃₈O₄ (402,6) calculado: 74,59 % de C, 9,51 % de H; hallado: 74,31 % de C, 9,82 % de H.

Ejemplo 27: Cloruro de 2-(((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-10,13-dimetil-17-metilenhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)oxi)-N,N,N-trimetil-2-oxoetano-1-amonio (76)

A una solución de betaína (trimetil glicina, secada durante la noche a 50 °C, 255 mg, 1,6 mmol) en diclorometano secado se añadió cloruro de ácido oxálico (2,06 ml, 24 mmol) y N,N'-dimetilformamida (4 gotas). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Entonces, los disolventes se evaporaron con presión reducida y el residuo se trató con nitrometano secado (6 ml), piridina secada (0,3 ml) y el hidroxiderivado **66** (160 mg, 0,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y entonces, se vertió en agua y se acidificó con ácido clorhídrico diluido (5 %) hasta pH=4. El producto se extrajo en benceno. El extracto de benceno se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó con presión reducida. La doble cristalización (cloroformo/*n*-heptano) proporcionó sal de amonio cuaternario **76** (136 mg, 57 %); pf 175-177 °C, $[\alpha]_D^{20} +43,3$ (c 0,24, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 0,76 (3H, s, H-18), 0,95 (3H, s, H-19), 3,65 (9H, s a, N(CH₃)₃), 4,62 (2H, d, *J*₁ = 7,3, =CH₂), 4,80 (1H, tt, *J*₁ = 11,1, *J*₂ = 4,6, H-3), 4,88 (1H, s, H-2'). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 164,39, 161,84, 102,93, 100,91, 78,00, 63,48, 54,41, 44,31, 42,18, 40,86, 35,90, 35,10, 34,87, 32,16, 29,60, 27,03, 26,57, 26,30, 24,30, 23,39, 20,90, 18,68. Espectro IR (CHCl₃): 3070, 1654, 1416 (C=CH₂); 2960 (N(CH₃)₃); 1743 (C=O); 1258 (C-O). EM (ESI) *m/z*: 388,3 (100%, M - Cl), 389,3 (30%, M - Cl + 1). HR-EM (ESI) *m/z*: Para C₂₅H₄₂NO₂ (M-Cl) calculado: 388,3210, hallado: 388,3209.

Ejemplo 28: 3-(((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,Z)-17-Etiliden-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol) (82)

El hidroxiderivado **82** se preparó de acuerdo con la bibliografía (Chem. Pharm. Bull., 31, 3819-3828, (1983)).

Ejemplo 29: Ácido 3-(((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,Z)-17-etiliden-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)oxi)-3-oxopropanoico (83)

El compuesto **83** se preparó de acuerdo con el procedimiento general III - preparación de hemimalonato en C-3 a partir del compuesto **82** (200 mg, 0,66 mmol). La cromatografía en gel de sílice (1-10 % de acetona en éter de petróleo) dio el compuesto **83** (239 mg, 92 %); pf 126-128 °C (acetona/éter de petróleo), $[\alpha]_D^{20} +24,0$ (c 0,55, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,86 (3H, s, H-18), 0,95 (3H, s, H-19), 1,64 (3H, dt, *J*₁ = 7,1, *J*₂ = 2,0, H-21), 3,41 (1H, s, H-2'), 4,84 (1H, m, H-3), 5,12 (1H, qt, *J*₁ = 7,2, *J*₂ = 2,1, H-20). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 179,31 (COOH), 171,59 (COO), 150,42 (C-17), 113,45 (C-20), 76,94 (C-3), 56,42, 44,59, 41,87, 40,60, 37,50, 35,49, 35,05, 34,80, 32,13, 31,64, 29,03, 27,09, 26,58, 26,33, 24,54, 23,39, 21,19, 17,03, 13,25. Espectro IR (CHCl₃): 3516 (COOH, monómero), 3114 (COOH, dímero), 1751 (C=O, COOH, monómero), 1726 (C=O), 1717 (C=O, COOH, dímero). EM (ESI) *m/z*: 425,3 (100 %, M + Na). Para C₂₅H₃₈O₄ (402,5) calculado: 74,59 % de C, 9,51 % de H; hallado: 74,68 % de C, 9,42 % de H.

Ejemplo 30: Ácido 5-(((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,Z)-17-etiliden-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)oxi)-5-oxopentanoico (85)

El compuesto **85** se preparó de acuerdo con el procedimiento general IV - preparación de hemiglutarato en C-3 a partir del compuesto **82** (150 mg, 0,49 mmol). La cromatografía en gel de sílice (5-20 % de acetona en éter de petróleo) dio el compuesto **85** (178 mg, 86 %); pf 100-103 °C (acetona), $[\alpha]_D^{20} +57,3$ (c 0,39, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,85 (3H, s, H-18), 0,93 (3H, s, H-19), 1,64 (3H, dt, *J*₁ = 7,1, *J*₂ = 1,9, H-21), 2,34-2,44 (4H, m, hemiglutarato), 4,74 (1H, m, H-3), 5,11 (1H, qt, *J*₁ = 7,0, *J*₂ = 1,9, H-20). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 178,19 (COOH), 172,55 (COO), 150,50 (C-17), 113,39 (C-20), 74,67 (C-3), 56,44, 44,59, 42,08, 40,69, 37,53, 35,51, 35,17, 34,82, 33,77, 33,04, 32,41, 31,66, 27,14, 26,82, 26,36, 24,55, 23,44, 21,19, 20,12, 17,03, 13,25. Espectro IR (CHCl₃): 3517 (OH, COOH, monómero), 3116 (COOH, dímero), 1747 (C=O, COOH, monómero), 1722 (C=O), 1713 (C=O, COOH, dímero). EM (ESI) *m/z*: 439,2 (100 %, M + Na), 855,5 (5 %, 2M + Na). Para C₂₆H₄₀O₄ (416,6) calculado: 74,96 % de C, 9,68 % de H; hallado: 74,77 % de C, 9,72 % de H.

Ejemplo 31: (3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-10,13-Dimetil-17-(prop-1-en-2-il)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol (87)

El compuesto **87** se preparó de acuerdo con el procedimiento general VII - reacción de Wittig usando *n*-butil litio a partir de 3alfa,5beta-pregnan-20-ona **86** (1 g, 3,13 mmol). La cromatografía en gel de sílice (10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) dio compuesto **87** (760 mg, 76 %); pf 149-151 °C (acetona/*n*-heptano), $[\alpha]_D^{20} +16,6$ (c 0,39, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,54 (3H, s, H-18), 0,91 (3H, s, H-19), 1,75 (3H, s, H-21), 2,02 (1H, t, *J* = 9,1, H-17), 3,62 (1H, m, H-3), 4,69 (1H, s, H-22a), 4,83 (1H, s, H-22b). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 145,86 (C-20), 110,78 (=CH₂), 71,99 (C-3), 57,57 (C-17), 56,49 (C-14), 43,58, 42,31, 40,83, 39,25, 36,65, 36,39, 35,56, 34,80, 30,72, 27,34, 26,57, 25,67, 24,78, 24,36, 23,54, 21,04, 13,00. Espectro IR (CHCl₃): 3609, 3447, 1033 (OH); 3085, 1639 (=CH₂); 1376 (metil). EM (ESI) *m/z*: 339,2 (100 %, M + Na). Para C₂₂H₃₆O (316,5) calculado: 83,48 % de C, 11,46 % de H; hallado: 83,49 % de C, 11,55 % de H.

Ejemplo 32: Ácido 3-(((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-10,13-dimetil-17-(prop-1-en-2-il)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)oxi)-3-oxopropanoico (88)

El compuesto **88** se preparó de acuerdo con el procedimiento general VIII - preparación de hemimalonato en C-3 a partir del compuesto **87** (1 g, 3,13 mmol). La cromatografía en gel de sílice (10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) dio el compuesto **88** (760 mg, 76 %): pf 147,7-148,3 °C (acetona/*n*-heptano), $[\alpha]_D^{20} +37,9$ (c 0,23, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,55 (3H, s, H-18), 0,94 (3H, s, H-19), 1,75 (3H, s, H-21), 2,03 (1H, t, *J* = 9,2, H-17), 3,36-3,47 (2H, m, OCCH₂CO), 4,70 (1H, s, =CH₂), 4,79-4,91 (2H, m, H-3, =CH₂). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 168,86 (COOH), 168,03 (COO), 145,84 (C-20), 110,88 (=CH₂), 76,98 (C-3), 57,57 (C-17), 56,44 (C-14), 43,59, 42,11, 40,83, 40,20, 39,18, 36,32, 35,11, 34,81, 32,15, 27,11, 26,58, 26,44, 25,65, 24,80, 24,33, 23,46, 21,06, 13,02. Espectro IR (CHCl₃): 3599 (OH, COOH, monómero), 3128 (OH, COOH, dímero), 1761 (C=O, COOH, monómero), 1718 (C=O, COOH, dímero), 1638 (=CH₂). EM (ESI) *m/z*: 425,3 (100 %, M + Na). HR-EM (ESI) *m/z*: Para C₂₅H₃₈O₄Na (M+Na) calculado: 425,2662; hallado: 420,2700. Para C₂₅H₃₈O₄ (402,3) calculado: 74,59 % de C, 9,51 % de H; hallado: 74,32 % de C, 9,43 % de H.

Ejemplo 33: 3-Sulfato de piridinio (3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-17-yodo-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (93)

El compuesto **93** se preparó de acuerdo con el procedimiento general I - preparación de sulfato en C-3 a partir del compuesto **92** (3alfa-hidroxi-5beta-17beta-yodoandrostano, 255 mg, 0,63 mmol) proporcionando sulfato **93** (298 mg, 72%): pf 118-120 °C, $[\alpha]_D^{20} +58,5$ (c 0,39, CHCl₃/MeOH, (1,94:0,20). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,79 (3H, s, H-18), 0,92 (3H, s, H-19), 3,76 (1H, t, *J*, 9,4, H-17α), 4,39 (1H, tt, *J*₁ = 11,0, *J*₂ = 5,0, H-3), 7,32 (2H, ddd, *J*₁ = 7,6, *J*₂ = 4,3, *J*₃ = 1,5, H-2' y H-4', piridinio), 7,72 (1H, tt, *J*₁ = 7,7, *J*₂ = 1,8, H-3', piridinio), 8,64 (2H, dt, *J*₁ = 4,6, *J*₂ = 1,7, H-1' y H-5', piridinio). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 149,64 (C-1' y C-5', piridinio), 136,45 (C-3', piridinio), 128,63 (C-2' y C-4', piridinio), 78,88, 50,15, 46,46, 44,29, 42,33, 42,12, 40,61, 37,22, 35,55, 34,73, 34,43, 33,45, 27,92, 27,04, 26,47, 25,56, 23,19, 20,58, 17,03. Espectro IR (CHCl₃): 3434, 3608 (OH); 1385 (CH₃); 1027, 1034 (C-O). EM (ESI) *m/z*: 381,2 (100%, M - H - piridina). HR-EM (ESI) *m/z*: Para C₁₉H₃₀O₄S calculado: 481,0904; hallado: 481,0908.

Ejemplo 34: 3-Sulfato de piridinio (3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-17,17-difluoro-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (95)

El compuesto **95** se preparó de acuerdo con el procedimiento general I - preparación de sulfato en C-3 a partir del compuesto **94** (86 mg, 0,28 mmol) proporcionando compuesto **95** (96 mg, 73%): pf 185-187 °C, $[\alpha]_D^{20} +12,5$ (c 0,28, CHCl₃/MeOH, 1,97:0,04). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,84 (3H, s, H-19), 0,92 (3H, s, H-19), 4,46 (1H, tt, *J*₁ = 10,8, *J*₂ = 5,1, H-3), 8,09-7,99 (2H, m, H-2' y H-4', piridinio), 8,44-8,51 (1H, m, H-3', piridinio), 7,96-8,02 (2H, m, H-1' y H-5', piridinio). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃ y MeOH): δ 145,84 (C-1' y C-5', piridinio), 142,42 (C-3', piridinio), 127,27 (C-2' y C-4', piridinio), 79,51, 58,64, 49,62, 42,23, 40,48, 35,72, 35,45, 34,70, 33,44, 33,09, 29,23, 27,87, 26,89, 25,69, 23,34, 22,44, 20,06, 18,56, 13,46. Espectro IR (CHCl₃): 1350, 1121 (CF₂); 1247, 1168, 973, 947 (OSO₃). EM (ESI) *m/z*: 391,2 (100 %, M - 1 - piridina). HR-EM (ESI) *m/z*: Para C₁₉H₂₉F₂S calculado 391,1760; hallado 391,1757.

Ejemplo 35: (3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-10,13-Dimetilhexadecahidroespiro[ciclopenta[a]fenantren-17,2'-oxiran]-3-ol (96)

Se añadieron terc-butóxido de potasio (267 mg, 2,38 mmol) y yoduro de trimetilsulfonio (486 mg, 2,38 mmol) de una vez todos a una solución de 5beta-androstan-3alfa-ol (**47**, 346 mg, 1,19 mmol) en N,N-dimetilformamida secada (6 ml) bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Entonces, una solución acuosa saturada de cloruro de sodio se añadió y el producto se extrajo con cloroformo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y los disolventes se evaporaron con presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (0-15 % de acetato de etilo en éter de petróleo) dando el compuesto **96** (284 mg, 78 %): pf 149 - 150 °C (éter/éter de petróleo). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,85 (3H, s, H-18), 0,92 (3H, s, H-19), 2,60 (1H, d, *J* = 5,1, H-20a), 2,89 (1H, d, *J* = 5,1, H-20b), 3,63 (1H, m, H-3). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 71,84 (C-3), 70,71 (C-17), 53,72 (C-20), 53,05 (C-14), 42,23, 40,79, 40,38, 36,55, 36,15, 35,53, 34,84, 34,32, 30,66, 29,28, 27,18, 26,08, 23,70, 23,45, 20,34, 14,48. HR-EM (ESI) *m/z*: Para C₂₀H₃₂O₂Na (M+Na) calculado: 327,2294; hallado: 327,2293.

Ejemplo 36: 3-Sulfato de piridinio (3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-10,13-dimetilhexadecahidroespiro[ciclopenta[a]fenantren-17,2'-oxiran]-3-ilo (97)

El compuesto **97** se preparó de acuerdo con el procedimiento general I - preparación de sulfato en C-3 a partir del compuesto **96** (50 mg, 0,16 mmol) proporcionando compuesto **97** (36 mg, 47 %) como una espuma: $[\alpha]_D^{20} +8,5$ (c 0,14, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,83 (3H, s, H-18), 0,91 (3H, s, H-19), 2,64 (1H, d, *J* = 9,3, H-20a), 3,40 (1H, d, *J* = 10,5, H-20b), 4,43 (1H, m, H-3), 7,57 (2H, ddd, *J*₁ = 7,6, *J*₂ = 6,1, *J*₃ = 1,4, H-2', H-4', piridinio), 7,99 (1H, tt, *J*₁ = 7,7, *J*₂ = 1,8, H-3', piridinio), 8,75 (2H, d, *J* = 4,6, H-1', H-5', piridinio). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 83,60 (C-17), 71,83 (C-3), 58,54 (CH₂N₃), 51,52, 46,19, 42,12, 40,64, 36,69, 36,50, 35,49, 34,99, 34,80, 32,35, 30,62, 27,15, 26,34, 23,72, 23,43, 20,50, 14,30. Espectro IR (CHCl₃): 3140, 3093; 1638 (piridinio); 1252, 1147 (SO₃). EM (ESI) *m/z*: 383,3 (40 %, M - H - piridina). HR-EM (ESI) *m/z*: Para C₂₀H₃₁O₅S (M-H-piridina) calculado: 383,1897; hallado:

383,1895.

Ejemplo 37: (3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-17-(Azidometil)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3,17-diol (98)

Una solución del compuesto **96** (560 mg, 1,83 mmol), azida sódica (341 mg, 5,68 mmol) y cloruro de amonio (341 mg, 6,37 mmol) en etanol (28 ml) y agua (5,6 ml) se calentó a 90 °C durante la noche. Entonces se añadió agua, el etanol se evaporó y el producto se extrajo con cloroformo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y los disolventes se evaporaron con presión reducida. El residuo aceitoso mediante cromatografía en columna en gel de sílice (30 % de éter en éter de petróleo) dio 500 mg (78 %) de una espuma sólida blanca **98**: $[\alpha]_D^{20}$ 0,0 (c 0,11, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,86 (3H, s, H-18), 0,93 (3H, s, H-19), 3,26 (1H, d, *J* = 12, H_a-CH₂N₃), 3,54 (1H, d, *J* = 12, H_b-CH₂N₃), 3,63 (1H, m, H-3). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 83,60 (C-17), 71,83 (C-3), 58,54 (CH₂N₃), 51,52, 46,19, RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 71,84 (C-3), 70,71 (C-17), 53,72 (C-20), 53,05 (C-14), 42,23, 40,79, 40,38, 36,55, 36,15, 35,53, 34,84, 34,32, 30,66, 29,28, 27,18, 26,08, 23,70, 23,45, 20,34, 14,48. Espectro IR (CHCl₃): 3613, 1037 (3α-OH); 3562, 1116 (17β-OH); 2106 (azida). EM ESI *m/z*: 370,2 (100 %, M + Na). HR-EM (ESI) *m/z*: Para C₂₀H₃₃O₂N₃Na (M+Na) calculado: 370,2465; hallado: 370,2464.

Ejemplo 38: (4bR,6aR,8R,10aS,10bS,12aS)-8-Hidroxi-10a,12a-dimetilhexadecahidrocrisen-1(2H)-ona (99)

Se añadió yoduro de sodio (948 mg, 6,3 mmol) a una solución del compuesto **98** (220 mg, 0,63 mmol) en acetonitrilo secado (10 ml). Entonces se añadió cloruro de trimetilsililo (0,8 ml, 26,6 mmol) gota a gota bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y el avance de la reacción se controló mediante CCF. Después de la conversión completa, se añadió ácido clorhídrico diluido (5 %, 10 ml). El producto se extrajo con cloroformo (2 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de sulfato de sodio, solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y los disolventes se evaporaron con presión reducida. El residuo amarillento se cromatografió en gel de sílice (30 % de éter en éter de petróleo) dando 140 mg (73 %) de **99**: pf 201-201 °C (éter/éter de petróleo), $[\alpha]_D^{20}$ -23,6 (c 0,12, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,91 (3H, s, H-18), 1,06 (3H, s, H-19), 2,04 (1H, m, H-16a), 2,19 (1H, m, H-17a), 2,61 (1H, td, *J*₁ = 14,0 *J*₂ = 6,8, H-17b), 3,61 (1H, m, H-3). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 216,70 (C-17a), 71,86 (C-3), 51,73, 48,53, 41,71, 39,88, 37,34, 36,36, 35,68, 35,09, 35,00, 32,79, 30,74, 27,27, 26,11, 25,93, 23,49, 23,16, 19,87, 17,06. Espectro IR (CHCl₃): 3609, 1037 (OH); 1698 (C=O). EM ESI *m/z*: 327,2 (100 %, M + Na), 631,5 (15 %, 2M + Na). Para C₂₀H₃₂O₂ (304,4) calculado: 78,90 % de C, 10,59 % de H; hallado: 78,55 % de C, 10,49 % de H.

Ejemplo 39: (2R,4aS,4bS,6aS,10bS,6aS,12aR)-4a,6a-Dimetiloctadecahidrocrisen-2-ol (100)

El compuesto **100** se preparó a partir del compuesto **99** (110 mg, 0,36 mmol) de manera análoga a la preparación del compuesto **48**. La cromatografía del residuo en gel de sílice (30 % de éter en éter de petróleo) dio **100** (68 mg, 65 %): pf 187-189 °C (acetona/n-heptano), $[\alpha]_D^{20}$ +17,1 (c 0,20, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,78 (3H, s, H-18), 0,89 (3H, s, H-19), 3,62 (1H, m, H-3). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 72,07 (C-3), 51,26, 42,54, 42,45, 42,00, 40,77, 36,52, 36,03, 35,20, 35,09, 33,77, 30,77, 27,45, 27,39, 25,53, 24,23, 23,62, 21,66, 20,38, 17,09. Espectro IR (CHCl₃): 3609, 3447, 1031 (OH). EM ESI *m/z*: 313,3 (100 %, M + Na). Para C₂₀H₃₄O (290,4) calculado: 82,69 % de C, 11,80 % de H; hallado: 82,42 % de C, 11,71 % de H.

Ejemplo 40: 2-Sulfato de piridinio (2R,4aS,4bS,6aS,10bS,6aS,12aR)-4a,6a-dimetiloctadecahidrocrisen-2-ilo (101)

El compuesto **101** se preparó de acuerdo con el procedimiento general I - preparación de sulfato en C-3 a partir del compuesto **100** (30 mg, 0,10 mmol) proporcionando sulfato **101** (43 mg, 93 %): pf 173-174 °C, $[\alpha]_D^{20}$ +20,4 (c 0,27, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,76 (3H, s, H-18), 0,87 (3H, s, H-19), 4,45 (1H, m, H-3), 8,00 (2H, m, H-2', H-4', piridinio), 8,48 (1H, t, *J* = 7,8, H-3', piridinio), 8,98 (2H, d, *J* = 5,5, H-1', H-5', piridinio). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 145,87 (C-1', C-5'), 142,38 (C-3'), 127,32 (C-2', C-4'), 79,82 (C-3), 51,28, 42,52, 42,45, 42,02, 40,67, 35,95, 35,13, 34,97, 33,75, 33,34, 27,92, 27,3, 27,22, 25,45, 24,20, 23,53, 21,63, 20,34, 17,07. IR (CHCl₃): 3139, 3100, 1637, 1490 (piridinio); 1263, 1238, 1235, 1043 (SO₃). EM ESI *m/z*: 369,3 (100 %, M - H - piridina). HR-EM (ESI) *m/z*: Para C₂₀H₃₃O₄S (100 %, M-H-piridina) calculado: 369,2105; hallado: 369,2103.

Ejemplo 41: 1-((2R,4aS,4bS,6aS,10bS,12aR)-4a,6a-Dimetiloctadecahidrocrisen-2-il)-N-(terc-butoxicarbonil)-L-glutamato de 5-bencilo (105)

Una solución de diciclohexilcarbodiimida (1 M, benceno, 1 ml) se añadió a una solución agitada del compuesto **100** (200 mg, 0,68 mmol), 4-(N,N-dimetilamino)piridina (8,5 mg, 0,068 mmol) y ácido 5-bencil-N-benciloxicarbonil-L-glutámico (Boc-Glu(OBzl)-OH, 255 mg, 0,75 mmol) en benceno secado (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 5 h. Entonces, los sólidos se separaron por filtración y se lavaron con benceno seco. La mezcla de reacción se concentró (aproximadamente 2/3 del volumen), se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y el producto se extrajo en cloroformo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La cromatografía en gel de sílice (3 % de acetona en éter de petróleo) dio el compuesto **105** aceitoso

(375 mg, 89 %): $[\alpha]_D^{20} +17,5$ (c 0,19, CHCl_3). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,78 (3H, s, H-18), 0,90 (3H, s, H-19), 1,43 (9H, s, *t*-butil), 2,15-2,25 (1H, m, H-3'), 2,37-2,52 (2H, m, H-4'), 4,28 (1H, m, H-2'), 4,76 (1H, m, H-3), 5,10 (3H, m, NH, OCH_2Ph), 7,35 (5H, m, OCH_2Ph). RMN- ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 172,77 (C-1', C-5'), 156,15 (NHCO), 135,97 (C-1', bencil), 128,72 (C-2'', C-6'', bencil), 128,42 (C-4'', bencil), 128,35 (C-3'', C-5'', bencil), 80,06 (OCMe_3), 76,04 (C-3), 66,62 (OCH_2Ph), 53,23, 51,15, 42,51, 42,34, 41,81, 40,72, 35,97, 35,08, 34,77, 33,78, 32,15, 30,49, 28,48 (3 x C, OCMe_3), 28,16, 27,44, 27,17, 26,72, 25,39, 24,21, 23,54, 21,65, 20,40, 17,09. Espectro IR (CHCl_3): 3436, 1713 (NH-Boc); 3092, 3068, 1454 (bencil); 1730 (C=O); 1467, 1368, 1381, 1392 (Boc). EM (ESI) m/z : 632,4 (100 %, M + Na), 1242,6 (5 %, 2M + 1). Para $\text{C}_{37}\text{H}_{55}\text{NO}_6$ (609,8) calculado: 72,87 % de C, 9,09 % de H, 2,30 % de N; hallado: 73,15 % de C, 9,22 % de H, 2,15 % de N.

Ejemplo 42: Ácido (4S)-4-amino-5-(((2R,4aS,4bS,6aS,10bS,12aR)-4a,6a-dimetiloctadecahidrocrisen-2-il)oxi)-5-oxopentanoico (106)

Una solución del derivado de esteroide protegido **105** (118 mg, 0,19 mmol) en metanol (5 ml) se agitó en presencia de un catalizador de paladio sobre carbón activado (Pd/C, 10 %, 5 mg) con ligera presión positiva de hidrógeno a temperatura ambiente. La reacción se siguió mediante cromatografía de capa fina (éter de petróleo/acetona, 1:1). Después de 1,5 h, el catalizador se separó por filtración en una columna corta de gel de sílice y se lavó con cloroformo. Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron. La cromatografía en gel de sílice (10 % de acetona en éter de petróleo) dio el producto protegido con terc-butiloxycarbonilo (62 mg, 62 %). El residuo aceitoso se disolvió en ácido trifluoroacético concentrado (1 ml) y la solución se dejó reposar a temperatura ambiente durante 15 min. Entonces se eliminó el ácido clorhídrico mediante soplado de un flujo de nitrógeno. Al residuo se añadió una mezcla de piridina/metanol (0,5:4,5 ml) y la mezcla resultante se añadió gota a gota a una mezcla de hielo y agua (5 ml). Después de 5 h, se separó por filtración el precipitado blanco y se secó a 50 °C durante la noche proporcionando el compuesto **106** (34 mg, 68 %): pf 162 - 165 °C (metanol), $[\alpha]_D^{20} +20,7$ (c 0,26, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 1,80:0,04). RMN- ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}$): δ 0,72 (3H, s, H-18), 0,85 (3H, s, H-19), 2,41 (2H, m, H-3', H-4'), 3,68 (1H, m, H-2'), 4,75 (1H, m, H-3). RMN- ^{13}C (101 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}$): δ 177,55 (COOH), 171,27 (COO), 76,71 (C-3), 53,42, 50,95, 42,22, 42,06, 41,59, 40,54, 35,72, 34,82, 34,43, 33,49, 33,27, 31,83, 27,47, 27,14, 26,92, 26,42, 25,15, 23,94, 23,18, 21,33, 20,12, 16,73. Espectro IR (CHCl_3): 2650, 2170, 1610 (NH_3^+); 1743 (C=O); 1571 (COO $^-$). EM (ESI) m/z : 418,3 (100%, M - H), 837,5 (40%, 2M - H). HR-EM (ESI) m/z : Para $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{NO}_4$ (M-H) calculado: 418,2962; hallado: 418,2959.

Ejemplo 43: 1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-3-(Metoximetoxi)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17(2H,10H,14H)iliden)-2-(tosiloxi)hidrazina (108)

A una solución de 3alfa-metoxi-5beta-andostan-17-ona **107** (1,00 g, 3 mmol) y tosil hidrazida (1,63 g, 8,5 mmol) en metanol secado (70 ml) se añadió tamiz molecular en polvo (40 de malla, 2 g). La mezcla se llevó a reflujo mientras se agitaba bajo atmósfera inerte durante 72 h. El avance de la reacción se controló mediante CCF, usando éter de petróleo/acetona, 4:1. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se separó por filtración. El filtrado se concentró con presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (100 ml), el precipitado se separó por filtración y el filtrado se evaporó con presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (3 x 25 ml), salmuera (25 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se evaporaron con presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (15 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionando 1,05 g de hidrazona **108** (67,4 %): pf 97,4-99,5 °C, $[\alpha]_D^{20} +44,2$ (c 0,33, CHCl_3). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,82 (3H, s, H-18), 0,92 (3H, s, H-19), 2,43 (3H, s, Tos), 3,36 (3H, s, H-2', MOM), 3,52 (1H, m, H-3), 4,67 (2H, s, H-1', MOM) 7,29 (2H, m, H-2'' y H-4'', Tos), 7,81 (2H, d, $J = 8,3$, H-1'' y H-5'', Tos). RMN- ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 129,49, 128,64, 128,02, 125,96, 94,62, 55,16, 53,29, 41,95, 40,58, 35,32, 35,23, 34,85, 33,53, 31,76, 27,69, 26,91, 25,83, 25,34, 23,25, 21,82, 21,64, 20,15, 20,09, 19,79, 16,65, 13,69. Espectro IR (CHCl_3): 2938 (CH_2); 1659 (C=N); 1167 (SO_3); 1045, 1036 (COCOC). EM (ESI) m/z : 503,2 (10 %, M - CH_3). Para $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (518,7) calculado: 64,84 % de C, 8,16 % de H, 5,40 % de N; hallado: 65,17 % de C, 8,50 % de H, 5,08 % de N.

Ejemplo 44: (3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S)-3-(Metoximetoxi)-10,13-dimetil-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantreno (109)

Se enfrió tosilhidrazona **108** (1 g, 1,93 mmol) en tetrahidrofurano secado (30 ml) hasta 0 °C y mientras se agitaba se añadió metil-litio (14 ml, 1,6 M de éter) bajo atmósfera inerte. La reacción se agitó durante 2 h a 0 °C, durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se volvió a enfriar entonces hasta 0 °C y se extinguió con agua (50 ml). El producto se extrajo en acetato de etilo (3 x 25 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido cítrico acuoso (5 %, 30 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se evaporaron con presión reducida. El residuo (880 mg) se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (1 % de acetona en éter de petróleo) proporcionando 606,4 mg (98 %) de olefina de no cristalización **109**: $[\alpha]_D^{20} +20,2$ (c 0,35, CHCl_3). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,74 (3H, s, H-18), 0,95 (3H, s, H-19), 3,37 (3H, s, H-2' MOM), 3,53 (1H, tt, $J_1 = 11,2$, $J_2 = 4,7$, H-3), 4,69 (2H, s, H-1', MOM), 5,67 (1H, ddd, $J_1 = 5,8$, $J_2 = 3,0$, $J_3 = 1,5$, H-16), 5,83 (1H, ddd, $J_1 = 5,8$, $J_2 = 2,5$, $J_3 = 1,1$, H-16). RMN- ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 144,08 (C-17), 129,45 (C-16), 94,75 (O-C-O), 77,01 (C-3), 56,33, 55,31, 45,81, 42,44, 41,44, 36,27, 35,52, 35,21, 34,68, 33,82, 32,19, 27,84, 27,39, 26,76, 23,56, 20,86, 17,19. Espectro IR (CHCl_3): 3049 (C=C); 2935 (CH_2); 1047, 1036 (COCOC). EM (ESI)

m/z: 341,4 (100 %, M + Na). HR-EM (ESI) *m/z*: Para C₂₁H₃₄O₂Na (M+Na) calculado: 341,2451; hallado: 341,2452. Para C₂₁H₃₄O₂ (318,5) calculado: 79,19 % de C, 10,76 % de H; hallado: 79,29 % de C, 10,85 % de H.

Ejemplo 45: (3R,5R,8S,9S,10S,13R,14S,16R)-3-(Metoximetoxi)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-16-ol (110)

A una solución saturada del dímero de 9-borabicyclo[3,3,1]nonano (102 ml, 51 mmol) que se enfrió hasta 0 °C bajo atmósfera inerte se añadió una solución de olefina **109** (2 g, 6,30 mmol) en tetrahidrofurano (42 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C bajo argón durante 4 h. Se añadió agua (32,6 ml) e hidróxido de sodio acuoso (10 %, 32,6 ml), peróxido de hidrógeno (30 %, 48,6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Entonces, se añadieron sulfito de sodio (3,36 g), ácido acético (98 %, 16,4 ml), agua (80,8 ml) y ácido cítrico acuoso (5 %, 81,8 ml). El producto se extrajo en acetato de etilo (3 x 80 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), bicarbonato de sodio acuoso (5 %, 2 x 50 ml), de nuevo con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se evaporó con presión reducida y la cromatografía del residuo en gel de sílice (1-5 % de acetona en éter de petróleo) dio 1,26 mg (60 %) de derivado de hidroxilo **110**: *pf* 98,7-100 °C (acetona/*n*-heptano), $[\alpha]_D^{20} +16,6$ (c 0,33, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,69 (3H, s, H-18), 0,91 (3H, s, H-19), 3,37 (3H, s, H-2', MOM), 3,53 (1H, tt, *J*₁ = 11,2, *J*₂ = 4,7, H-3), 4,45 (1H, tdd, *J*₁ = 7,6, *J*₂ = 6,0, *J*₃ = 1,6, H-16), 4,69 (2H, s, H-1', MOM). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 94,72 (C-3), 77,03 (C-16), 72,07, 55,30, 52,31, 52,29, 42,28, 42,11, 40,80, 39,06, 37,44, 35,86, 35,54, 35,05, 33,74, 27,88, 27,33, 26,85, 23,56, 20,59, 18,81. Espectro IR (CHCl₃): 3612 (OH); 2941 (CH₂); 1040 (COCOC). EM (ESI) *m/z*: 359,3 (100 %, M + Na). HR-EM (ESI) *m/z*: Para C₂₁H₃₅O₃ (M+Na) calculado: 359,2558; hallado: 359,2558. Para C₂₁H₃₆O₃ (336,5) calculado: 74,95 % de C, 10,78 % de H; hallado: 74,68 % de C, 11,02 % de H.

Ejemplo 46: (3R,5R,8S,9S,10S,13R,14S)-3-(Metoximetoxi)-10,13-dimetilhexadecahidro-16H-ciclopenta[a]fenantren-16-ona (111)

El compuesto **110** (3,17 g, 9,4 mmol) se disolvió en diclorometano recientemente secado (150 ml). Entonces, se añadió clorocromato de piridinio (16,7 g, 77,5 mmol) en piridina secada (10 ml). La mezcla se agitó bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una columna pequeña de gel de sílice (15 g), mientras se agitaba con acetato de etilo. Los disolventes se evaporaron; el residuo se volvió a disolver en acetato de etilo y se lavó con ácido cítrico acuoso (5 %, 2 x 40 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 30 ml), de nuevo solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación de disolventes con presión reducida proporcionó 2,59 g (95 %) de **111**: *pf* 107,9-108 °C (acetona/*n*-heptano), $[\alpha]_D^{20} -134,7$ (c 0,35, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,86 (3H, s, H-18), 0,95 (3H, s, H-19), 3,37 (3H, s, H-2', MOM), 3,54 (1H, ddd, *J*₁ = 15,8, *J*₂ = 11,1, *J*₃ = 4,7, H-3), 4,69 (2H, s, H-1', MOM). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 218,91 (C=O), 94,78 (C-3), 56,12, 55,34, 51,91, 42,05, 40,68, 39,49, 39,40, 38,56, 35,47, 35,25, 35,10, 33,71, 27,87, 27,13, 26,89, 23,49, 20,50, 18,23. Espectro IR (CHCl₃): 2937 (-CH₂-); 1737 (C=O); 1045, 1037 (COCOC). EM (ESI) *m/z*: 335,3 (32 %, M + H) 273,2 (100 %). HR-EM (ESI) *m/z*: Para C₂₁H₃₅O₃ (M+H) calculado: 335,2586; hallado: 335,2579. Para C₂₁H₃₄O₃ (334,5) calculado: 75,41 % de C, 10,25 % de H; hallado: 75,66 % de C, 10,33 % de H.

Ejemplo 47: (3R,5R,8S,9S,10S,13R,14S)-3-Hidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-16H-ciclopenta-[a]fenantren-16-ona (112)

A una solución del derivado protegido **111** (3,4 g, 10,2 mmol) en metanol (95 ml) se añadió ácido clorhídrico (1,8 ml, 37 %) en metanol (30 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se concentró con presión reducida. El producto se extrajo en acetato de etilo (3 x 70 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado, solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y los disolventes se evaporaron con presión reducida. Se obtuvo hidroxiketona **112** (3,17 g, 93 %): *pf* 135,8-136,7 °C (acetona/*n*-heptano), $[\alpha]_D^{20} -167,4$ (c 0,33, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,86 (3H, s, H-18), 0,96 (3H, s, H-19), 3,65 (1H, tt, *J*₁ = 10,8, *J*₂ = 4,7, H-3). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 218,88 (C=O), 71,81, 56,12, 51,91, 42,01, 40,74, 39,48, 39,40, 38,56, 36,55, 35,49, 35,22, 34,96, 30,64, 27,09, 26,93, 23,45, 20,51, 18,23. Espectro IR (CHCl₃): 2936 (CH₂); 1736 (C=O); 3609, 1032 (OH). EM (ESI) *m/z*: 290,2 (100 %, M). HR-EM (ESI) *m/z*: Para C₁₉H₃₀O₂ (M+Na) calculado: 313,2138; hallado: 313,2137. Para C₁₉H₃₀O₂ (290,4) calculado: 78,57 % de C, 10,41 % de H; hallado: 78,27 % de C, 10,36 % de H.

Ejemplo 48: (3R,5R,8S,9S,10S,13R,14S)-10,13-Dimetil-16-metilenhexadecahidro-1H-ciclo-penta[a]fenantren-3-ol (113)

El compuesto **113** se preparó a partir del compuesto **112** (800 mg, 2,76 mmol) de manera análoga a la preparación del compuesto **66**. La cromatografía en gel de sílice (1-5 % de acetona en éter de petróleo) dio 756 mg (95 %) del compuesto **113**: *pf* 165,3-165,6 °C (acetona/*n*-heptano), $[\alpha]_D^{20} -69,8$ (c 0,35, CHCl₃). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,86 (3H, s, H-18), 0,96 (3H, s, H-19), 4,88 (ddh, *J*₁ = 4,4, *J*₂ = 3,0, *J*₃ = 1,6, 1H), 3,63 (tt, *J*₁ = 11,1, *J*₂ = 4,7, 1H), 2,33 (ddt, *J*₁ = 16,1, *J*₂ = 7,5, *J*₃ = 1,6, 1H). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 151,39 (=CH₂), 107,09 (C-16), 71,99 (C-3), 54,39, 49,61, 42,23, 40,89, 40,78, 38,79, 36,63, 35,96, 35,50, 34,91, 33,54, 30,71, 27,29, 26,85, 23,53, 20,92, 17,76. Espectro IR (CHCl₃): 3609 (OH); 3015, 1658 (=CH₂); 2934 (CH₂). EM (ESI) *m/z*: 311,3 (100 %, M + Na). HR-EM

(ESI) *m/z*: Para C₂₅H₃₈O₄Na (M+Na) calculado: 311,2345; hallado: 311,2344. Para C₂₀H₃₂O (288,5) calculado: 83,27 % de C, 11,18 % de H; hallado: 83,02 % de C, 11,07 % de H.

5 **Ejemplo 49: 3-Sulfato de piridinio (3R,5R,8S,9S,10S,13R,14S)-10,13-dimetil-16-metilenhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (114)**

El compuesto **114** se preparó de acuerdo con el procedimiento general I - preparación de sulfato en C-3 a partir del compuesto **113** (83 mg, 0,29 mmol) proporcionando sulfato **114** (66 mg, 56 %): pf 180-182 °C (cloroformo), [α]_D²⁰ -41,9 (c 0,35, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,70 (3H, s, H-18), 0,91 (3H, s, H-19), 2,30 (1H, dd, *J*₁ = 16,0, *J*₂ = 7,7), 4,45 (1H, tt, *J*₁ = 11,2, *J*₂ = 4,9 H-3), 4,87 (2H, m, =CH₂), 8,02 (2H, m, H-2' y H-4', piridinio), 8,48 (1H, t, *J* = 8,6, H-3', piridinio), 8,99 (2H, d, *J* = 5,2, H-1' y H-5', piridinio). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 218,89 (C-16), 178,74, 145,89 (C-1' y C-5', piridinio), 142,39 (C-3', piridinio), 127,31 (C-2' y C-4', piridinio), 79,51 (C-3), 56,11, 51,94, 42,05, 40,68, 39,48, 39,38, 38,57, 35,42, 35,21, 34,85, 33,42, 27,85, 26,85, 26,82, 23,68, 20,40, 18,02. Espectro IR (CHCl₃): 1736 (C=O); 1656 (C=C); 1460 (=CH, piridina); 1263, 1171, 969, 947 (OSO₃). EM (ESI) *m/z*: 467,2 (100 %, M + H - piridina). HR-EM (ESI) *m/z*: Para C₂₀H₃₁O₄S calculado: 367. 1946; hallado: 367,1945.

15 **Ejemplo 50: Ácido 4-(((3R,5R,8S,9S,10S,13R,14S)-10,13-dimetil-16-metilenhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)oxi)-4-oxobutanoico (115)**

20 El compuesto **115** se preparó de acuerdo con el procedimiento general II - preparación de hemisuccinato en C-3 a partir del compuesto **113** (95 mg, 0,33 mmol). La cromatografía en gel de sílice (10-20 % de acetona en éter de petróleo) dio el compuesto **115** (120,4 mg, 84,3 %): pf 165-165,7 °C (acetona/*n*-heptano), [α]_D²⁰ -36,8 (c 0,29, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,73 (3H, s, H-18), 0,94 (3H, s, H-19), 2,38-2,27 (2H, m, H-16a, H-16b), 2,72-2,55 (4H, m, ácido succínico), 4,76 (1H, tt, *J*₁ = 11,4, *J*₂ = 4,7, H-3), 4,89 (2H, ddq, *J*₁ = 4,2, *J*₂ = 2,9, *J*₃ = 1,5, =CH₂), 4,58-4,65 (2H, m,), 4,74 (1H, tt, *J*₁ = 11,3, *J*₂ = 4,7). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 177,07 (COOH), 171,82 (COO), 151,29 (=CH₂), 107,14 (C-16), 75,11 (C-3), 54,37, 49,61, 42,04, 40,89, 40,77, 38,75, 35,90, 35,16, 34,93, 33,51, 32,34, 29,43, 29,00, 27,11, 26,72, 23,49, 20,94, 17,75. Espectro IR (CHCl₃): 3518 (OH, COOH, monómero); 3070, 1657 (=CH₂); 2674 (OH, COOH, dímero); 1752 (C=O, COOH, monómero); 1717 (C=O, COOH, dímero); 1727 (C=O, éster). EM (ESI) *m/z*: 387,3 (100 %, M - 1). HR-EM (ESI) *m/z*: Para C₂₄H₃₅O₄ (M-H) calculado: 387,2541; hallado: 387,2527. Para C₂₄H₃₅O₄ (388,5) calculado: 74,19 % de C, 9,34 % de H; hallado: 74,19 % de C, 9,34 % de H.

30 **La preparación de compuestos 116-128 está resumida en la tabla 1.**

35 **Ejemplo 51: 1-((3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S)-10,13-Dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il) 2-((terc-butoxicarbonil)amino)pentanodioato de (R)-5-bencilo (129)**

El compuesto **129** se preparó a partir del compuesto **48** (309 mg, 1,11 mmol) de manera análoga a la preparación del compuesto **105**. La cromatografía en gel de sílice (3 % de acetona en éter de petróleo) dio 214 mg (36 %) de producto deseado ligeramente impuro y 361 mg (54 %) del compuesto aceitoso puro **129**: [α]_D²⁰+17,8 (c 0,27, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,68 (3H, s, H-18), 0,93 (3H, s, H-19), 1,43 (9H, s, O^tBu), 2,20 (1H, m, H-3a'), 2,44 (2H, m, H-4'), 4,28 (1H, m, H-2'), 4,84 (1H, m, H-3), 4,76 (1H, m, H-3), 5,11 (3H, m, OCH₂Ph a NH). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 172,59 (C-1'), 171,63 (C-5'), 155,34 (NHCO), 135,80 (C-1, bencil), 128,55 (2 x C-3, bencil), 128,24 (C-4, bencil), 128,18 (2 x C-2, bencil), 79,88 (O^tBu), 75,85 (C-3), 66,45 (OCH₂Ph), 54,50, 53,05, 41,95, 40,93, 40,73, 40,48, 38,98, 36,18, 35,06, 34,73, 32,15, 30,32, 28,32, 28,0, 27,0, 26,70, 26,55, 25,51, 23,32 (3 x C, O^tBu), 20,86, 20,59, 17,50. I¹³C (CHCl₃): 3092, 3068 (CH, bencil); 1730 (C=O, éster); 1713 (C=O, amida); 1499 (NH, amida); 1260, 1235 (OCN, éster); 1165 (O^tBu). EM (ESI) *m/z*: 618,2 (100%, M + Na), 619,2 (40%, M + Na + 1). HR-EM (ESI) *m/z*: Para C₃₆H₅₃NO₆Na [M+Na] calculado: 618,3765; hallado: 618,3763. Para C₃₆H₅₃NO₆ (595,2) calculado: 72,57 % de C, 8,97 % de H, 2,35 % de N; hallado: 72,52 % de C, 9,12 % de H, 2,11 % de N.

45 **Ejemplo 52: Ácido (4S)-4-amino-5-(((3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)oxi)-5-oxopentanoico (130)**

El compuesto **130** se preparó a partir del compuesto **129** (361 mg, 0,61 mmol) de manera análoga a la preparación del compuesto **106** proporcionando 186 mg (80 %) de **130**: pf 167-168 °C, [α]_D²⁰+24,4 (c 0,16, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃ + 3 gotas de MeOD): δ 0,61 (3H, s, H-18), 0,88 (3H, s, H-19), 2,40 (2H, t, *J* = 6,3, H-3'), 3,69 (1H, dd, *J*₁ = 8,1, *J*₂ = 3,4, H-2'), 4,75 (1H, m, H-3). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 177,51 (COOH), 171,32 (COO), 76,61 (C-3), 54,40, 53,24, 41,83, 40,79, 40,65, 40,31, 38,83, 36,04, 34,85, 34,59, 33,10, 31,94, 27,37, 26,87, 26,57, 26,38, 25,36, 23,14, 20,72, 20,42, 17,32. Espectro IR (CHCl₃): 2646, 2179, 1609 (NH₃⁺); 1748 (C=O, éster); 1570 (COOH). EM (ESI) *m/z*: 406,3 (100%, M + 1), 428,3 (99%, M + Na). HR-EM (ESI) *m/z*: Para C₂₄H₄₀NO₄ [M+1] calculado: 406,2951, hallado: 406,2951.

50 **Ejemplo 53: Ácido 1-((3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (131), mezcla de isómeros**

55 Se añadió diisopropiltilamina (336 μl, 1,93 mmol) a una solución de amina **57** (200 mg, 0,64 mmol) en nitroetano (10 ml) a temperatura ambiente. Entonces, la mezcla de reacción se calentó a 105 °C durante 22 h seguido de

calentamiento a 125 °C durante 20 h adicionales. La mezcla de reacción bruta se concentró y se purificó directamente mediante cromatografía en columna en gel de sílice (4:1:0,1 éter de petróleo/acetona/ácido acético) proporcionando el compuesto **131** (45 mg, 18 %) como una mezcla de ácidos carboxílicos (1:1 de acuerdo con RMN): pf 85-86,6 °C, $[\alpha]_D^{20} +20,1$ (c 0,15, CHCl₃). RMN-¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 0,69 (3H, s, H-18), 0,95 (3H, s, H-19), 0,99 (1H, m, H-14), 1,09-1,465 (2H, m, H-7), 1,16-1,735 (2H, m, H-12), 1,16-1,43 (2H, m, H-17), 1,16-1,65 (2H, m, H-15), 1,27-1,42 (2H, m, H-11), 1,24-1,87 (2H, m, H-6), 1,26-1,91 (2H, m, H-4), 1,34 (1H, m, H-8), 1,34 (1H, m, H-9), 1,50 (1H, m, H-5), 1,61 (2H, m, H-16), 2,75 (2H, m, NC(=O)CH₂CH(COOH)CH₂), 3,25 (1H, m, NC(=O)CH₂CH(COOH)CH₂), 3,66 (2H, m, NC(=O)CH₂CH(COOH)CH₂), 4,01 (1H, a, H-3). RMN-¹³C (150,9 MHz, CDCl₃): δ 176,48 (COOH), 172,09 (NC(=O)CH₂CH(COOH)CH₂), 54,58 (C-14), 51,71 (C-3), 45,17 (NC(=O)CH₂CH(COOH)CH₂), 42,51 (C-5), 40,94 (C-13), 41,01 (C-9), 40,50 (C-17), 39,04 (C-12), 36,17 (C-8), 36,05 (NC(=O)CH₂CH(COOH)CH₂), 35,95 (C-1), 34,73 (C-10), 34,56 (NC(=O)CH₂CH(COOH)CH₂), 30,15 (C-4), 27,09 (C-6), 26,86 (C-7), 25,51 (C-15), 24,70 (C-2), 23,63 (C-19), 20,84 (C-11), 20,58 (C-16), 17,52 (C-18). Espectro IR (CHCl₃): 3513 (OH), 2935 (CH₂), 1754 (COOH), 1714 (C=O), 1674 (amida). EM (ESI) *m/z*: 1184,8 (40%, 3M + Na), 797,5 (65%, 2M + Na), 410,3 (100%, M + Na), 388,3 (15%, M + H). HR-EM (ESI) *m/z*: para C₂₄H₃₇O₃NNa (M+Na) calculado: 410,2666, hallado 410,2671; para C₂₄H₃₃O₃N [M + H] calculado: 388,2846, hallado 388,2852.

Ejemplo 54: (3S,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-10,13-Dimetil-17-metilenhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol (132)

Una solución de yoduro de metiltrifenilfosfonio (14,27 g, 35,20 mmol) en dimetil sulfóxido (80 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min bajo atmósfera inerte. Entonces se añadió hidruro de sodio (50 % en aceite de parafina, 1,44 g, 35,97 mmol). Después de 1 h de agitación, se añadió una solución de 3beta-5beta-androstan-17-ona (2,0 g, 6,89 mmol) en dimetil sulfóxido (80 ml) y después de 2,5 h de agitación a 70 °C bajo atmósfera inerte, la mezcla de reacción se vertió en salmuera. El sólido blanco precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con salmuera, se secó y los disolventes se evaporaron *in vacuo*. El residuo se cromatografió en gel de sílice (5-10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 1,85 g (93 %) de **132**: pf 140,5-141,3 °C (acetona/n-heptano), $[\alpha]_D^{20} +20,9$ (c 0,29, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,77 (3H, s, H-18), 0,98 (3H, s, H-19), 4,11 (1H, m, H-3), 4,60-4,64 (2H, m, =CH₂). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 162,23 (CH=), 100,73 (=CH₂), 67,29 (C-3), 54,80, 44,40, 40,20, 36,83, 36,12, 35,78, 35,46, 33,68, 30,17, 29,62, 28,01, 26,73, 26,35, 24,31, 24,07, 21,15, 18,69. Espectro IR (CHCl₃): 3616, 1028 (OH); 1653 (C=C). EM: ESI *m/z* 311,3 (100 %, M +Na). HR-EM (CI) *m/z* para C₂₀H₃₂O (M) calculado: 288,2453, hallado 288,2455. Para C₂₀H₃₂O (288,5) calculado: 83,27 % de C, 11,18 % de H; hallado: 83,22 % de C, 11,34 % de H.

Ejemplo 55: (3S,5R,8S,9S,10S,13R,14S,17S)-10,13,17-Trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol (133)

El compuesto **133** se preparó de acuerdo con el procedimiento general V – hidrogenación catalítica a partir del compuesto **132** (718 mg, 2,49 mmol). Compuesto **133** (723 mg, 99 %): pf 145,6-146,2 °C (acetona/n-heptano), $[\alpha]_D^{20} +8,0$ (c 0,27, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,53 (3H, s, H-18), 0,82 (3H, d, *J* = 6,8, H-20), 0,97 (3H, s, H-19), 4,11 (1H, m, H-3). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 67,36, 56,13, 45,34, 42,36, 40,30, 37,94, 36,86, 36,03, 35,45, 33,72, 30,40, 30,21, 28,01, 26,83, 26,64, 24,89, 24,11, 21,01, 13,99, 12,20. Espectro IR (CHCl₃): 3616, 1030 (OH); 1379 (CH₃). EM: ESI *m/z* 313,3 (100 %, M +Na). HR-EM (ESI) *m/z* Para C₂₀H₃₄ONa (M+Na) calculado: 313,25019, hallado 313,25046. Para C₂₀H₃₄O (290,5) calculado: 82,69 % de C, 11,80 % de H; hallado: 82,53 % de C, 11,41 % de H.

Ejemplo 55: 4-Metilbencenosulfonato de (3S,5R,8S,9S,10S,13R,14S,17S)-10,13,17-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (134)

El compuesto **134** se preparó de acuerdo con el procedimiento general VIII – tosilación a partir del compuesto **133** (0,84 g, 2,89 mmol). Compuesto **134** (1,12 g, 87%): pf 112,6-113,8 °C (diel éter/n-heptano), $[\alpha]_D^{20} +10,1$ (c 0,30, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,51 (3H, s, H-18), 0,81 (3H, d, *J* = 6,8, H-20), 0,95 (3H, s, H-19), 2,44 (3H, s, CH₃-tosylate), 4,83 (1H, m, H-3), 7,32 (2H, d, *J* = 8,2, tosilato), 7,78 (2H, d, *J* = 8,2, tosilato). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 144,39 (C-1', tosilato), 134,92 (C-4', tosilato), 129,83 (C-1', C-5', tosilato), 127,75 (C-2', C-6', tosilato), 81,08 (C-3), 56,05, 45,30, 42,32, 40,61, 37,85, 36,98, 35,95, 34,95, 31,49, 30,35, 30,24, 26,43, 26,37, 25,95, 24,83, 23,79, 21,77, 20,95, 13,96, 12,17. Espectro IR (CHCl₃): 1175 (SO₂); 903 (C-OTs). EM: ESI *m/z* 467,3 (60 %, M + Na), 911,7 (100 %, 2M + Na). HR-EM (ESI) *m/z* para C₂₇H₄₀O₃NaS (M+Na) calculado: 467,25904, hallado 467,25907. Para C₂₇H₄₀O₃S (444,67) calculado: 72,53 % de C, 9,07 % de H; hallado: 73,08 % de C, 9,33 % de H.

Ejemplo 56: (3R,5R,8S,9S,10S,13R,14S,17S)-3-Azido-10,13,17-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantreno (135)

El compuesto **135** se preparó de acuerdo con el procedimiento general IX – sustitución de grupo protector de tosilato por azida alcalina a partir del compuesto **134** (2,05 g, 4,62 mmol). Compuesto **135** (1,32 g, 91%): pf 59-59,5 °C (cloroformo/metanol), $[\alpha]_D^{20} +33,5$ (c 0,31, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,52 (3H, s, H-18), 0,82 (3H, d, *J* = 6,8, H-20), 0,94 (3H, s, H-19), 3,31 (1H, m, H-3). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 61,45 (C-3), 55,88, 45,26, 42,65, 42,32, 41,02, 37,78, 36,19, 35,84, 34,95, 32,65, 30,38, 27,27, 26,90, 26,70, 24,88, 23,65, 20,73, 13,99, 12,18.

Espectro IR (CHCl₃): 2942, 2869 (CH₃); 2094 (N₃). EM: Cl *m/z* 316,3(15 %, M + 1), 273,3 (100 %, M - N₃), 287,3 (80 %, M - N₂). HR-EM (Cl) *m/z* para C₂₀H₃₃ (M-N₃) calculado. 273,2584, hallado 273,2582. Para C₂₀H₃₃N₃ (315,3) calculado: 76,14 % de C, 10,54 % de H, 13,32 % de N; hallado: 76,48 % de C, 10,72 % de H, 13,05 % de N.

5 **Ejemplo 57: Clorhidrato de (3R,5R,8S,9S,10S,13R,14S,17S)-10,13,17-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[*a*]fenantren-3-amina (136)**

La azida **135** (693 mg, 2,20 mmol) se disolvió en metanol (25 ml) y EtOAc (12 ml) y se añadió paladio al 5 % sobre CaCO₃ (80 mg) a la mezcla de reacción. La mezcla se hidrogenó durante 18 h con una ligera sobrepresión de hidrógeno. El catalizador entonces se separó por filtración, el disolvente se evaporó *in vacuo* y el residuo se disolvió en cantidad mínima de etanol y se vertió en HCl acuoso al 5 % (100 ml). El producto se extrajo con cloroformo (3x20 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron, el disolvente se evaporó *in vacuo* proporcionando 432 mg (60 %) del compuesto **136**: pf 284-287 °C (cloroformo/dietil éter), [α]_D²⁰ +24,3 (c 0,30, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,51 (3H, s, H-18), 0,82 (3H, d, *J* = 6,8, H-20), 0,95 (3H, s, H-19), 3,04 (1H, m, H-3). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 55,45, 52,12, 45,09, 42,52, 42,27, 40,86, 37,55, 36,24, 35,42, 34,88, 31,86, 30,37, 27,00, 26,65, 26,37, 24,89, 23,61, 20,78, 13,97, 12,15. Espectro IR (CHCl₃): 2978 (CH₃); 2940 (N⁺H₃ y CH₂). EM: ESI *m/z* 290,3 (100 %, M - Cl). HR-EM (ESI) *m/z* para C₂₀H₃₆N (M-Cl) calculado: 290,28423, hallado 290,28425. Para C₂₀H₃₆NCl (325,3) calculado: 73,69 % de C, 11,13 % de H, 4,30 % de N; hallado: 72,42 % de C, 11,13 % de H, 4,03 % de N.

20 **Ejemplo 58: 2-Oxo-2-(((3R,5R,8S,9S,10S,13R,14S,17S)-10,13,17-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[*a*]fenantren-3-il)amino)acetato de etilo (137)**

El compuesto **137** se preparó de acuerdo con el procedimiento general XI – reacción de grupo amino en C-3 con clorooxoacetato de etilo a partir del compuesto **136** (210 mg, 0,64 mmol). La cromatografía en gel de sílice (5 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó 93 mg (37 %) del compuesto aceitoso **137**: [α]_D²⁰ +41,7 (c 0,31, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,53 (3H, s, H-18), 0,82 (3H, d, *J* = 6,8, H-20), 0,95 (3H, s, H-19), 1,38 (3H, t, *J* = 7,1, CH₃-ethyl), 3,75-3,87 (1H, m, H-3), 4,34 (2H, q, *J* = 7,1, CH₂-ethyl), 6,96 (1H, d, *J* = 8,5, N-H). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 161,22, 155,77, 63,30, 56,06, 50,22, 45,33, 42,51, 42,34, 41,12, 37,87, 36,18, 35,93, 34,85, 33,27, 30,38, 27,56, 27,12, 26,73, 24,88, 23,71, 20,73, 14,16, 13,99, 12,18. Espectro IR (CHCl₃): 2868 (CH₃); 1696 (C=O). EM: ESI *m/z* 412,4 (55 %, M + Na), 801,9 (100 %, 2M + Na). HR-EM (ESI) *m/z* para C₂₄H₃₉O₃NNa (M+Na) calculado: 412,28222, hallado 48,28233. Para C₂₄H₃₉O₃N (389,3) calculado: 73,99 % de C, 10,09 % de H, 3,60 % de N; hallado: 74,41 % de C, 10,13 % de H, 3,21 % de N.

35 **Ejemplo 59: 2-Oxo-2-(((3R,5R,8S,9S,10S,13R,14S,17S)-10,13,17-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[*a*]fenantren-3-il)amino)acetato de sodio (138)**

Una solución de NaOH (130 mg, 3,25 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió gota a gota a 0 °C a una solución agitada de amida protegida **137** (93 mg, 0,24 mmol) en MeOH (3 ml). La agitación se continuó a 10 °C durante 2 h y entonces la mezcla de reacción se vertió en agua, el sólido blanco precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar 72 mg (79 %) de amida **138**: pf 330-334,6 °C (agua), [α]_D²⁰ insoluble in cloroformo. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,50 (3H, s, H-18), 0,80 (3H, d, *J* = 6,8, H-20), 0,90 (3H, s, H-19), la señal de C-3 está solapada por la señal de DMSO. RMN-¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 165,10, 163,23, 55,25, 48,57, 44,70, 42,19, 41,85, 37,23, 36,02, 35,66, 34,42, 32,78, 29,90, 27,00, 26,84, 26,26, 24,46, 23,37, 20,22, 13,93, 11,95. Espectro IR (KBr): 1668 (C=O); 1522 (amida). EM: ESI *m/z* 360,3 (100 %, M - Na). HR-EM (ESI) *m/z* para C₂₂H₃₄O₃N (M - Na) calculado: 360,25442, hallado 360,25392. Para C₂₂H₃₄O₃NNa (383,2) calculado: 68,90 % de C, 8,94 % de H, 3,65 % de N; hallado: 67,85 % de C, 9,17 % de H, 3,24 % de N.

50 **Ejemplo 60: 3-Oxo-3-(((3R,5R,8S,9S,10S,13R,14S,17S)-10,13,17-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[*a*]fenantren-3-il)amino)propanoato de metilo (139)**

El compuesto **139** se preparó de acuerdo con el procedimiento general X – reacción de grupo amino en C-3 con 3-cloro-oxopropionato de metilo a partir del compuesto **136** (202 mg, 0,52 mmol). La cromatografía en gel de sílice (8 % de acetona en éter de petróleo) proporcionó 258 mg (95 %) del compuesto aceitoso **139**: pf >240 °C (acetona/*n*-heptano), [α]_D²⁰ +33,7 (c 0,35, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CHCl₃): δ 0,52(3H, s, H-18), 0,81 (3H, d, *J* = 6,8, H-20), 0,94 (3H, s, H-19), 3,30 (2H, s, COCH₂CO), 3,75 (3H, s, OCH₃), 3,80 (1H, m, H-3). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 170,33 (COOMe), 163,72 (NHCO), 55,87, 52,36, 49,58, 45,17, 42,47, 42,18, 40,96, 40,92, 37,70, 36,04, 35,93, 34,72, 33,48, 30,24, 27,73, 27,01, 26,58, 24,72, 23,57, 20,57, 13,83, 12,00. Espectro IR (CHCl₃): 2939 (CH₂); 1723 (C=O); 1538, 1282 (amida y éster); 1344 (CH₃). EM: ESI *m/z* 388,3 (100 %, M - 1). HR-EM (ESI) *m/z* para C₂₄H₃₉O₃N (M-H) calculado: 388,28572, hallado 388,28503. Para C₂₄H₃₉O₃N (389,3) calculado: 73,99 % de C, 10,09 % de H, 3,60 % de N; hallado: 73,58 % de C, 10,13 % de H, 3,28 % de N.

65 **Ejemplo 61: Ácido 3-oxo-3-(((3R,5R,8S,9S,10S,13R,14S,17S)-10,13,17-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[*a*]fenantren-3-il)amino)propanoico (140)**

Una solución de NaOH (36 mg, 0,90 mmol) en H₂O (1,5 ml) se añadió a 0 °C a una solución agitada de amida **139** (250 mg, 0,64 mmol) en EtOH (15 ml). Se continuó agitando a temperatura ambiente durante 2 h y entonces la

mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó con HCl acuoso al 5 % hasta pH-2 y la amida **140** precipitada se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. Compuesto **140** (32 mg, 92 %): pf 147,8-149,4 °C (acetona/n-heptano), $[\alpha]_D^{20} +41,4$ (c 0,30, CHCl₃-MeOH, 1,795:0,043). RMN-¹H (400 MHz, CHCl₃): δ 0,51(3H, s, H-18), 0,81 (3H, d, *J* = 6,8, H-20), 0,93 (3H, s, H-19), 3,23 (2H, s, COCH₂CO), 3,77 (1H, m, H-3). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 170,32 (COOH, CONH), 56,04, 50,07, 50,00, 45,30, 42,54, 42,29, 41,08, 37,85, 36,14, 35,96, 34,82, 33,31, 30,33, 27,56, 27,11, 26,71, 24,83, 23,67, 20,68, 13,93, 12,12. Espectro IR (KBr): 3500, 3436 (OH + NH); 2936 (CH₂); 1736, 1727 (COOH). EM: ESI *m/z* 374,2 (85 %, M - 1), (100 %, M - COOH). HR-EM (ESI) *m/z* para C₂₃H₃₆O₃N (M-H) calculado: 374,27007, hallado 374,26954. Para C₂₃H₃₆O₃N (375,2) calculado: 73,56 % de C, 9,93 % de H, 3,73 % de N; hallado: 73,41 % de C, 10,17 % de H, 3,23 % de N.

Ejemplo 62: (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S)-17-((R)-Sec-butil)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol (143)

Se añadió L-selectrida (1 M en THF, 2,16 ml) gota a gota bajo atmósfera inerte a una solución enfriada (-78 °C) de R-sec-butil-5beta-androstan-3-ona **142** (600 mg, 1,8 mmol) en THF anhidro (50 ml). Después de 1 h de agitación a -78 °C, se añadió agua (5 ml) y se dejó a la mezcla alcanzar la temperatura ambiente. Entonces, se añadieron una solución acuosa de hidróxido de sodio (6 M, 5 ml) y una solución acuosa de H₂O₂ (5 ml, 30 %) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla se vertió en agua fría, el producto se extrajo con EtOAc (2x50 ml) y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (30 ml). Los extractos combinados se lavaron con una solución acuosa de ácido clorhídrico (5 %), solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y salmuera. El disolvente se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. La cromatografía en columna (10 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto **143** (520 mg, 87 %): pf 151-153 °C (acetona/n-heptano), $[\alpha]_D^{20} +17$ (c 0,20, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,65 (3H, s, H-18), 0,81 (3H, t, *J* = 7,4, H-23), 0,89 (3H, d, *J* = 6,6, H-21), 0,97 (3H, s, H-19), 4,10 (1H, m, H-3). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 67,36 (C-3), 56,82, 56,01, 42,84, 40,42, 39,92, 37,15, 36,76, 35,82, 35,33, 33,63, 30,03, 28,44, 28,34, 27,96, 26,83, 26,46, 24,43, 24,08, 21,27, 18,21, 12,23, 10,48. Espectro IR (CHCl₃): 3616, 1029 (OH); 1381 (CH₃). EM: ESI *m/z* 332,3 (100 %, M), 315,3 (78 %, M - 17), 313,3 (71 %, M - 19), 299,3 (24 %, M - 33). HR-EM (ESI) *m/z* para C₂₃H₄₀O (M) calculado: 332,3079, hallado 332,3082.

Ejemplo 63: 4-Metilbencenosulfonato de (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S)-17-((R)-sec-butil)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (144)

El compuesto **144** se preparó de acuerdo con el procedimiento general VIII – tosilación a partir del compuesto **143** (827 mg, 2,5 mmol). Compuesto **144** (1,1 g, 87 %): pf 103-105 °C (benceno, descomposición), $[\alpha]_D^{20} +19,3$ (c 0,32, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,62 (3H, s, H-18), 0,80 (3H, t, *J* = 7,4, H-23), 0,87 (3H, d, *J* = 6,5, H-21), 0,93 (3H, s, H-19), 2,44 (3H, s, CH₃-tosilato), 4,82 (1H, m, H-3), 7,32 (2H, m, tosilato), 7,78 (2H, d, *J* = 8,3, tosilato). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 144,40 (C-1', tosilato), 134,81 (C-4', tosilato), 129,83 (C-1', C-5', tosilato), 127,74 (C-2', C-6', tosilato), 81,10 (C-3), 56,69, 55,91, 42,79, 40,47, 40,19, 37,09, 36,84, 35,68, 34,77, 31,41, 30,08, 28,39, 28,28, 26,34, 26,22, 25,91, 24,32, 23,75, 21,79, 21,18, 18,17, 12,18, 10,46. Espectro IR (CHCl₃): 2940 (CH₃); 1175 (SO₂); 905 (C-OTs). EM: ESI *m/z* 314,3 (100 %, M-p-TsOH). HR-EM (ESI) *m/z* para C₃₀H₄₆O₃NaS (M+Na) calculado: 509,2590, hallado 509,2591.

Ejemplo 64: (3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S)-3-Azido-17-((R)-sec-butil)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantreno (145)

El compuesto **145** se preparó de acuerdo con el procedimiento general IX – sustitución de grupo protector de tosilato por azida alcalina a partir del compuesto 144 (1,1 g, 2,3 mmol). Compuesto **145** (770 mg, 95 %): pf 99-101 °C (benceno), $[\alpha]_D^{20} +45,2$ (c 0,10, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,64 (3H, s, H-18), 0,82 (3H, t, *J* = 7,4, H-23), 0,89 (3H, d, *J* = 6,5, H-21), 0,93 (3H, s, H-19), 3,31 (1H, tt, *J* = 11,8, *J* = 4,5, H-3). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 61,44, 56,56, 55,91, 42,78, 42,55, 40,66, 40,24, 37,15, 35,96, 35,71, 34,80, 32,61, 28,42, 28,31, 27,26, 26,89, 26,51, 24,37, 23,61, 20,99, 18,19, 12,19, 10,48. Espectro IR (CHCl₃): 2942, 2868 (CH₃); 2094 (N₃). EM: CI *m/z* 330,3 (100 %, M - N₂). HR-EM (CI) *m/z* para C₂₃H₄₀N (M-N₂) calculado: 330,3155, hallado 330,3156.

Ejemplo 65: Clorhidrato de (3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S)-17-((R)-sec-butil)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-amina (146)

El compuesto **146** se preparó a partir del compuesto **145** (770 mg, 2,2 mmol) de manera análoga a la preparación del compuesto **136** proporcionando 790 mg (98 %) de **146**: pf 301-302 °C (etanol, descomposición), $[\alpha]_D^{20} +30,8$ (c 0,10, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,61 (3H, s, H-18), 0,78 (3H, t, *J* = 7,4, H-23), 0,86 (3H, d, *J* = 6,5, H-21), 0,91 (3H, s, H-19), 3,00 (1H, ddt, *J* = 11,8, *J* = 8,5, *J* = 4,3, H-3). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 56,48, 55,84, 51,50, 42,70, 42,25, 40,46, 40,16, 37,10, 35,89, 35,37, 34,62, 32,47, 28,35, 28,24, 26,98, 26,83, 26,42, 24,32, 23,47, 20,93, 18,10, 12,10, 10,41. Espectro IR (CHCl₃): 3437 (NH₂); 3192, 3011, 2786 (NH₃⁺). EM: ESI *m/z* 330,3 (100 %, M - HCl - H). HR-EM (ESI) *m/z* para C₂₃H₄₂N (M-HCl) calculado: 332,3317, hallado 332,3318. Para C₂₃H₄₂NCl (368,0) calculado: 75,06 % de C, 11,50 % de H, 3,81 % de N; hallado: 74,77 % de C, 11,56 % de H, 3,67 % de N.

Ejemplo 66: 2-(((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S)-17-((R)-sec-Butil)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)amino)-2-oxoacetato de etilo (147)

5 El compuesto **147** se preparó de acuerdo con el procedimiento general XI – reacción de grupo amino en C-3 con cloroacetato de etilo a partir del compuesto **146** (178 mg, 0,48 mmol). La cromatografía en gel de sílice (1-5 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó 107 mg (51 %) del compuesto **147**: $[\alpha]_D^{20} +49,5$ (c 0,34, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,64 (3H, s, H-18), 0,82 (3H, t, $J = 7,1$, H-23), 0,89 (3H, d, $J = 6,5$, H-21), 0,94 (3H, s, H-19), 1,38 (3H, t, $J = 7,1$, CH₃-etil), 3,70-3,91 (1H, m, H-3), 4,34 (2H, q, $J = 7,1$, CH₂-etil), 6,96 (1H, d, $J = 8,3$, N-H). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 161,21 (COOMe), 155,77 (CONH), 63,30 (C-3), 56,74, 56,01, 50,23, 42,81, 42,42, 40,74, 40,34, 37,15, 35,96, 35,80, 34,70, 33,25, 28,43, 28,32, 27,57, 27,12, 26,54, 24,37, 23,68, 21,00, 18,20, 14,16, 12,20, 10,49. IR (CHCl₃): 3539 (OH); 3405 (NH); 2935 (CH); 2867 (CH₃); 1696 (C=O). EM: ESI m/z 432,4 (11 %, M + 1), 454,4 (100 %, M + Na), 885,8 (85 %, 2M + Na). HR-EM (ESI) m/z para C₂₇H₄₆O₃N (M+H) calculado: 432,34722, hallado 432,34730.

Ejemplo 67: 2-(((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S)-17-((R)-sec-Butil)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)amino)-2-oxoacetato de sodio (148)

20 El compuesto **148** se preparó a partir del compuesto **147** (95 mg, 0,22 mmol) de manera análoga a la preparación del compuesto **138** proporcionando 42 mg (45 %) de **148**: pf 182-184 °C (agua, descomposición), $[\alpha]_D^{20} +47,5$ (c 0,14, DMSO). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,61 (3H, s, H-18), 0,79 (3H, t, $J = 7,3$, H-23), 0,87 (3H, d, $J = 6,9$, H-21), 0,88 (3H, s, H-19), la señal para H-3 está solapada por el pico de DMSO. RMN-¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 167,01 (COONa), 162,38 (CONH), 56,23, 55,49, 49,12, 42,29, 41,85, 39,85, 36,52, 35,63, 35,27, 34,18, 31,97, 27,89, 27,80, 26,66, 26,27, 26,05, 25,54, 23,89, 23,16, 20,47, 18,01, 11,94, 10,25. Espectro IR (KBr): 3425, 3415 (NH); 1760 (C=O); 1640 (CO₂). EM: ESI m/z 402,3 (100 %, M - Na). HR-EM (ESI) m/z para C₂₅H₄₆O₃N (M-Na) calculado: 402,30137, hallado 402,30106.

Ejemplo 68: Ácido 3-(((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S)-17-((R)-sec-butil)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)amino)-3-oxopropanoico (149)

30 El compuesto **149** se preparó de acuerdo con el procedimiento general X – reacción de grupo amino en C-3 con 3-cloro-oxopropionato de metilo (proporcionando la mezcla de amidas en una mezcla inseparable de formas ceto y enol), seguido de la reacción de desprotección de manera análoga al procedimiento para el compuesto **140**, a partir del compuesto **146** (190 mg, 0,52 mmol). Compuesto **149** (65 mg, 30 % después de 2 etapas): pf 163-165 °C (acetona/*n*-heptano), $[\alpha]_D^{20} +53,3$ (c 0,30, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CHCl₃): δ 0,64 (3H, s, H-18), 0,82 (3H, t, $J = 7,4$, H-23), 0,89 (3H, d, $J = 6,5$, H-21), 0,94 (3H, s, H-19), 3,28 (2H, s, H-2'), 3,83 (H, tdt, $J = 12,1$, $J = 8,5$, $J = 4,4$, H-3), 6,13 (d, H, $J = 7,8$, NH). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 168,32 (COO), 168,08 (CONH), 56,76, 56,03, 50,61, 42,80, 42,45, 40,75, 40,34, 38,43, 37,14, 35,93, 35,79, 34,70, 33,33, 28,43, 28,32, 27,64, 27,10, 26,55, 24,3, 23,65, 20,98, 18,20, 12,20, 10,50. Espectro IR (KBr): 3435,1631 (NH); 1730, (C=O). EM: ESI m/z 833,6 (77 %, 2M - 1), 416,3 (100 %, M - 1), 372,3 (11 %, M - COOH). HR-EM (ESI) m/z para C₂₆H₄₂O₃N (M-H) calculado: 416,31702, hallado 416,31619.

Ejemplo 69: (3S,5R,8R,9S,10S,13S,14S,Z)-17-Etiliden-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol y (3S,5R,8R,9S,10S,13S,14S,E)-17-etiliden-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol, mezcla de isómeros E/Z(150)

45 Una solución de Ph₃PEtBr (6,386 g, 17,2 mmol) en dimetil sulfóxido (30 ml) se agitó a ta durante 20 min bajo atmósfera inerte y entonces se añadió NaH (50 % en aceite de parafina, 688 mg, 17,2 mmol). La agitación continuó durante 1 h, entonces se añadió una solución de 3beta-hidroxi-5beta-androstan-17-ona (1,0 g, 2,9 mmol) en dimetil sulfóxido (18 ml) y después de 15 h de agitación a 60 °C, se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio. El producto se extrajo con cloroformo; los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, y se secaron. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (5-10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 810 mg (78 %) del compuesto **150** como mezcla de isómeros E y Z (1,5:8,5). Isómero Z: pf 157-158 °C (acetona/*n*-heptano), $[\alpha]_D^{20} +30,6$ (c 0,32, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,86 (3H, s, H-18), 0,97 (3H, s, H-19), 1,65 (3H, dt, $J_1 = 7,2$, $J_2 = 2,0$, H-21), 4,11 (1H, m, H-3), 5,11 (1H, qt, $J_1 = 7,1$, $J_2 = 2,0$, H-20). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 150,64 (CH=CH-CH₃), 113,33 (CH=CH-CH₃), 67,31, 56,59, 44,63, 39,98, 37,61, 36,73, 35,34, 33,68, 31,66, 30,06, 28,01, 26,76, 26,30, 24,55, 24,02, 21,43, 17,04, 13,25. Espectro IR (CHCl₃): 3036 (=CH); 1673 (C=C); 995 (C-OH). EM: CI m/z 302,3 (50%, M). HR-EM (CI) m/z para C₂₁H₃₄O (M) calculado: 302,2610, hallado 302,2608.

Ejemplo 70: 2-(((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,Z)-17-Etiliden-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)isoindolin-1,3-diona (151)

60 Una mezcla de trifenilfosfina (409 mg, 1,56 mmol), fatalimida (230 mg, 1,56 mmol) y compuesto **150** (360 mg, 1,2 mmol) en THF anhidro (10 ml) se agitó bajo atmósfera inerte en un baño de hielo durante 1 h. Entonces, se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 0,31 ml, 1,56 mmol) y la agitación continuó durante 18 h a ta. Se añadió agua

destilada para extinguir la reacción, THF se evaporó y la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo, se lavó con agua, y se secó. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (3-5 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 320 mg (63 %) de ftalimida **151**: pf 196-198 °C (metanol/diclorometano)

5 $[\alpha]_D^{20} +80,7$ (c 0,24, CHCl₃). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,88 (3H, s, H-18), 0,97 (3H, s, H-19), 1,66(3H, dt, $J_1 = 7,2$, $J_2 = 2,0$, H-21), 4,19 (1H, m, H-3), 5,12 (1H, qt, $J_1 = 7,2$, $J_2 = 2,0$, H-20), 7,68-7,70 (2H, m), 7,79-7,82 (2H, m). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 168,55 (2xC), 150,43 (CH=CH-CH₃), 133,78 (2xC), 132,12 (2xC), 122,95 (2xC), 113,16 (CH=CH-CH₃), 56,09, 51,28, 44,47, 43,09, 40,56, 37,31, 36,62, 35,36, 34,68, 31,50, 29,78, 27,07, 26,23, 24,41, 24,26, 23,40, 21,09, 16,95, 13,14. IR (CHCl₃): 3030 (=CH); 1678 (C=C). EM: CI m/z 431,3 (90%, M), 432,3 (100%, M+1). HR-EM (CI) m/z para C₂₉H₃₈O₂N (M+H) calculado: 432,2903, hallado 432,2904.

Ejemplo 71: Clorhidrato de (3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,Z)-17-etiliden-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-amina (152)

15 A una solución de agitación de ftalimida **151** (115 mg, 0,26 mmol) en metanol (20 ml), se añadió hidrato de hidrazina (85 %, 3 ml) y se llevó a reflujo la mezcla de reacción durante 2 h. Entonces, se añadió la solución acuosa de NaOH (6 N, 20 ml) y se agitó durante 0,5 h, se extrajo con diclorometano, se lavó con agua y se secó. El residuo se disolvió en cantidad mínima de EtOH y se vertió en HCl acuoso al 5 % (50 ml). El clorhidrato de amina se extrajo con cloroformo, los extractos orgánicos combinados se secaron y el disolvente se evaporó con presión reducida para obtener la amina aceitosa **152** (85 mg, 94 %): $[\alpha]_D^{20} +47,8$ (c 0,33, MeOH). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,89 (3H, s, H-18), 1,01 (3H, s, H-19), 1,65 (3H, dt, $J_1 = 7,2$, $J_2 = 2,0$, H-21), 3,11 (1H, m, H-3), 5,11 (1H, qt, $J_1 = 7,2$, $J_2 = 2,1$, H-20). RMN-¹³C (101 MHz, MeOD): δ 151,25 (CH=CH-CH₃), 114,45 (CH=CH-CH₃), 57,74, 52,32, 45,58, 43,24, 41,86, 38,69, 36,63, 36,01, 35,64, 32,44, 32,37, 27,88, 27,32, 26,73, 25,38, 23,68, 22,07, 17,25, 13,40. Espectro IR (CHCl₃): 3436, 1617 (amine); 3013 (=CH); 1673 (C=C); 995 (C-OH). EM: ESI m/z 302,3 (80%, M-Cl). HR-EM (ESI) m/z para C₂₁H₃₆N (M-Cl) calculado: 302,28423, hallado 302,28433.

Ejemplo 72: 2-(((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,Z)-17-Etiliden-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)amino)-2-oxoacetato de etilo (153)

30 El compuesto **153** se preparó de acuerdo con el procedimiento general XI – reacción de grupo amino en C-3 con clorooxoacetato de etilo a partir del compuesto **152** (100 mg, 0,34 mmol). La cromatografía en gel de sílice (3-5 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó la amida protegida **153** (105 mg, 88 %) como una mezcla inseparable de formas ceto y enol: RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,86 (3H, s, H-18), 0,96 (3H, s, H-19), 1,38 (3H, t, $J = 7,1$, H-etil), 1,65 (3H, dt, $J_1 = 7,2$, $J_2 = 2,0$, H-21), 3,81 (1H, m, H-3), 4,34 (2H, q, $J = 7,1$, H-etil), 5,12 (1H, qt, $J_1 = 7,2$, $J_2 = 2,1$, H-20), 6,96 (1H, d, $J = 6,9$, H-NH).

Ejemplo 73: Ácido 2-(((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,Z)-17-etiliden-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)amino)-2-oxoacético (154)

40 Una solución de NaOH (110 mg, 2,75 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió gota a gota a 0 °C a una solución agitada de amida protegida **153** (110 mg, 0,27 mmol) en MeOH (3 ml). La agitación se continuó a 10 °C durante 2 h y entonces la mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó con HCl acuoso al 5 % hasta pH-2 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y los disolventes se evaporaron *in vacuo* para proporcionar 90 mg (88 %) de amida (E/Z, 2:8) **154**: RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,86 (3H, s, H-18), 0,97 (3H, s, H-19), 1,65 (3H, dt, $J_1 = 7,1$, $J_2 = 2,0$, H-21), 3,76 (1H, m, H-3), 5,12 (1H, qt, $J_1 = 7,2$, $J_2 = 2,1$, H-20), 7,14 (1H, d, $J = 6,9$, H-NH). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 160,05 (COOH), 156,65 (CONH), 150,35 (CH=CH-CH₃), 113,50 (CH=CH-CH₃), 56,44, 51,27, 44,56, 42,43, 40,81, 37,48, 35,68, 35,48, 34,77, 33,06, 31,63, 27,40, 27,03, 26,37, 24,55, 23,61, 21,16, 17,02, 13,26. Espectro IR (CHCl₃): 3422, 1690 (amida); 3013 (=CH); 1669 (C=C); 1763 (C=O). EM: ESI m/z 396,4 (100%, M+Na). HR-EM (ESI) m/z para C₂₃H₃₆NO₃ (M+H) calculado: 374,26897, hallado 374,26910.

Ejemplo 74: Ácido 3-(((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,Z)-17-etiliden-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)amino)-3-oxopropanoico (155)

55 El compuesto **155** se preparó de acuerdo con el procedimiento general X – reacción de grupo amino en C-3 con 3-cloro-oxopropionato de metilo a partir del compuesto **152** (150 mg, 0,44 mmol). La purificación mediante cromatografía en columna (3-5 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó la mezcla de amidas en una mezcla inseparable mezcla de formas ceto y enol (130 mg, 73 %). Una solución de NaOH (28 mg, 0,69 mmol) en H₂O (1,5 ml) se añadió a 0 °C a una solución agitada de amidas protegidas (130 mg, 0,34 mmol) en THF (1,5 ml). La agitación se continuó a temperatura ambiente durante 2 h y entonces la mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó con HCl acuoso al 5 % hasta pH-2 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y los disolventes se evaporaron *in vacuo*. El residuo se cromatografió en gel de sílice (30 % de acetona en éter de petróleo con 1 % de TEA) para proporcionar 69 mg (46 %) de amida (E/Z, 2:8) **155**: RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,85 (3H, s, H-18), 0,94 (3H, s, H-19), 1,64 (3H, dt, $J_1 = 7,3$, $J_2 = 2,0$, H-21), 3,23 (2H, s, COCH₂CO), 3,78 (1H, m, H-3), 5,11(1H, qt, $J_1 = 7,2$, $J_2 = 2,1$, H-20), 7,14 (1H, d, $J = 6,9$, H-NH). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 167,91, 167,86, 150,48, 113,42, 56,47, 49,99, 45,32, 44,55, 42,46, 40,72, 37,51, 35,90, 35,46,

34,78, 33,39, 31,64, 27,67, 27,12, 26,42, 24,55, 23,65, 21,14, 16,99, 13,27. Espectro IR (CHCl₃): 1743 (C=O); 1662 (C=C); 1646, 1636, 1540 (amida). EM: ESI *m/z* 386,4 (20%, M-1), 342,4 (100%, M-COOH). HR-EM (ESI) *m/z* para C₂₄H₃₆NO₃ (M-H) calculado: 386,27007, hallado 386,26989.

- 5 El procedimiento usado para la preparación del compuesto **8** se usó con el fin de preparar compuestos adicionales enumerados en la tabla 1:

Tabla 1

Compuesto	Punto de fusión (°C)	Rotación óptica [α] _D (20 °C)	Picos de RMN- ¹ H: H-18; H-19; H-3	EM (<i>m/z</i>), ion molecular sin piridinio (<i>m/z</i> = 80,1), intensidad relativa
3-Sulfato de piridinio (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>S</i>)-10,13-dimetil-17-metilenhexadecahidro-1H-ciclopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ilo (116)	155 - 157	+41,6	0,73; 0,91; 4,44	311,3; 100 %
3-Sulfato de piridinio (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,17 <i>S</i>)-10,13,17-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ilo (117)	174 - 175	-21,6	0,51; 0,91; 4,46	369,2; 100 %
3-Sulfato de piridinio (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,17 <i>R</i>)-10,17-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ilo (118)	152 - 155	-0,5	N/A; 0,85; 4,46 0,75 (17 α -Me)	355,2; 100 %
3-Sulfato de piridinio (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>R</i> ,17 <i>S</i>)-10,17-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ilo (119)	155 - 158	+26,9	N/A; 0,85; 4,45 0,90 (17 β -Me)	355,2; 100 %
3-Sulfato de piridinio (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,17 <i>S</i>)-17-etil-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ilo (120)	182 - 184	+61,5	0,53; 0,86; 4,47	383,1; 100 %
3-Sulfato de piridinio (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>S</i> ,17 <i>R</i>)-10,13-dimetil-17-(prop-1-en-2-il)hexadecahidro-1H-ciclopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ilo (121)	169 - 172	+42,0	0,52; 0,90; 4,45	395,2; 100 %
3-Sulfato de piridinio (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,17 <i>R</i>)-17-isopropil-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ilo (122)	190 - 194	+26,2	0,62; 0,82; 4,46	397,2; 100 %
3-Sulfato de piridinio (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,17 <i>R</i>)-17-((<i>R</i>)-sec-butil)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ilo (123)	186 - 188	+13,8	0,62; 0,81; 4,46	411,4; 100 %
3-Sulfato de piridinio (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>S</i>)-13-metilhexadecahidro-1H-ciclopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ilo (126)	192 - 194	+19,0	0,66; N/A; 4,42	341,2; 100 %
3-Sulfato de piridinio (3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>S</i>)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ilo (127)	167 - 169	+8,2	0,66; 0,77; 4,74	458,3; 50 % (M + Na - piridinio)

10 Actividad biológica – Cultivos celulares

Se midió el grado de inhibición del receptor de NMDA activado mediante compuestos anfífilos *in vitro* de manera electrofisiológica en células HEK293 cultivadas (células 293 de riñón embrionario humano) 24-48 h después de la transfección con plásmidos de ADN, que codifican la subunidad NR1-1a y NR2B del receptor de NMDA. Las células transfectadas se identificaron por medio de la fluorescencia de la proteína verde fluorescente (GFP). Su género se transfectó junto con los dos genes de subunidades de receptor.

Se prepararon soluciones que contenían esteroide a partir de solución fresca (20 mmol.l⁻¹, de esteroide disuelto en dimetil sulfóxido, DMSO), que se añadió a la solución extracelular que contiene 1 mmol.l⁻¹ de ácido glutámico y 10 μ mol.l⁻¹ de glicina. Se añadieron concentraciones idénticas de DMSO a todas las otras soluciones extracelulares.

Las respuestas de corriente producidas mediante aplicación extracelular de solución de ácido glutámico (1 mmol.l⁻¹) se midieron a partir de la célula completa mediante la técnica de *patch-clamp*, que se usa para el estudio del

transporte de partículas cargadas a través del modelo y también membranas biológicas naturales. Las corrientes se midieron con potencial de membrana mantenido a -60 mV y +60 mV. Los compuestos de esteroide sometidos a estudio redujeron la amplitud de respuesta provocada por ácido glutámico. Con la aplicación de 10 $\mu\text{mol.l}^{-1}$ de solución de esteroide, el efecto de inhibición media alcanzó del 65 -70 %. Puede compararse con 100 $\mu\text{mol.l}^{-1}$ del neuroesteroide endógeno 3 sulfato de 5beta-pregnanolona-3alfa-ilo, que inhibía respuestas provocadas por el receptor de NMDA hasta el 67 %.

Efecto de compuestos anfifílicos sobre receptores de NMDA recombinantes

Se cultivaron células HEK293 (Colección Americana de Cultivos Tipo, *American Type Culture Collection*, ATCC n.º CRL1573, Rockville, MD) en medio Opti-MEM® I (Invitrogen) con adición del 5 % suero bovino fetal a 37 °C y se transfectoron con plásmidos NR1-1a/NR2B/GFP, tal como se describe en la bibliografía científica (*Neuroscience* 151, 428-438, 2008). Cantidades iguales (0,3 μg) de ADNc que codifica NR1, NR2 y GFP (proteína verde fluorescente) (pQBI 25, Takara, Japón) se mezclaron con 0,9 μl de reactivo Matra-A (IBA, Göttingen, Alemania) y se añadieron a células HEK293 confluentes cultivadas en una placa de cultivo v 24-pit. Tras la tripsinación, las células se resuspendieron en Opti-MEM® I que contiene el 1 % de suero bovino fetal. Posteriormente, se añadieron 20 mmol.l^{-1} de MgCl_2 , 1 mmol.l^{-1} de ácido D,L-2-amino-5-fosfonopentanoico, 3 mmol.l^{-1} de ácido quinurénico a la mezcla y se inocularon las células en las placas de vidrio revestidas con polilisina con 25 mm de diámetro. Los siguientes genes que codifican subunidades de receptor de NMDA se usaron para la transfección: NR1-1a (n.º de acceso de GenBank U08261) y NR2B (n.º de acceso de GenBank M91562).

Se usaron células HEK293 cultivadas para las investigaciones electrofisiológicas con una latencia de 16-40 h después de la transfección. Se midieron las corrientes de célula completa mediante amplificador *patch-clamp* (Axopatch 1D; Axon Instruments, Inc. Foster City, EE.UU.) tras la compensación de capacitancia y resistencia en serie (<10 M Ω) hasta el 80-90 %. Se filtraron las respuestas inducidas por agonistas hasta 1 kHz (filtros de Bessel de 8 polos; Frequency Devices, Haverhill, EE.UU.), se digitalizaron con frecuencia de muestreo de 5 kHz y se analizaron mediante el software pClamp versión 9 (Axon Instruments, EE.UU.). Las micropipetas fabricadas de borosilicato se llenaron con solución intracelular, que contiene 125 mmol.l^{-1} de ácido D-glucónico, 15 mmol.l^{-1} de cloruro de cesio, 5 mmol.l^{-1} de EGTA, 10 mmol.l^{-1} de tampón HEPES, 3 mmol.l^{-1} de cloruro de magnesio, 0,5 mmol.l^{-1} de cloruro de calcio y 2 mmol.l^{-1} de sal de magnesio de ATP (pH ajustado a 7,2 mediante solución de hidróxido de cesio). La solución extracelular (ECS) contenía 160 mmol.l^{-1} de cloruro de sodio, 2,5 mmol.l^{-1} de cloruro de potasio, 10 mmol.l^{-1} de HEPES, 10 mmol.l^{-1} de glucosa, 0,2 mmol.l^{-1} de EDTA, 0,7 mmol.l^{-1} de cloruro de calcio (pH ajustado a 7,3 mediante solución de hidróxido de sodio). Se añadió glicina a la solución tanto de prueba como control. Además, se añadió bicuculina (10 $\mu\text{mol.l}^{-1}$) y tetrodotoxina (0,5 $\mu\text{mol.l}^{-1}$) a cultivos de hipocampo. Se prepararon soluciones que contienen esteroide a partir de solución fresca (20 mmol.l^{-1}) de esteroide disuelto en dimetil sulfoxido (DMSO). Se usaron iguales concentraciones de DMSO en todas las soluciones extracelulares. Las soluciones de control y experimental se administraron por medio de un sistema de perfusión controlado por microprocesador con velocidad aproximada de intercambio de solución en zonas adyacentes a las células que alcanza -10 ms.

Las respuestas de corriente producidas mediante 100 $\mu\text{mol.l}^{-1}$ de NMDA (en el caso de neuronas de hipocampo), o mediante 1 mmol.l^{-1} de glutamato (en receptores de NMDA recombinante) se midieron con potencia de membrana mantenido a -60 mV. De manera similar tal como se ha descrito anteriormente, el sulfato de pregnanolona redujo la amplitud de respuestas provocadas por NMDA. Tras la administración de 100 $\mu\text{mol.l}^{-1}$ de sulfato de pregnanolona, el efecto de inhibición media alcanzó el 71,3 \pm 5,0 % (n=5) en neuronas de hipocampo y el 67,2 \pm 8,2 % (n=5) en receptores de NR1/NR2B recombinantes (*J. Neurosci.*, 25, 8439-50, 2005). Nuestros análogos sintéticos de sulfato de pregnanolona mostraron efecto inhibitorio (de modo que el nivel de inhibición estaba en el intervalo del 30-70 % de inhibición máxima). El efecto relativo de inhibición inducida por esteroide se usó para calcular CI_{50} . El valor CI_{50} se calculó usando la fórmula $RI = 1 - (1/1 + ([\text{esteroide}]/\text{CI}_{50})^h)$, donde RI significa el efecto relativo de inhibición inducida por esteroide y h es un parámetro del coeficiente de Hill (1,2). Los valores CI_{50} están indicados en la siguiente tabla.

Los análogos recientemente sintetizados (49, 50, 51, 59, 61, 62, 64, 65, 67, 68, 69, 76, 83, 85, 88, 93, 95, 97, 101, 106, 114, 116-123, 126, 127, 128, 130) tienen el mismo mecanismo de acción en el receptor de NMDA que el sulfato de pregnanolona, pero difiere en sus afinidades relativas para el receptor de NMDA (véase la tabla 2).

Tabla 2

Compuesto	Media de % de cambio % \pm DE	CI_{50} (μmol)	Concentración ($\mu\text{mol.l}^{-1}$)
Sulfato de 3alfa,5beta-pregnanolona <i>Compuesto de referencia</i>	67,2 \pm 8,2	55	100
3-Sulfato de piridinio (3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (49)	49,2 \pm 6,6	2,1	2

Compuesto	Media de % de cambio % ± DE	Cl ₅₀ (μmol)	Concentración (μmol.l ⁻¹)
Ácido 2-(((3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)oxi)-2-oxoetanoico (50)	64,0 ± 7,0	6,3	10
Ácido 2-(((3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)oxi)-2-oxopropanoico (51)	42,0 ± 14,0	15,5	10
Ácido 2-(((3R,5R,10S,13S,14S)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)amino)-2-oxoacético (59)	32,0 ± 5,0	23,2	10
Ácido ((3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)amino)-3-oxopropanoico (61)	40,0 ± 5,7	15,4	10
Cloruro de 4-(((3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)oxi)-N,N,N-trimetil-4-oxobutano-1-amonio (62)	34,0 ± 5,0	1,7	1
Ácido 4-(((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S)-10,13-dimetil-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)oxi)-4-oxobutanoico (64)	45,9 ± 11,7	12,9	10
Ácido 3-(((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S)-10,13-dimetil-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)oxi)-3-oxopropanoico (65)	44,0 ± 11,0	13,5	10
Ácido 3-(((3R,5R,8R,10S,13S,14S)-10,13-dimetil-17-metilenhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)oxi)-3-oxopropanoico (67)	53,0 ± 10,2	18,9	20
Ácido 4-(((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-10,13-dimetil-17-metilenhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)oxi)-4-oxobutanoico (68)	24,2 ± 14,3	18,8	5
Ácido 4-(((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-10,13-dimetil-17-metilenhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)oxi)-4-oxopentanoico (69)	62,9 ± 5,1	11,6	20
Cloruro de 2-(((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-10,13-dimetil-17-metilenhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)oxi)-N,N,N-trimetil-2-oxoetano-1-amonio (76)	50,0 ± 10,0	51,7	50
Ácido 3-(((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,Z)-17-etiliden-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)oxi)-3-oxopropanoico (83)	60,5 ± 10,1	20,7	30
Ácido 5-(((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,Z)-17-etiliden-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)oxi)-5-oxopentanoico (85)	59,4 ± 7,8	38,4	50
Ácido 3-(((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-10,13-dimetil-17-(prop-1-en-2-il)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)oxi)-3-oxopropanoico (88)	46,0 ± 0,9	11,8	10
3-Sulfato de piridinio (3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-17-yodo-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (93)	90,5 ± 2,2	0,8	5
3-Sulfato de piridinio (3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-17,17-difluoro-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (95)	61,2 ± 5,1	7,0	10
3-Sulfato de piridinio (3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-10,13-dimetilhexadecahidroespiro[ciclopenta[a]fenantren-17,2'-oxiran]-3-ilo (97)	78,0 ± 8,9	45	100
2-Sulfato de piridinio (2R,4aS,4bS,6aS,10bS,6aS,12aR)-4a,6a-dimetiloctadecahidrocrisen-2-ilo (101)	69,1 ± 5,9	2,3	5
Ácido (4S)-4-amino-5-(((2R,4aS,4bS,6aS,10bS,12aR)-4a,6a-dimetiloctadecahidrocrisen-2-il)oxi)-5-oxopentanoico (106)	48,7 ± 6,3	10,6	10
3-Sulfato de piridinio (3R,5R,8S,9S,10S,13R,14S)-10,13-dimetil-16-metilenhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (114)	59,1 ± 3,8	2,1	3
3-Sulfato de piridinio (3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-10,13-dimetil-17-metilenhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (116)	68,3 ± 4,3	1,4	3
3-Sulfato de piridinio (3R,5R,8S,9S,10S,13R,14S,17S)-10,13,17-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (117)	73,1 ± 6,7	1,1	3
3-Sulfato de piridinio (3R,5R,8S,9S,10S,13S,14R,17R)-10,17-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (118)	68,0 ± 7,8	1,5	3
3-Sulfato de piridinio (3R,5R,8S,9S,10S,13R,14R,17S)-10,17-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (119)	81,1 ± 2,1	0,7	3

Compuesto	Media de % de cambio % ± DE	Cl ₅₀ (μmol)	Concentración (μmol.l ⁻¹)
3-Sulfato de piridinio (3R,5R,8S,9S,10S,13R,14S,17S)-17-etil-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (120)	84,9 ± 3,6	0,5	3
3-Sulfato de piridinio (3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-10,13-dimetil-17-(prop-1-en-2-il)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (121)	71,7 ± 8,0	0,4	1
3-Sulfato de piridinio (3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-17-isopropil-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (122)	59,6 ± 18,8	2,0	3
3-Sulfato de piridinio (3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-17-((R)-sec-butil)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (123)	46,2 ± 2,3	11,7	10
3-Sulfato de piridinio (3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S)-13-metilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (126)	68,3 ± 7,4	5,4	10
3-Sulfato de piridinio (3R,5S,8R,9R,10S,13S,14S)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (127)	34,0 ± 5,0	1,7	3
Ácido (4S)-4-amino-5-(((3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo)oxi)-5-oxopentanoico (130)	36,7 ± 7,0	1,6	1
Ácido 1-((3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (131)	34,7 ± 7,2	17,7	10
2-Oxo-2-(((3R,5R,8S,9S,10S,13R,14S,17S)-10,13,17-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo)amino)acetato de sodio (138)	17,5 ± 1,8	3,7	1
Ácido 3-oxo-3-(((3R,5R,8S,9S,10S,13R,14S,17S)-10,13,17-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo)amino)propanoico (140)	17,8 ± 6,5	3,9	1
2-(((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S)-17-((R)-sec-Butil)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo)amino)-2-oxoacetato de sodio (148)	7,3 ± 3,0	9,4	1
Ácido 3-(((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S)-17-((R)-sec-butil)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo)amino)-3-oxopropanoico (149)	33,6 ± 6,1	18,3	10
Ácido 2-(((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,Z)-17-etiliden-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo)amino)-2-oxoacético (154)	5,7 ± 2,3	11,7	1
Ácido 3-(((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,Z)-17-etiliden-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo)amino)-3-oxopropanoico (155)	54,4 ± 5,0	8,7	10

Experimentos *in vivo*

5 En la parte experimental 1 se usaron ratones de laboratorio machos adultos (30-35 g), raza CD-1 de Velaz facility, Czech Republic. Se alojaron los ratones en cajas de plástico con un ciclo de luz de 12 horas (luz encendida a las 7:00 pm). Los ratones tenían acceso libre a comida y agua.

10 En la parte experimental 2 se usaron ratas macho adultas (3 meses de edad, 300-400 g) de la raza Long-Evans. Los animales proceden de manadas del Instituto de Fisiología ASCR. Las ratas se alojaban en cajas de plástico transparentes con el mismo ciclo de luz que en el caso de los ratones. Los animales tenían libre acceso a comida y agua. Todo los experimentos se llevaron a cabo a la luz del día. Todos los experimentos se realizaron de acuerdo con la ley de protección de animales contra la crueldad.

Productos químicos usados

15 Los compuestos de esteroide anfílicos se disolvieron en una solución de 3 g de (2-hidroxipropil)-β-ciclodextrina (CDX, Sigma-Aldrich) y 157 mg de ácido cítrico (ácido 3-hidroxi-penta-1,3,5-tricarboxílico, Sigma-Aldrich) en 30 ml de agua destilada, el pH se ajustó a 7,4 usando hidróxido de sodio (NaOH, Sigma-Aldrich). Por tanto se prepararon soluciones de los cuatro esteroides para tasas de aplicación de 0,1, 1, 10 y 100 mg/kg.

20 La eficacia de los compuestos sometidos a estudio se comparó con el antagonista de NMDA conocido memantina (Sigma-Aldrich) en una dosis de 5 mg/kg en ratas, ketamina (Vétoquinol) en 10 mg/kg y dizocilpina (MK-801) (Sigma-Aldrich) en una dosis de 0,3 mg/kg en ratones. Estos tres compuestos se disolvieron en solución salina (B

Braun).

5 Las ratas anestesiadas se usaron en operaciones con isoflurano (3,5 %, Baxter). Para retirar la lesión excitotóxica del hipocampo dorsal se aplicó 0,05 mol.l⁻¹ de solución de NMDA (Sigma-Aldrich) en 0,4 mol.l⁻¹ de solución de tampón fosfato preparada mezclando 356 g de Na₂HPO₄·12 H₂O (M_w 358,14) en 4,21 de agua destilada y una solución de 62,4 g de NaHPO₄·2H₂O (M_w 156,01) en 0,81 de agua destilada. El pH de la solución resultante de NMDA se ajustó a 7,4 con NaOH.

10 **Dispositivos**

En las operaciones se usaron aparatos estereotácticos de dos brazos (Kopf Instruments) y una bomba de microinfusión (TSE Systems). Para la anestesia se usó un vaporizador para isoflurano (AE Services & Supplies) y una máscara de inhalación para ratas.

15 Los aparatos especiales usados en las tareas de comportamiento se describirán a continuación junto con el procedimiento en el experimento.

Parte experimental 1

20 Se eligió el ratón de laboratorio como organismo modelo para este experimento. Los experimentos siguientes se realizaron tal como se describe en Front Behav. Neurosci. 8, 130 (2014).

Ensayo de comportamiento primario

25 El fin del ensayo de comportamiento primario era determinar rápidamente el efecto de compuestos sobre funciones dependientes del SNC y cualquier signo de toxicidad. Una modificación simplificada del test de Irwin se seleccionó con respecto al perfil de comportamiento de antagonistas del receptor de NMDA. Los ratones se sometieron a ensayo de manera individual. El fármaco de estudio se administró por vía intraperitoneal (tabla 3) en una dosis de 1 mg/kg. El grupo control consistía en individuos que recibieron la solución CDX o solución salina.

30 **Laberinto en cruz elevada**

Se usó el experimento de laberinto en cruz elevada (EPM) para determinar el efecto de compuestos sobre la ansiedad de animales en una dosis de 1 mg/kg. Dos grupos control de animales se usaron, a los que se administró solución salina fisiológica y solución CDX, respectivamente. Un antagonista de receptor de NMDA no competitivo - ketamina (10 mg/kg) se administró a un grupo comparativo. Los compuestos se administraron a ratones por vía intraperitoneal durante 30 minutos antes de la prueba en el EPM.

40 **Campo abierto**

Las sustancias en dosis de 0,1-100 mg/kg se administraron antes de la prueba a ratones por vía intraperitoneal. Como controles se usaron ratones intactos y ratones que recibieron solución CDX. También se usó MK-801 (0,3 mg/kg) para la comparación de efectos de antagonista no competitivo de receptores de NMDA. A partir del experimento se evaluó la pista en general en cualquier parte en la arena como indicador de la actividad locomotora. Además, se evaluó una pista de segmentos de diez minutos durante cada experimento. Basándose en estos valores, era posible determinar el tiempo de latencia de aparición de la acción y cambios en la actividad locomotora durante el tiempo.

50 En esta disposición, se evaluó el efecto sedante de los compuestos sometidos a estudio en la máxima dosis. A los ratones se administró la sustancia relevante en dosis de 100 mg/kg para demostrar el efecto sedante, o vice versa y efectos tóxicos inesperados de altas dosis de los compuestos sometidos a estudio. Con el tiempo se controló la actividad locomotora y posibles cambios caracterizados por temblores, ataxia, inquietud o sedación o anestesia general (ausencia de respuesta a estímulos, tono muscular reducido).

55 **Natación forzada**

Este ensayo se usó para controlar el efecto antidepresivo. Los animales flotan durante 6 minutos en cilindros acrílicos en agua a 24 °C. Se evalúa un periodo de inmovilidad. La reducción es una manifestación de propiedades antidepresivas de fármacos.

60 **Ensayo de evitación pasiva**

El ensayo de memoria motivada aversiva se evaluó basándose en la entrada de latencia en la sensación preferente, pero desagradable asociada con el dispositivo de suministro.

65

Parte experimental 2

5 En este experimento, se evaluaron los efectos neuroprotectores para compuestos de esteroides anfilílicos. El procedimiento se realizó de acuerdo con Neuropharmacology 61, 61-68 (2011).

Lesión excitotóxica bilateral del hipocampo dorsal

10 Las ratas se dividieron de manera aleatoria en once grupos. El grupo control incluía animales operados, a los que se inyectó tampón fosfato pH 4,7 en el hipocampo. En el segundo grupo, los animales tenían lesiones de NMDA del hipocampo. A los animales del tercer grupo se les administró el antagonista de NMDA usado clínicamente memantina en una dosis de 5 mg/kg después de la lesión de NMDA. A los otros grupos se les administró compuestos en una dosis de 1 mg/kg.

15 Evitación activa de lugar alotética (AAPA)

El ensayo se realizó en un campo giratorio con sector prohibido en forma de un sector circular (60 °). Si la rata entraba en el sector, sus extremidades recibían impulso eléctrico débil. Si el animal no dejaba el sector, el pulso se repetía cada 1200 ms.

20 El ensayo de memoria y cognición espacial en ratas usando AAPA se evaluó durante cuatro sesiones, que en ratas sanas son suficientes para alcanzar el nivel asintótico (Behav. Brain. Res. 189, 139-144 (2008)). Para evaluar la memoria y la cognición espacial se usaron los datos de la cuarta sesión, y el número de entradas en el sector prohibido y la máxima evitación del sector. Estos datos se analizaron fuera de línea (usando TrackAnalysis, Biosignals Group) y entonces se evaluaron de manera estadística. Después del experimento, la localización de la lesión se verificó de manera histológica.

Evaluación estadística

30 Los datos se analizaron usando el ensayo no paramétrico de criterios de Mann Whitney usando el GraphPad. La diferencia se consideró significativa para $p < 0,05$, para una tendencia no significativa entonces para $0,05 < p < 0,075$. El gráfico muestra promedios, representando las barras de error el error estándar de la media (SEM).

Resultados de experimentos *in vivo*

35

Parte experimental 1

40 La detección de comportamiento primario no reveló ningún comportamiento anómalo después de la administración de los compuestos sometidos a estudio (1 mg/kg), véase la tabla 3. Los reflejos de ratones y su equilibrio y coordinación motora eran normales. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

45 La tasa de ansiedad se evaluó basándose en el número de entradas en los brazos abiertos y el tiempo total gastado en los brazos abiertos del laberinto. Se ha mostrado que tras la administración de glutamato de androstano en 1 mg/kg aumentaron significativamente los dos parámetros en comparación con ambos grupos control (solución salina y solución CDX, respectivamente), que demuestra los efectos ansiolíticos de glutamato de androstano. Los valores máximos de ambos parámetros controlados de todos los compuestos de prueba se lograron tras la administración de glutamato de androstano en 1 mg/kg.

50 La administración de glutamato de androstano en dosis de 10 mg/kg indujo un aumento significativo en el tiempo total gastado en los brazos abiertos en comparación con animales de ambos grupos control de EPM, el número de entradas en los brazos abiertos no estaba alterado significativamente en comparación con los grupos control (solución salina, CDX). No había diferencia significativa entre los dos grupos control en ninguno de los parámetros estudiados.

55 El efecto antidepresivo se sometió a estudio de manera similar en un ensayo de natación forzada. La eficacia se evaluó como una reducción de la flotación en ratones tras la administración de los compuestos sometidos a estudio, como sustancia de referencia se usó ketamina, que de acuerdo con la bibliografía mostró efecto antidepresivo. De manera similar a las detecciones previas se demostró una reducción significativa de la flotación y latencia más larga con respecto a la primera flotación mediante glutamato de androstano tras la administración en una dosis de 1 mg/kg.

60 El efecto de los compuestos sometidos a estudio en la actividad locomotora espontánea de animales se evaluó mediante el recorrido total en el ensayo de campo abierto durante un periodo de 50 minutos. No hubo una diferencia significativa entre el recorrido global de ratones en ambos grupos control (animales intactos y CDX). La administración de dizocilpina (0,3 mg/kg) dio como resultado aumentos significativos en el recorrido global en comparación con el grupo control que se administró con una solución de CDX. No se observó una tendencia a un

65

aumento en comparación con animales intactos ($p = 0,0653$).

La administración de sustancias 67, 68, 69, 81, 84, 106 y 130 en una dosis de 10 y 100 mg/kg dio como resultado una reducción significativa del recorrido en comparación con los ratones intactos. En dosis inferiores no se observó (al contrario de los grupos con dizocilpina) hiperlocomoción. Estos resultados sugieren un bajo riesgo de inducción de efectos secundarios típicos del antagonista de NMDA tras la administración de las sustancias controladas mencionadas anteriormente. Los valores de recorrido en cada experimento de secciones de diez minutos están en directa conexión con los cambios en la actividad locomotora durante el tiempo. Para la comparación estadística de estos cambios, se usó el cálculo del área bajo la curva, que es una expresión directa del curso de tiempo de cambios en la pista precedente. El cálculo del área bajo la curva se realizó siempre para cada observación y entonces los datos resultantes se compararon estadísticamente entre los grupos. Los resultados indican que la locomoción del animal intacto se redujo gradualmente. La tendencia era similar en el grupo de ratones después de la administración de CDX. No hubo diferencia significativa de la actividad locomotora de los animales intactos y los animales inyectados con solución de CDX. En el caso de dizocilpina (0,3 mg/kg) por otro lado ha habido un aumento gradual de la actividad locomotora. El nivel de locomoción (en el nivel máximo y relativamente estable) se mantuvo entre los 20 y 50 minutos después de la administración. La actividad locomotora total tras la administración de dizocilpina era también significativamente más alta en comparación con dos grupos control.

La administración de compuestos 67, 68, 69, 81, 84, 106 y 130 en la dosis más alta de 10 resp. 100 mg/kg indujo una reducción significativa en la actividad locomotora. La ligera disminución de la locomoción se observó ya tras 10 min después de la administración. Entre el minuto 20 y 40 era mínima la actividad locomotora, los animales mostraron signos significativos de somnolencia y sedación general, el efecto era más pronunciado para glutamato de androstano.

El deterioro de la memoria leve en el ensayo de evitación pasiva se observó sólo para la sustancia 84 usada en una dosis de 1 mg/kg. Para otras sustancias no se observaron efectos adversos en la formación de rastros de memoria, lo que se describe en la bibliografía para diversos antagonistas de NMDA.

Parte experimental 2

Por motivos de imperativo ético para reducir el número de animales de laboratorio usados en el experimento, sólo la sustancias con el resultado más grande se seleccionaron para la siguiente fase.

Evitación activa de lugar alotética

La lesión por NMDA del hipocampo dorsal en ratas indujo déficit cognitivo, manifestado como un aumento significativo del número de entradas en las zonas prohibidas y una reducción significativa del tiempo máximo de evitación del sector en la cuarta sesión de AAPA en comparación con el grupo control. En ratas a las que se administró después de la operación el compuesto **67** y **130** en una dosis de 1 mg/kg, hubo una reducción significativa del número de entradas en el sector prohibido durante la cuarta sesión del grupo de AAPA en comparación con NMDA. Ambos fármacos también aumentaron significativamente el tiempo máximo de evitación del sector durante la cuarta sesión debido a NMDA. Estos hallazgos apuntan a mitigar los déficits cognitivos y por tanto la actividad neuroprotectora de los compuestos **67** y **130**. Además, se observó una tendencia al aumento del tiempo máximo de evitación y un número reducido de entradas en las zonas prohibidas en ratas con administración de compuestos **68**, **81** y **84** y memantina usada clínicamente. Se pronunció más el déficit cognitivo en el grupo de NMDA. Por el contrario, los mejores resultados cognitivos de ensayos los mostraron los animales de control.

Tabla 3: Resultados resumidos

Compuesto	Efecto sedante	Ensayo de comportamiento	Ensayo de campo abierto	Ensayo de evitación pasiva	Lesión por NMDA	Ensayo de natación forzada
	La aparición rápida de sedación en una dosis de 100mg/kg	Ninguna evidencia de toxicidad	Ninguna evidencia de hiperlocomoción	Ninguna violación de memoria	Mejora en la cognición en AAPA después de lesión por NMDA	Flotación reducida
67	+	+	+		++++	
68	+	+	+	+	+++	
69	+	+	+		-/+	
81	+	+	+	+	++	-
84	+	+	+	-/+	++	
106	-	+	+	+	-	-
130	+	+	+	+	+++++	+

- el efecto deseado no se observó, -/+ el efecto deseado era insuficiente, + el efecto deseado se observó

Aplicabilidad industrial

5 Los compuestos de la presente invención pueden producirse industrialmente y pueden usarse para el tratamiento de muchas enfermedades del sistema nervioso central tal como: daño hipóxico e isquémico del SNC, accidente cerebrovascular y otros cambios patológicos causados por hiperexcitación; cambios y trastornos neurodegenerativos; trastornos afectivos, depresión, trastorno por estrés post-traumático, y enfermedades relacionadas con el estrés; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; dolor, hiperalgesia, perturbación en la percepción del dolor; adicción; esclerosis múltiple y otras enfermedades autoinmunitarias; epilepsia y otros

10 trastornos que manifiestan ataques hiperplásicos y cambios en el sistema nervioso central, tumores del sistema nervioso central, incluyendo gliomas.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto anfifílico, seleccionado de:

- 5 3-sulfato de piridinio(3*R*,5*R*,8*S*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ilo (49),
 ácido 2-(((3*R*,5*R*,8*S*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ilo)oxi)-2-oxoetanoico (50),
 ácido 2-(((3*R*,5*R*,8*S*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ilo)oxi)-2-oxopropanoico (51),
 10 ácido 2-(((3*R*,5*R*,10*S*,13*S*,14*S*)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ilo)amino)-2-oxoacético (59),
 ácido ((3*R*,5*R*,8*S*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ilo)amino)-3-oxopropanoico (61),
 15 cloruro de 4-(((3*R*,5*R*,8*S*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ilo)oxi)-*N,N,N*-trimetil-4-oxobutano-1-amonio (62),
 ácido 4-(((3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,13*R*,14*S*)-10,13-dimetil-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-tetradecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ilo)oxi)-4-oxobutanoico (64),
 ácido 3-(((3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,13*R*,14*S*)-10,13-dimetil-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-tetradecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ilo)oxi)-3-oxopropanoico (65),
 20 ácido 3-(((3*R*,5*R*,8*R*,10*S*,13*S*,14*S*)-10,13-dimetil-17-metilenhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ilo)oxi)-3-oxopropanoico (67),
 ácido 4-(((3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*)-10,13-dimetil-17-metilenhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ilo)oxi)-4-oxobutanoico (68),
 25 ácido 4-(((3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*)-10,13-dimetil-17-metilenhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ilo)oxi)-4-oxopentanoico (69),
 cloruro de 2-(((3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*)-10,13-dimetil-17-metilenhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ilo)oxi)-*N,N,N*-trimetil-2-oxoetano-1-amonio (76),
 ácido 3-(((3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*,*Z*)-17-etiliden-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ilo)oxi)-3-oxopropanoico (83),
 30 ácido 5-(((3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*,*Z*)-17-etiliden-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ilo)oxi)-5-oxopentanoico (85),
 ácido 3-(((3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*,17*R*)-10,13-dimetil-17-(prop-1-en-2-ilo)hexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ilo)oxi)-3-oxopropanoico (88),
 35 3-sulfato de piridinio (3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-yodo-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ilo (93),
 3-sulfato de piridinio (3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*)-17,17-difluoro-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ilo (95),
 3-sulfato de piridinio (3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-10,13-dimetilhexadecahidroespiro[ciclopenta-
 40 [a]fenantren-17,2'-oxirano]-3-ilo (97),
 2-sulfato de piridinio (2*R*,4*aS*,4*bS*,6*aS*,10*bS*,6*aS*,12*aR*)-4*a*,6*a*-dimetiloctadecahidrocrisen-2-ilo (101),
 ácido (4*S*)-4-amino-5-(((2*R*,4*aS*,4*bS*,6*aS*,10*bS*,12*aR*)-4*a*,6*a*-dimetiloctadecahidrocrisen-2-ilo)oxi)-5-oxopentanoico (106),
 3-sulfato de piridinio (3*R*,5*R*,8*S*,9*S*,10*S*,13*R*,14*S*)-10,13-dimetil-16-metilenhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ilo (114),
 3-sulfato de piridinio (3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*)-10,13-dimetil-17-metilenhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ilo (116),
 3-sulfato de piridinio (3*R*,5*R*,8*S*,9*S*,10*S*,13*R*,14*S*,17*S*)-10,13,17-trimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ilo (117),
 3-sulfato de piridinio (3*R*,5*R*,8*S*,9*S*,10*S*,13*S*,14*R*,17*R*)-10,17-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ilo (118),
 3-sulfato de piridinio (3*R*,5*R*,8*S*,9*S*,10*S*,13*R*,14*R*,17*S*)-10,17-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ilo (119),
 3-sulfato de piridinio (3*R*,5*R*,8*S*,9*S*,10*S*,13*R*,14*S*,17*S*)-17-etil-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ilo (120),
 3-sulfato de piridinio (3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*,17*R*)-10,13-dimetil-17-(prop-1-en-2-ilo)hexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ilo (121),
 3-sulfato de piridinio (3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-isopropil-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ilo (122),
 3-sulfato de piridinio (3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((*R*)-sec-butil)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ilo (123),
 3-sulfato de piridinio (3*R*,5*R*,8*R*,9*R*,10*S*,13*S*,14*S*)-13-metilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ilo (126),
 3-sulfato de piridinio (3*R*,5*S*,8*R*,9*R*,10*S*,13*S*,14*S*)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ilo (127),
 65 ácido (4*S*)-4-amino-5-(((3*R*,5*R*,8*S*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-

- 3-il)oxi)-5-oxopentanoico (130),
 ácido 1-((3*R*,5*R*,8*S*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-il)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (131), mezclas de isómeros
 2-oxo-2-(((3*R*,5*R*,8*S*,9*S*,10*S*,13*R*,14*S*,17*S*)-10,13,17-trimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-il)amino)acetato de sodio (138),
 ácido 3-oxo-3-(((3*R*,5*R*,8*S*,9*S*,10*S*,13*R*,14*S*,17*S*)-10,13,17-trimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-il)amino)propanoico (140),
 2-(((3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,13*R*,14*S*)-17-((*R*)-sec-butil)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-il)amino)-2-oxoacetato de sodio (148),
 ácido 3-(((3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,13*R*,14*S*)-17-((*R*)-sec-butil)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-il)amino)-3-oxopropanoico (149),
 ácido 2-(((3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*,*Z*)-17-etiliden-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-il)amino)-2-oxoacético (154),
 ácido 3-(((3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*,*Z*)-17-etiliden-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-il)amino)-3-oxopropanoico (155).
2. El compuesto anfifílico de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso como un medicamento.
 3. El compuesto anfifílico de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en un procedimiento de tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos asociados con el desequilibrio en el sistema de neurotransmisores glutamatérgicos, tal como daño isquémico de SNC, cambios y trastornos neurodegenerativos de SNC, trastornos afectivos, depresión, trastorno por estrés post-traumático, y enfermedades relacionadas con el estrés, ansiedad, esquizofrenia y trastornos psicóticos, dolor, adicción, esclerosis múltiple, epilepsia, glioma.
 4. Una composición farmacéutica para uso humano o veterinario, caracterizada porque comprende como principio activo al menos un compuesto anfifílico de acuerdo con la reivindicación 1.
 5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, para su uso en un procedimiento de tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos asociados con el desequilibrio del sistema de neurotransmisores glutamatérgicos, tal como daño isquémico en el sistema nervioso central, cambios y trastornos neurodegenerativos del sistema nervioso central, trastornos afectivos, depresión, trastorno por estrés post-traumático, y enfermedades relacionadas con el estrés, ansiedad, esquizofrenia y trastornos psicóticos, dolor, adicción, esclerosis múltiple, epilepsia, glioma.
 6. Uso no terapéutico de un compuesto anfifílico de acuerdo con la reivindicación 1, como aditivos alimenticios o principios activos de preparaciones cosméticas pensados para mejorar la respuesta de las partes individuales del organismo frente a un aumento de estrés, en particular frente a un aumento de estrés oxidativo, estrés nutricional y estrés causado por radicales libres o frente al envejecimiento.