

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 018 614**

51 Int. Cl.:

<b>C07J 5/00</b>	(2006.01) <b>A61K 31/58</b>	(2006.01)
<b>C07J 7/00</b>	(2006.01) <b>A61P 25/00</b>	(2006.01)
<b>C07J 43/00</b>	(2006.01) <b>A61P 25/20</b>	(2006.01)
<b>C07J 41/00</b>	(2006.01) <b>A61P 25/18</b>	(2006.01)
<b>C07J 53/00</b>	(2006.01) <b>A61P 25/08</b>	(2006.01)
<b>C07J 61/00</b>	(2006.01) <b>A61P 25/28</b>	(2006.01)
<b>C07J 71/00</b>	(2006.01) <b>A61P 25/14</b>	(2006.01)
<b>C07J 73/00</b>	(2006.01) <b>A61P 25/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/57</b>	(2006.01) <b>A61P 25/30</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/573</b>	(2006.01) <b>A61P 27/16</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.01.2019 PCT/CN2019/074108**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.08.2019 WO19154247**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.01.2019 E 19751506 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2025 EP 3750909**

54 Título: **Reguladores derivados de esteroides, método para prepararlos y usos de los mismos**

30 Prioridad:

11.02.2018 CN 201810141153  
 05.03.2018 CN 201810180543  
 21.05.2018 CN 201810491114  
 23.11.2018 CN 201811407557

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**16.05.2025**

73 Titular/es:

**JIANGSU HANSOH PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. (50.00%)  
 Economic and Technological Development Zone Lianyungang, Jiangsu 222047, CN y  
 SHANGHAI HANSOH BIOMEDICAL CO., LTD. (50.00%)**

72 Inventor/es:

**SU, YIDONG;  
 CHEN, XIAPO;  
 WANG, JUN y  
 BAO, RUDI**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 3 018 614 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**

Reguladores derivados de esteroides, método para prepararlos y usos de los mismos

**Campo de la invención**

5 La presente invención pertenece al campo de la síntesis de fármacos, y en particular se refiere a un regulador derivado de esteroides, un método para prepararlo y un uso del mismo.

**Antecedentes de la invención**

10 El receptor GABA<sub>A</sub> es un canal controlado químicamente en la membrana celular y pertenece a un receptor iónico. El receptor GABA<sub>A</sub> está ampliamente distribuido en el sistema nervioso y puede unirse al neurotransmisor inhibitorio GABA (ácido gamma-aminobutírico), lo que conduce a la apertura de los canales de cloruro y la inhibición de las neuronas. El regulador del receptor GABA<sub>A</sub> (tetrahidroprogesterona) es un regulador positivo del receptor GABA<sub>A</sub>. La unión de la tetrahidroprogesterona y el regulador del receptor GABA<sub>A</sub> intrasináptico puede aumentar la frecuencia de apertura del canal de cloruro en el receptor y la entrada de iones de cloruro, aumentando así la corriente fásica, produciendo un efecto inhibitorio rápido, reduciendo la excitabilidad nerviosa y proporcionando un efecto ansiolítico y antidepresivo. La unión de la tetrahidroprogesterona y el receptor GABA<sub>A</sub> extrasináptico proporciona una corriente continua de iones de cloruro y media un efecto inhibitorio duradero y sostenido. La tetrahidroprogesterona también puede aumentar el contenido del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), promover la regeneración de las neuronas del hipocampo y proporcionar un efecto neuroprotector, mejorando así los síntomas de ansiedad y depresión; pero el mecanismo de acción específico aún no está claro.

15 El trastorno depresivo mayor (MDD) es una enfermedad frecuente, crónica y recurrente. La carga y las consecuencias adversas que provoca son cada vez más graves. En los últimos 40 años, la investigación y la aplicación clínica de antidepresivos han evolucionado enormemente. Sin embargo, la mayoría de los antidepresivos (fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram, etc.) tardan entre 2 y 4 semanas en hacer efecto. El tratamiento clínico de los pacientes con trastorno depresivo mayor, especialmente los pacientes con tendencia suicida, a menudo debe ser inmediato y rápido, por lo que existe una necesidad urgente de desarrollar antidepresivos de acción rápida.

25 En las últimas dos décadas, ha habido poca innovación en la investigación y el desarrollo del tratamiento de la depresión. El objetivo de desarrollo de los reguladores del receptor GABA<sub>A</sub> es cambiar las expectativas de los pacientes modificando el régimen de tratamiento del MDD. Si se desarrolla con éxito, el regulador del receptor GABA<sub>A</sub> puede convertirse en el primer fármaco que proporcione un mecanismo de acción verdaderamente nuevo para el tratamiento de la depresión en más de dos décadas. En la actualidad, las compañías farmacéuticas extranjeras, incluidas Sage Therapeutics and Marinus, etc., están haciendo todo lo posible para desarrollar reguladores del receptor GABA<sub>A</sub>.

30 Las Solicitudes de patente publicadas relacionadas con reguladores del receptor GABA<sub>A</sub> incluyen: WO2003077919, WO2014169833, WO2016061537, WO2015180679, y WO2015027227.

35 Los reguladores del receptor GABA<sub>A</sub>, como un objetivo popular en la industria farmacéutica, tienen actualmente una buena perspectiva de aplicación.

Primero, los reguladores del receptor GABA<sub>A</sub> se pueden aplicar al trastorno depresivo mayor (MDD). La incidencia anual del MDD en China es de aproximadamente el 2%, por lo que existe un enorme potencial de mercado.

40 En segundo lugar, los antidepresivos existentes tardan mucho tiempo, normalmente de 3 a 4 semanas, en hacer efecto, tienen una alta tasa de fracaso (hasta un 40%) y requieren medicación a largo plazo. Los reguladores del receptor GABA<sub>A</sub> pueden proporcionar un efecto antidepresivo significativo en 24 horas y el efecto puede durar desde varios días hasta dos semanas.

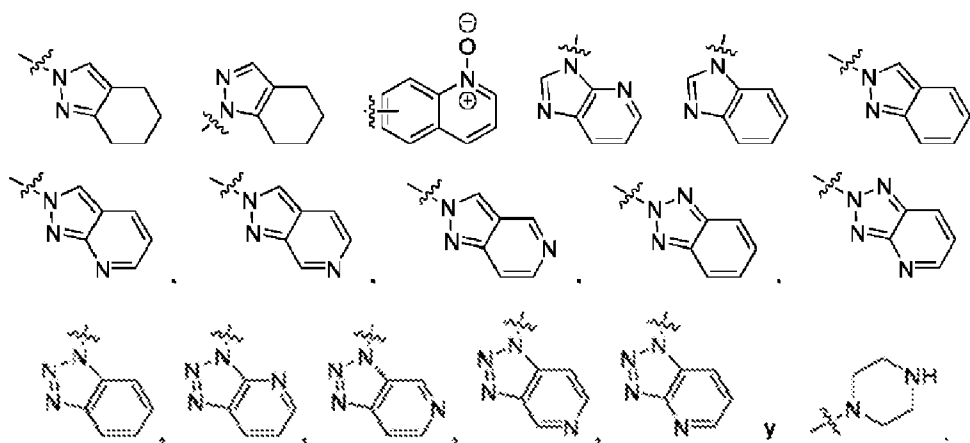
En tercer lugar, los reguladores del receptor GABA<sub>A</sub> pueden satisfacer las necesidades de tratamiento de los pacientes con MDD con administración oral una vez al día.

45 El documento de Patente WO-A-2017/156103, J. Med. Chem. Vol. 60 (18) pp. 7810-7819 (2017), los documentos de Patente WO-A-2016/061527 y WO-A-2016/134301 describen compuestos esteroides neuroactivos correspondientes a los de la presente invención, pero que difieren de ellos en que los compuestos descritos en estos documentos no están sustituidos con 10-F, sino que llevan un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo alcoxi-metilo en esta posición.

**Compendio de la invención**

50 El objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto de fórmula (VIII), un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la estructura del compuesto de fórmula (VIII) es la siguiente:





5 En una realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (VIII), el estereoisómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

10  $R_a$  se selecciona cada uno del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, ciano, halógeno, nitro, alquilo de  $C_{1-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , alcoxi de  $C_{1-6}$ , haloalquilo de  $C_{1-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-6}$ , hidroxialquilo de  $C_{1-6}$ , heterociclilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros,  $-(CH_2)_{n1}OR_{23}$ ,  $-(CH_2)_{n1}SR_{23}$ ,  $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{23}$ ,  $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{23}R_{24}$ ,  $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{23}$  y  $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{23}$ , en donde el alquilo de  $C_{1-6}$ , alcoxi de  $C_{1-6}$ , haloalquilo de  $C_{1-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-6}$ , hidroxialquilo de  $C_{1-6}$ , heterociclilo de 5 a 10 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos además por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , halógeno, ciano, hidroxí, cicloalquilo de  $C_{3-6}$ , hidroxialquilo de  $C_{1-6}$ , heterociclilo de 5 a 10 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros;

15  $R_{23}$  y  $R_{24}$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  y heterociclilo de 3 a 8 miembros.

En una realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (VIII), el estereoisómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

Z se selecciona del grupo que consiste en  $-CH_2-$ ,  $-CH_2NH-$ ,  $-CH_2O-$  y  $-NH-$ ;

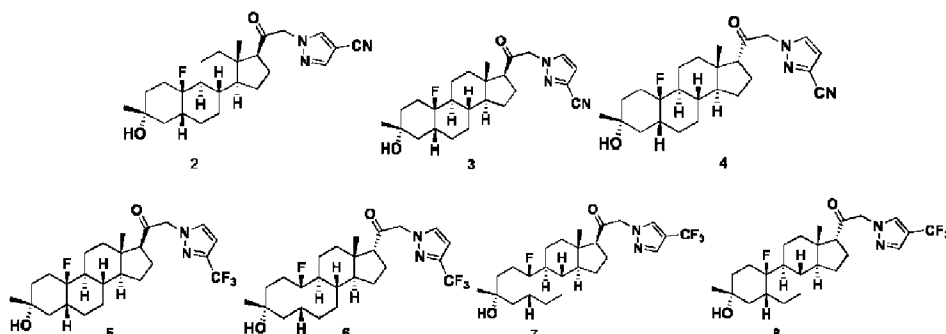
20  $R_{3a}$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo de  $C_{1-6}$ , haloalquilo de  $C_{1-6}$  y alcoxi de  $C_{1-6}$ , preferiblemente alquilo de  $C_{1-3}$  y alcoxi de  $C_{1-3}$ , y más preferiblemente metilo y metoximetilo;

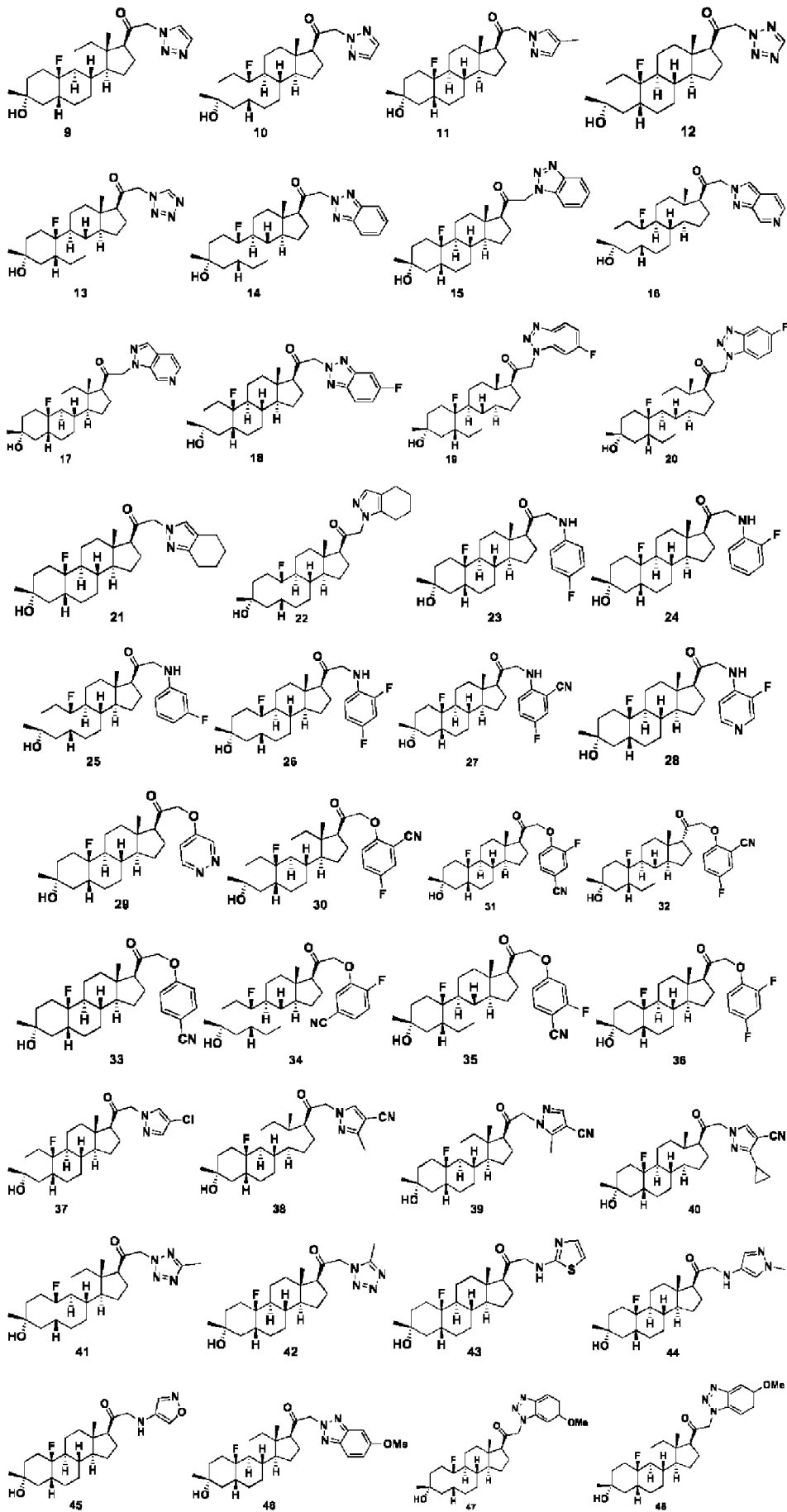
$R_5$  se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de  $C_{1-6}$ , haloalquilo de  $C_{1-6}$  y alcoxi de  $C_{1-6}$ , y preferiblemente un átomo de hidrógeno y alquilo de  $C_{1-3}$ ;

25  $R_{19}$  se selecciona del grupo que consiste en ciano, halógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , haloalquilo de  $C_{1-6}$ , alcoxi de  $C_{1-6}$ ,  $-(CH_2)_{n1}OR_{23}$ ,  $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{23}$ ,  $-(CH_2)_{n1}S(O)(=NR_{23})R_{24}$  y  $-(CH_2)_{n1}SR_{23}$ , preferiblemente ciano, halógeno, alcoxi de  $C_{1-3}$ , haloalquilo de  $C_{1-3}$ ,  $-(CH_2)_{n1}SR_{23}$ ,  $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{23}$  y  $-(CH_2)_{n1}S(O)(=NR_{23})R_{24}$ , y más preferiblemente halógeno;

o un alquilo de  $C_{3-6}$ , y preferiblemente ciclopropilo, se puede formar entre dos grupos adyacentes cualesquiera de  $R_5$  y  $R_{19}$ .

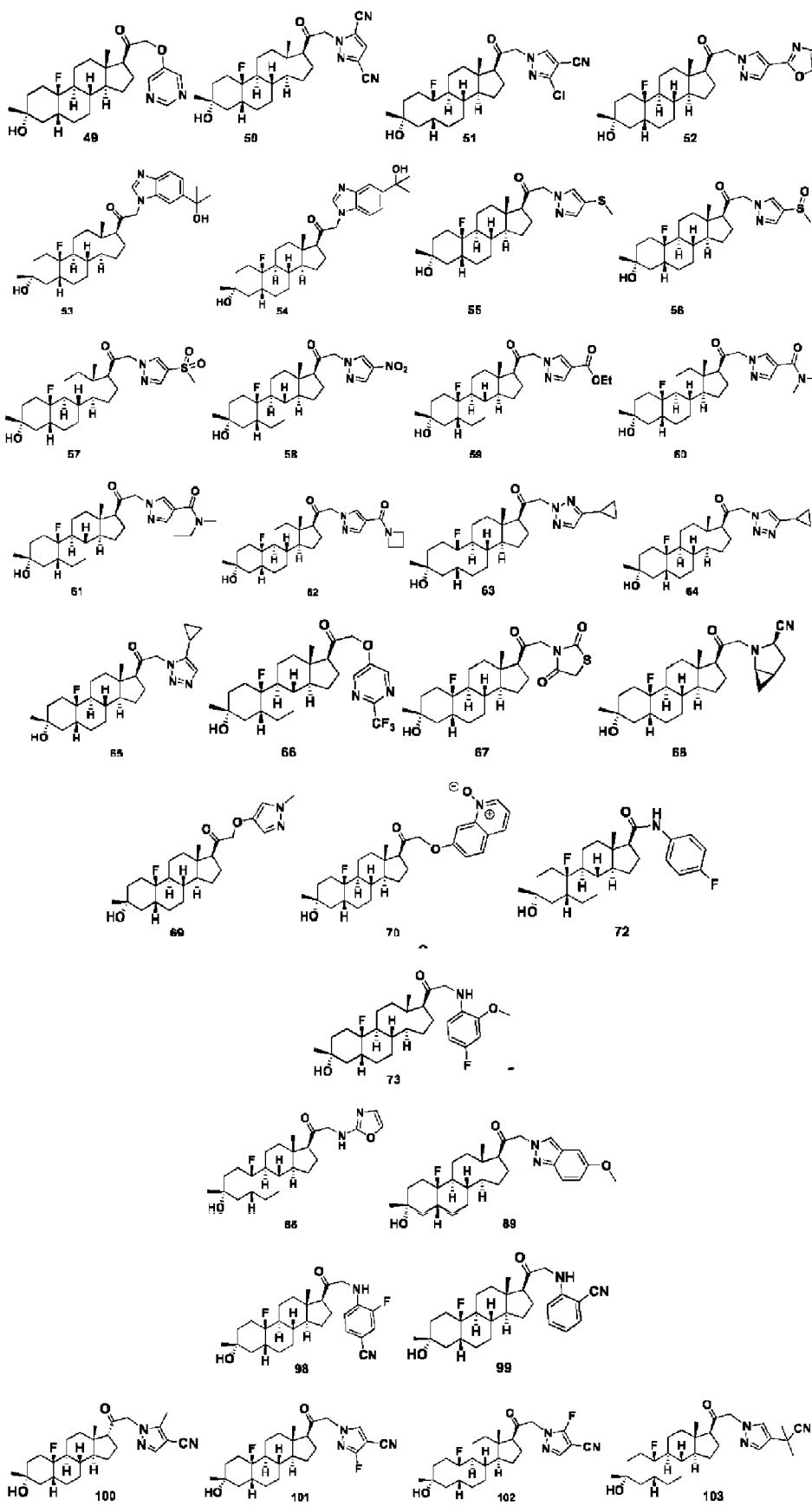
30 En una realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula (VIII), el estereoisómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona del grupo que consiste en:





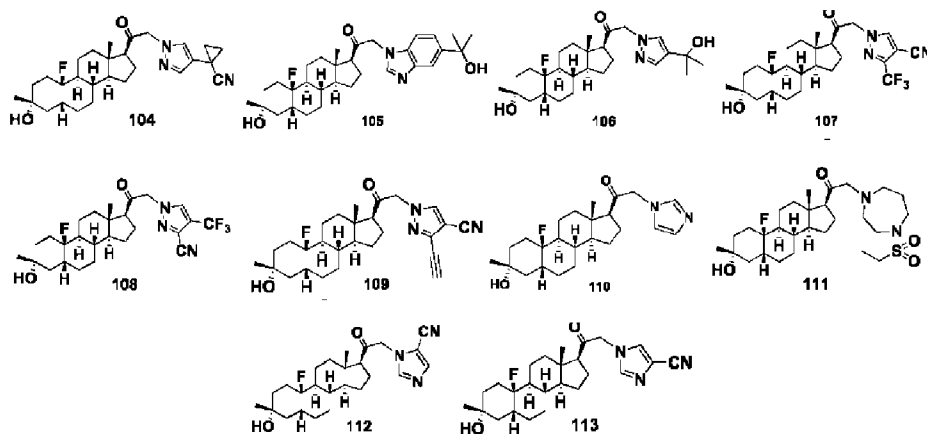
5

10

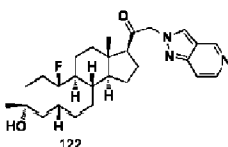


5

10



y



5

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier compuesto de fórmula (VIII), el estereoisómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 La presente invención se refiere además a un compuesto de fórmula (VIII), el estereoisómero del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica que lo comprende para su uso como un medicamento regulador del receptor GABA<sub>A</sub>.

15 La presente invención se refiere además al compuesto de fórmula (VIII), el estereoisómero del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica que lo comprende para su uso en el tratamiento de una enfermedad relacionada con el sistema nervioso central (CNS), en donde la enfermedad relacionada con el CNS se selecciona del grupo que consiste en trastorno del sueño, trastorno del estado de ánimo, trastorno del espectro de la esquizofrenia, trastorno espasmódico, trastorno de la memoria y/o trastorno cognitivo, discinesia, trastorno de la personalidad, trastorno del espectro autista, dolor, lesión cerebral traumática, enfermedad vascular, trastorno por abuso de sustancias y/o síndrome de abstinencia o tinnitus.

## 20 **Definiciones**

A menos que se indique lo contrario, los términos utilizados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones tienen los significados que se describen a continuación.

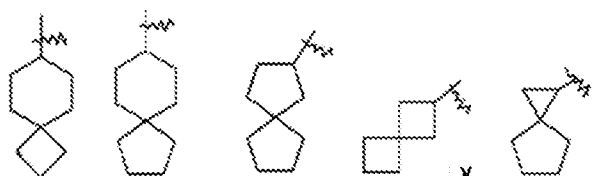
25 El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático saturado, que es un grupo de cadena lineal o ramificada que comprende de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente un alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, más preferiblemente un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y lo más preferiblemente un alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, *n*-hexilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo, *n*-heptilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 2,2-dimetilpentilo, 3,3-dimetilpentilo, 2-etilpentilo, 3-etilpentilo, *n*-octilo, 2,3-dimetilhexilo, 2,4-dimetilhexilo, 2,5-dimetilhexilo, 2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilhexilo, 4,4-dimetilhexilo, 2-etilhexilo, 3-etilhexilo, 4-etilhexilo, 2-metil-2-etilpentilo, 2-metil-3-etilpentilo, *n*-nonilo, 2-metil-2-etilhexilo, 2-metil-3-etilhexilo, 2,2-dietilpentilo, *n*-decilo, 3,3-dietilhexilo, 2,2-dietilhexilo y varios isómeros ramificados de los mismos. El grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el grupo o los grupos sustituyentes pueden estar sustituidos en cualquier punto de conexión disponible. El grupo o los grupos sustituyentes son preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquiltio, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, heterociclioxi, cicloalquiltio, heterocicliiltio, oxo, carboxi y alcocarbonilo, y preferiblemente metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo, haloalquilo, alquilo deuterado, alquilo sustituido con alcoxi y alquilo sustituido con hidroxilo.

40 El término "alquileno" se refiere a un alquilo del que un átomo de hidrógeno está sustituido adicionalmente, por ejemplo, "metileno" se refiere a -CH<sub>2</sub>-, "etileno" se refiere a -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, "propileno" se refiere a -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, "butileno" se refiere a -

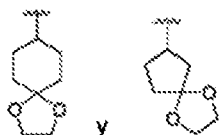
(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- y similares. El término "alqueno" se refiere a un alquilo como se definió anteriormente que consiste en al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono, por ejemplo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-, 2- o 3-butenilo y similares. El grupo alqueno puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituyentes son preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquiltio, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, heterociclioxi, cicloalquiltio y heterociclioltio.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo sustituyente hidrocarbonado monocíclico o policíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 12 átomos de carbono y, más preferiblemente, de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilo monocíclico incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, cicloheptatrienilo, ciclooctilo y similares. El cicloalquilo policíclico incluye un cicloalquilo que tiene un anillo espiro, un anillo fusionado o un anillo con puente. El cicloalquilo es preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo y cicloheptilo.

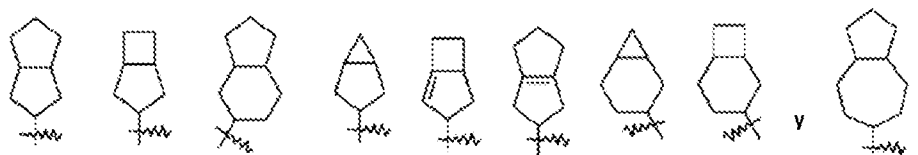
El término "espiro cicloalquilo" se refiere a un grupo policíclico de 5 a 20 miembros con anillos individuales conectados a través de un átomo de carbono compartido (llamado átomo espiro), en donde los anillos pueden contener uno o más enlaces dobles, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones π completamente conjugado. El espiro cicloalquilo es preferiblemente un espiro cicloalquilo de 6 a 14 miembros, y más preferiblemente un espiro cicloalquilo de 7 a 10 miembros. Según el número de átomos espiro compartidos entre los anillos, el espiro cicloalquilo se puede dividir en un monoespiro cicloalquilo, un diespiro cicloalquilo o un poliespiro cicloalquilo, y el espiro cicloalquilo es preferiblemente un monoespiro cicloalquilo o un diespiro cicloalquilo, y más preferiblemente un monoespiro cicloalquilo de 4 miembros/4 miembros, 4 miembros/5 miembros, 4 miembros/6 miembros, 5 miembros/5 miembros o 5 miembros/6 miembros. Los ejemplos no limitantes de espiro cicloalquilo incluyen:



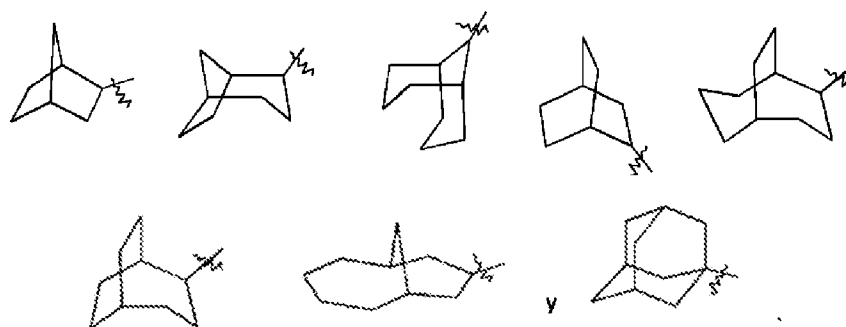
y también incluyen espiro cicloalquilo en donde un cicloalquilo y un heterociclilo están conectados a través de un átomo espiro, ejemplos no limitantes de los mismos incluyen:



El término "cicloalquilo fusionado" se refiere a un grupo policíclico totalmente de carbonos de 5 a 20 miembros, en donde cada anillo del sistema comparte un par de átomos de carbono adyacentes con otro anillo, en donde uno o más anillos pueden contener uno o más enlaces dobles, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones π completamente conjugado. El cicloalquilo fusionado es preferiblemente un cicloalquilo fusionado de 6 a 14 miembros, y más preferiblemente un cicloalquilo fusionado de 7 a 10 miembros. Según el número de anillos miembros, el cicloalquilo fusionado se puede dividir en un cicloalquilo fusionado bicíclico, tricíclico, tetracíclico o policíclico, y el cicloalquilo fusionado es preferiblemente un cicloalquilo fusionado bicíclico o tricíclico, y más preferiblemente un cicloalquilo fusionado bicíclico de 5 miembros/5 miembros, o de 5 miembros/6 miembros. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilo fusionado incluyen:



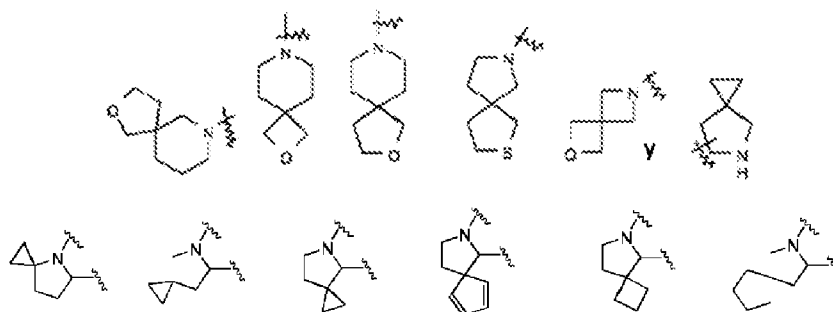
El término "cicloalquilo con puente" se refiere a un grupo policíclico totalmente de carbono de 5 a 20 miembros, en donde cada dos anillos del sistema comparten dos átomos de carbono desconectados, en donde los anillos pueden tener uno o más enlaces dobles, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones π completamente conjugado. El cicloalquilo con puente es preferiblemente un cicloalquilo con puente de 6 a 14 miembros, y más preferiblemente un cicloalquilo con puente de 7 a 10 miembros. Según el número de anillos miembros, el cicloalquilo con puente se puede dividir en un cicloalquilo con puente bicíclico, tricíclico, tetracíclico o policíclico, y el cicloalquilo con puente es preferiblemente un cicloalquilo con puente bicíclico, tricíclico o tetracíclico, y más preferiblemente un cicloalquilo con puente bicíclico o tricíclico. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilo con puente incluyen:



5 El anillo de cicloalquilo puede estar fusionado al anillo de arilo, heteroarilo o heterociclilo, en donde el anillo unido a la estructura original es cicloalquilo. Los ejemplos no limitantes incluyen indanilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptilo y similares. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituyentes son preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, heterocicloalcoxi, cicloalquiltio, heterociciltio, oxo, carboxi y alcoxicarbonilo.

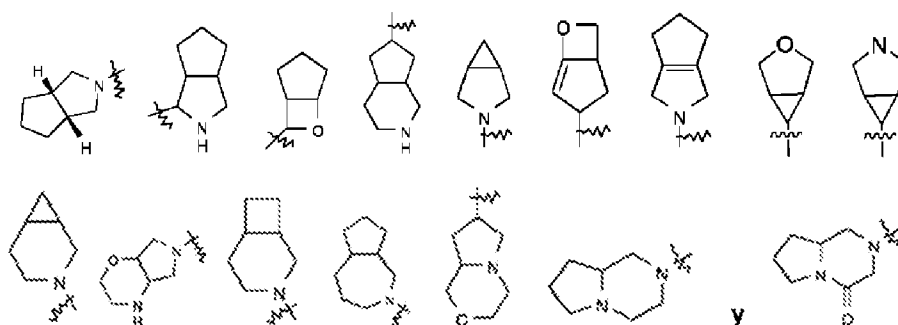
10 El término "heterociclilo" se refiere a un grupo sustituyente hidrocarbonado monocíclico o policíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 20 miembros, en donde uno o más átomos del anillo son heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S(O)<sub>m</sub> (en donde m es un número entero de 0 a 2), pero excluyendo -O-O-, -O-S- o -S-S- en el anillo, siendo los átomos restantes del anillo átomos de carbono. Preferiblemente, el heterociclilo tiene de 3 a 12 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 átomos son heteroátomos; más preferiblemente, el heterociclilo tiene de 3 a 8 átomos en el anillo; y lo más preferiblemente de 3 a 8 átomos en el anillo. Los ejemplos no limitantes de heterociclilo monocíclico incluyen pirrolidinilo, imidazolidinilo, tetrahydrofurano, tetrahydrotieno, dihidroimidazolilo, dihydrofurilo, dihidropirazolilo, dihidropirrolilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, homopiperazinilo, piranilo, 1,4-diazaciclilo y similares, y preferiblemente tetrahydrofurano, pirazolidinilo, morfolinilo, 1,4-diazaciclilo, piperazinilo y piranilo. El heterociclilo policíclico incluye un heterociclilo que tiene un anillo espiro, un anillo fusionado o un anillo con puente. El heterociclilo que tiene un anillo espiro, un anillo fusionado o un anillo con puente está opcionalmente unido a otro grupo a través de un enlace sencillo, o unido además a otro cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo a través de dos o más átomos cualesquiera en el anillo.

25 El término "espiro heterociclilo" se refiere a un grupo heterociclilo policíclico de 5 a 20 miembros con anillos individuales conectados a través de un átomo compartido (llamado átomo espiro), en donde uno o más átomos del anillo son heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S(O)<sub>m</sub> (en donde m es un número entero de 0 a 2), siendo los átomos restantes del anillo átomos de carbono, donde los anillos pueden contener uno o más enlaces dobles, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones π completamente conjugado. El espiro heterociclilo es preferiblemente un espiro heterociclilo de 6 a 14 miembros, y más preferiblemente un espiro heterociclilo de 7 a 10 miembros. Según el número de átomos espiro compartidos entre los anillos, el espiro heterociclilo se puede dividir en un mono-espiro heterociclilo, di-espiro heterociclilo o poli-espiro heterociclilo, y el espiro heterociclilo es preferiblemente un mono-espiro heterociclilo o di-espiro heterociclilo, y más preferiblemente un mono-espiro heterociclilo de 4 miembros/4 miembros, 4 miembros/5 miembros, 4 miembros/6 miembros, 5 miembros/5 miembros o 5 miembros/6 miembros. Los ejemplos no limitantes de espiro heterociclilo incluyen:

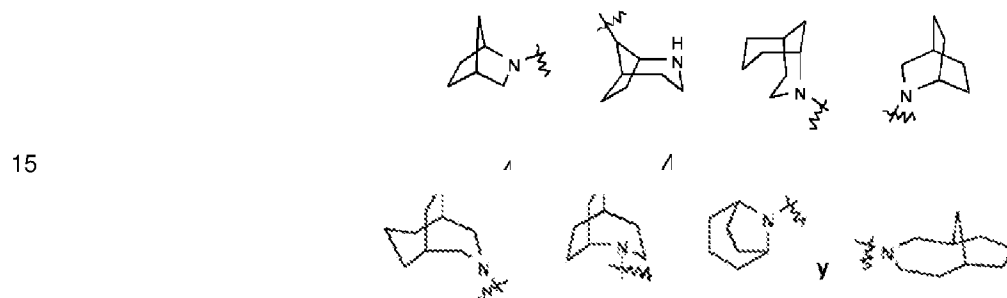


35 El término "heterociclilo fusionado" se refiere a un grupo heterociclilo policíclico de 5 a 20 miembros, en donde cada anillo del sistema comparte un par de átomos adyacentes con otro anillo, en donde uno o más anillos pueden contener uno o más enlaces dobles, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones π completamente conjugado, y en donde uno o más átomos del anillo son heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S(O)<sub>m</sub> (en donde m es un número entero de 0 a 2), siendo los átomos restantes del anillo átomos de carbono. El heterociclilo fusionado es preferiblemente un heterociclilo fusionado de 6 a 14 miembros, y más preferiblemente un heterociclilo fusionado de 7 a 10 miembros. Según el número de anillos miembros, el heterociclilo fusionado se puede dividir en un heterociclilo fusionado bicíclico, tricíclico, tetracíclico o policíclico, y el heterociclilo fusionado es preferiblemente un

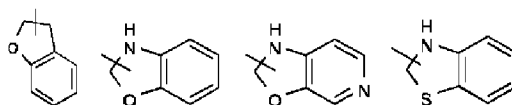
heterociclilo fusionado bicíclico o tricíclico, y más preferiblemente un heterociclilo fusionado bicíclico de 5 miembros/5 miembros o de 5 miembros/6 miembros. Los ejemplos no limitantes de heterociclilo fusionado incluyen:



- 5 El término "heterociclilo con puente" se refiere a un grupo heterociclilo policíclico de 5 a 14 miembros, en donde cada dos anillos en el sistema comparten dos átomos desconectados, en donde los anillos pueden tener uno o más enlaces dobles, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones  $\pi$  completamente conjugado, y en donde uno o más átomos del anillo son heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S(O)<sub>m</sub> (en donde m es un número entero de 0 a 2), siendo los átomos restantes del anillo átomos de carbono. El heterociclilo con puente es preferiblemente un heterociclilo con puente de 6 a 14 miembros, y más preferiblemente un heterociclilo con puente de 7 a 10 miembros. Según el número de anillos miembros, el heterociclilo con puente se puede dividir en un heterociclilo con puente bicíclico, tricíclico, tetracíclico o policíclico, y el heterociclilo con puente es preferiblemente un heterociclilo con puente bicíclico, tricíclico o tetracíclico, y más preferiblemente un heterociclilo con puente bicíclico o tricíclico. Los ejemplos no limitantes de heterociclilo con puente incluyen:



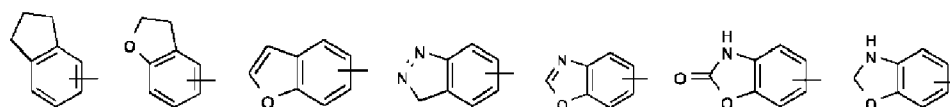
El anillo heterociclilo puede estar fusionado al anillo de arilo, heteroarilo o cicloalquilo, en donde el anillo unido a la estructura original es un heterociclilo. Ejemplos no limitantes de los mismos incluyen:

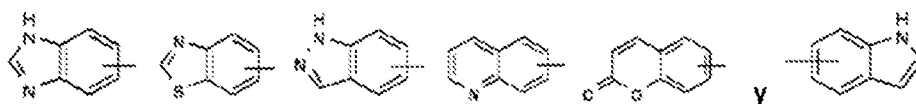


- 20 y similares.

El heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituyentes son preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquiltio, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, heterocicloalcoxi, cicloalquiltio, heterociciltio, oxo, carboxi y alcoxycarbonilo.

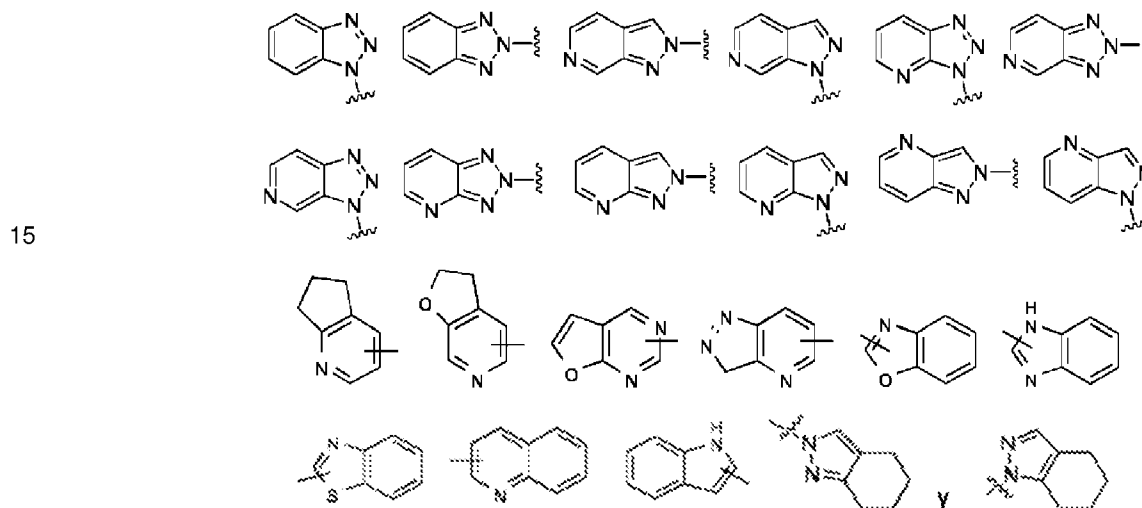
- 25 El término "arilo" se refiere a un anillo monocíclico totalmente de carbono de 6 a 14 miembros o un anillo fusionado policíclico (es decir, cada anillo en el sistema comparte un par de átomos de carbonos adyacentes con otro anillo en el sistema) que tiene un sistema de electrones  $\pi$  conjugados, preferiblemente un arilo de 6 a 10 miembros, por ejemplo, fenilo y naftilo. El arilo es más preferiblemente fenilo. El anillo de arilo puede estar fusionado al anillo de heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo, en donde el anillo unido a la estructura original es un anillo de arilo. Ejemplos no limitantes de los mismos incluyen:





5 El arilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituyentes son preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, heterocicloalcoxi, cicloalquiltio, heterociciltio, carboxi y alcocarbonilo.

10 El término "heteroarilo" se refiere a un sistema heteroaromático de 5 a 14 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S y N. El heteroarilo es preferiblemente un heteroarilo de 5 a 10 miembros, y más preferiblemente un heteroarilo de 5 o 6 miembros, por ejemplo imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, tiadiazolilo, pirazinilo y similares, preferiblemente triazolilo, tetrazolilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo o pirimidinilo, y más preferiblemente triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo o imidazolilo. El anillo de heteroarilo puede estar fusionado al anillo de arilo, heterociclilo o cicloalquilo, en donde el anillo unido a la estructura original es un anillo de heteroarilo. Ejemplos no limitantes de los mismos incluyen:



15 20 El heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el grupo o los grupos sustituyentes son preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, heterocicloalcoxi, cicloalquiltio, heterociciltio, carboxi y alcocarbonilo.

25 El término "alcoxi" se refiere a un grupo -O-(alquilo) o -O-(cicloalquilo no sustituido), en donde el alquilo es como se definió anteriormente. Ejemplos no limitantes de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi. El grupo alcoxi puede estar opcionalmente sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituyentes son preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, heterociciloxi, cicloalquiltio, heterociciltio, carboxi y alcocarbonilo.

30 "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por uno o más halógenos, en donde el alquilo es como se definió anteriormente.

"Haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido por uno o más halógenos, en donde el alcoxi es como se definió anteriormente.

"Hidroalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por hidroxilo(s), en donde el alquilo es como se definió anteriormente.

35 "Alquenilo" se refiere a una cadena de alquenilo, también conocida como grupo alqueno. El alquenilo puede estar sustituido además por otro grupo relacionado, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, heterociciloxi, cicloalquiltio, heterociciltio, carboxi o alcocarbonilo.

40 "Alquinilo" se refiere a (CH=C-). El alquinilo puede estar sustituido además por otro grupo relacionado, por ejemplo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, heterociclilo,

arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, heterociclioxi, cicloalquiltio, heterocicliiltio, carboxi o alcocicarbonilo.

"Hidroxi" se refiere a un grupo -OH.

"Halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

"Amino" se refiere a un grupo -NH<sub>2</sub>.

5 "Ciano" se refiere a un grupo -CN.

"Nitro" se refiere a un grupo -NO<sub>2</sub>.

"Carboxi" se refiere a un grupo -C(O)OH.

"THF" se refiere a tetrahidrofurano.

"EtOAc" se refiere a acetato de etilo.

10 "MeOH" se refiere a metanol.

"DMF" se refiere a N,N-dimetilformamida.

"DIPEA" se refiere a diisopropiletilamina.

"TFA" se refiere a ácido trifluoroacético.

"MeCN" se refiere a acetonitrilo.

15 "DMA" se refiere a N,N-dimetilacetamida.

"Et<sub>2</sub>O" se refiere a dietil éter.

"DCE" se refiere a 1,2-dicloroetano.

"DIPEA" se refiere a N,N-diisopropiletilamina.

"NBS" se refiere a N-bromosuccinimida.

20 "NIS" se refiere a N-yodosuccinimida.

"Cbz-Cl" se refiere a cloroformiato de bencilo.

"Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>" se refiere a tris(dibencilidenacetona)dipaladio.

"Dppf" se refiere a 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno.

"HATU" se refiere a hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio.

25 "KHMDS" se refiere a hexametildisilazida de potasio.

"LiHMDS" se refiere a bis(trimetilsilil)amida de litio.

"MeLi" se refiere a metil litio.

"n-BuLi" se refiere a n-butil litio.

"NaBH(OAc)<sub>3</sub>" se refiere a triacetoxiborohidruro de sodio.

30 Diferentes expresiones tales como "X se selecciona del grupo que consiste en A, B o C", "X se selecciona del grupo que consiste en A, B y C", "X es A, B o C", "X es A, B y C" y similares, expresan el mismo significado, es decir, X puede ser uno cualquiera o más de A, B y C.

35 El átomo de hidrógeno de la presente invención puede sustituirse por su isótopo deuterio. Cualquiera de los átomos de hidrógeno en el compuesto de los ejemplos de la presente invención también puede sustituirse por un átomo de deuterio.

40 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o circunstancia descritos posteriormente pueden ocurrir, pero no necesariamente, y dicha descripción incluye la situación en donde el suceso o circunstancia ocurre o no. Por ejemplo, "el heterociclilo opcionalmente sustituido por un alquilo" significa que un grupo alquilo puede estar presente, pero no necesariamente, y dicha descripción incluye la situación en donde el heterociclilo está sustituido por un alquilo y en donde el heterociclilo no está sustituido por un alquilo.

"Sustituido" se refiere a uno o más átomos de hidrógeno en un grupo, preferiblemente hasta 5, más preferiblemente de 1 a 3 átomos de hidrógeno, sustituidos independientemente por un número correspondiente de sustituyentes. Huelga decir que los sustituyentes solo existen en su posible posición química. El experto en la técnica es capaz de determinar si la sustitución es posible o imposible mediante experimentos o la teoría sin un esfuerzo excesivo. Por ejemplo, la combinación de amino o hidroxilo que tienen hidrógeno libre y átomos de carbono que tienen enlaces insaturados (tales como olefínicos) puede ser inestable.

Una "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos según la presente invención o sales fisiológicamente/farmacéuticamente aceptables de los mismos con otros componentes químicos y otros componentes tales como vehículos y excipientes fisiológicamente/farmacéuticamente aceptables. El propósito de la composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo, lo que favorece la absorción del principio activo de modo que muestre actividad biológica.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal del compuesto de la presente invención, que es segura y eficaz en mamíferos y tiene la actividad biológica deseada.

### Descripción detallada de la invención

La presente invención se describe además en combinación con los siguientes ejemplos, que no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

### Ejemplos

Las estructuras de los compuestos de la presente invención se identificaron mediante resonancia magnética nuclear (NMR) y/o cromatografía de líquidos-espectrometría de masas (LC-MS). Los desplazamientos químicos de NMR ( $\delta$ ) se dan en partes por millón (ppm). El NMR se determinó mediante un aparato Bruker AVANCE-400. Los disolventes para la determinación fueron dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- $d_6$ ), metanol deuterado (CD<sub>3</sub>OD) y cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) y el patrón interno fue tetrametilsilano (TMS).

La cromatografía de líquidos-espectrometría de masas (LC-MS) se determinó en un espectrómetro de masas Agilent 1200 Infinity Series. La cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) se determinó en un cromatógrafo de líquidos de alta presión Agilent 1200DAD (columna cromatográfica Sunfire C18 de 150x4,6 mm) y un cromatógrafo de líquidos de alta presión Waters 2695-2996 (columna cromatográfica Gemini C18 de 150x4,6 mm).

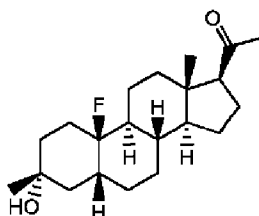
Se utilizó una placa de gel de sílice Yantai Huanghai HSGF254 o Qingdao GF254 como placa de cromatografía en gel de sílice de capa fina (TLC). La dimensión de la placa de gel de sílice utilizada en la TLC fue de 0,15 mm a 0,2 mm, y la dimensión de la placa de gel de sílice utilizada en la purificación del producto fue de 0,4 mm a 0,5 mm. Se utilizó generalmente la gel de sílice Yantai Huanghai de 200 a 300 mesh como vehículo para la cromatografía en columna.

Los materiales de partida utilizados en los ejemplos de la presente invención son conocidos y están disponibles comercialmente, o pueden sintetizarse adoptando o según métodos conocidos en la técnica.

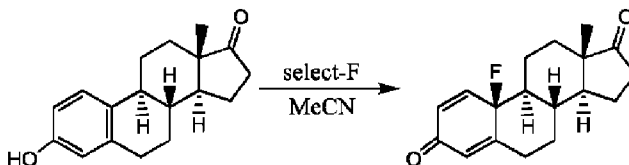
A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones de la presente invención se llevaron a cabo bajo agitación magnética continua en una atmósfera de nitrógeno o argón seco, el disolvente estaba seco y la temperatura de reacción estaba en grados Celsius.

### Ejemplo 1 (No según la invención)

**1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona**



**Etapa 1: (8S,9S,10S,13S,14S)-10-fluoro-13-metil-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-decahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-3,17(6H)-diona**



Se añadieron sucesivamente (8R,9S,13S,14S)-3-hidroxi-13-metil-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahidro-17H-ciclopenta[a]fenantren-17-ona (2,7 g, 10 mmol) y acetonitrilo (100 mL) a un matraz de tres bocas de 100 mL, seguido de la adición de bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (3,6 g, 10 mmol) bajo agitación. La solución de reacción se calentó a 45°C en un baño de aceite y se dejó reaccionar durante 5 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (100 mL) y se lavó con una solución salina saturada (30 mL x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró mediante evaporación rotatoria hasta sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo: 3/1) para obtener

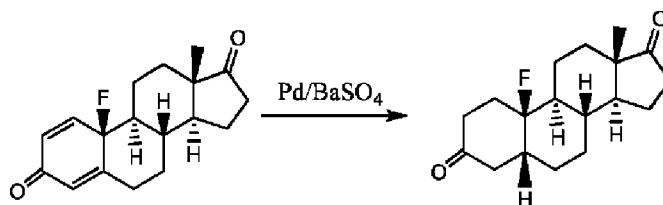
(8S,9S,10S,13S,14S)-10-fluoro-13-metil-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-decahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-3,17(6H)-diona (1,8 g, sólido amarillo claro, rendimiento: 62,5%).

MS m/z (ESI): 289,1[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,12-7,05 (m, 1 H), 6,30-6,19 (m, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 2,70-2,60 (m, 1 H), 2,52-2,45 (m, 2 H), 2,16-1,86 (m, 7 H), 1,65-1,18 (m, 5 H), 0,98 (s, 3 H).

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -165,20.

### 15 Etapa 2: (5R,8S,9S,10R,13S,14S)-10-fluoro-13-metiltetradecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-3,17(2H)-diona

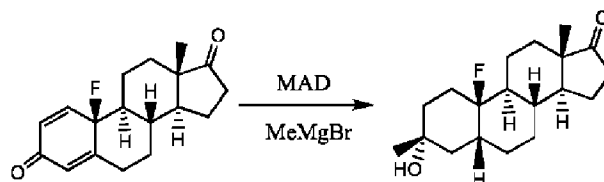


Se disolvió (8S,9S,10S,13S,14S)-10-fluoro-13-metil-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-decahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-3,17(6H)-diona (1,8 g, 6,25 mmol) en etanol (50 mL) en un matraz de una boca de 100 mL. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2-3 minutos, a la solución se le añadió el catalizador Pd/sulfato de bario (300 mg). Una vez completada la adición, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 5 horas. La solución de reacción se filtró y se disolvió en 20 mL de diclorometano para precipitar un sólido blanco. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró mediante evaporación rotatoria hasta sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo: 3/1) para obtener (5R,8S,9S,10R,13S,14S)-10-fluoro-13-metiltetradecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-3,17(2H)-diona (600 mg, sólido blanco, rendimiento: 32,9%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,63-2,45 (m, 2H), 2,43-2,33 (m, 3H), 2,30-1,80 (m, 8H), 1,75-1,55 (m, 5H), 1,45-1,35 (m, 3H), 1,25-1,18 (m, 1H), 0,94 (s, 3H).

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -159,89.

### 30 Etapa 3: (3R,5R,8S,10R,13S,14S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-17H-ciclopenta[a]fenantren-17-ona



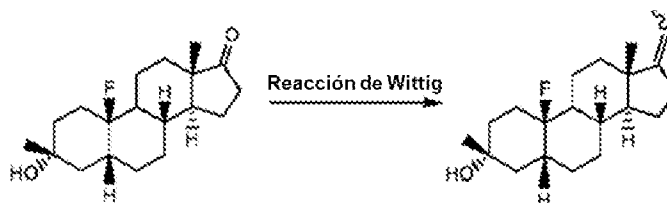
Se disolvió 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol (1,45 g, 6,6 mmol) en tolueno anhidro (15 mL) en un matraz de tres bocas de 100 mL. La solución se enfrió a 0-5°C en un baño de hielo y se añadió gota a gota trimetilaluminio (1,7 mL, 2 M, 3,3 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la adición, la solución de reacción se calentó de manera natural a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió a -78°C y, a continuación, se añadió gota a gota una solución de (5R,8S,9S,10R,13S,14S)-10-fluoro-13-metiltetradecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-3,17(2H)-diona (320 mg, 1,1 mmol) en tolueno (5 mL) a la solución de reacción anterior. La solución de reacción se dejó reaccionar a -78°C durante 1 hora. Después se añadió bromuro de metilmagnesio (1,0 mL, 3 M, 3 mmol) gota a gota, la solución de reacción se dejó reaccionar a -78°C durante 1 hora. La reacción se paró con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (20 mL) para precipitar una gran cantidad de sólido blanco. La mezcla se filtró y el filtrado se separó en dos fases. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró mediante evaporación rotatoria hasta sequedad. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo: 2/1) para obtener (3R,5R,8S,10R,13S,14S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-17H-ciclopenta[a]fenantren-17-ona (250 mg,

sólido blanco, rendimiento: 74,0%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,46 (dd,  $J = 19,3, 8,7$  Hz, 1H), 2,17-1,72 (m, 8H), 1,71-1,44 (m, 10H), 1,38 (s, 3H), 1,34-1,11 (m, 3H), 0,90 (s, 3H).

$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -158,16.

5 **Etapas 4: (3R,5R,8S,10R,13S,14S)-17-etiliden-10-fluoro-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol**

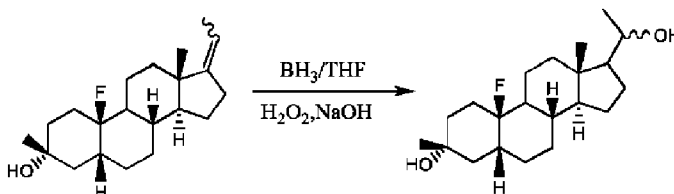


10 Se añadieron sucesivamente terc-butóxido de potasio (500 mg, 4,5 mmol) y tetrahidrofurano (15 mL) a un matraz de tres bocas de 100 mL. La solución de reacción se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se añadió bromuro de etiltripenilfosfina (1,82 g, 4,8 mmol) en lotes. La solución de reacción se agitó a  $60^\circ\text{C}$  durante 2 horas y, a continuación, se añadió (3R,5R,8S,10R,13S,14S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-17H-ciclopenta[a]fenantren-17-ona (250 mg, 0,75 mmol) a la solución de reacción anterior. La solución de reacción se dejó reaccionar a  $60^\circ\text{C}$  durante 8 horas. La reacción se paró con una solución saturada de cloruro de amonio y, a continuación, la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con una solución salina saturada (10 mL x 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró mediante evaporación rotatoria hasta sequedad. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo: 5/1) para obtener (3R,5R,8S,10R,13S,14S)-17-etiliden-10-fluoro-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol (110 mg, sólido blanco, rendimiento: 42 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,15-5,08 (m, 1H), 2,40-1,80 (m, 8H), 1,65-1,45 (m, 13H), 1,36 (s, 3H), 1,31-1,05 (m, 4H), 0,89 (s, 3H).

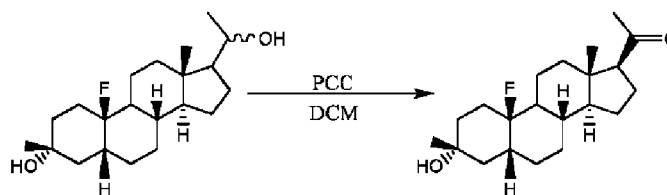
20  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -157,91.

**Etapas 5: (3R,5R,8S,10R,13S,14S)-10-fluoro-17-(1-hidroxi-etil)-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol**



25 Se disolvió (3R,5R,8S,10R,13S,14S)-17-etiliden-10-fluoro-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol (110 mg, 0,35 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 mL). Se añadió un complejo de borano y tetrahidrofurano (1,1 mL, 1 M, 1,05 mmol) a temperatura ambiente. Una vez completada la adición, la solución de reacción se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió en un baño de agua helada y se añadió lentamente NaOH (10%, 1,5 mL) gota a gota para producir una gran cantidad de gas. Se añadió lentamente peróxido de hidrógeno (30%, 2 mL) gota a gota y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 2) y se lavó con una solución de tiosulfato de sodio al 10%. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener (3R,5R,8S,10R,13S,14S)-10-fluoro-17-(1-hidroxi-etil)-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol (100 mg, sólido blanco).

30 **Etapas 6: 1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona**



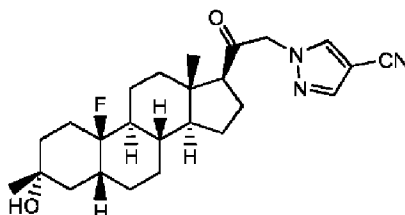
35 Se disolvió (3R,5R,8S,10R,13S,14S)-10-fluoro-17-(1-hidroxi-etil)-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol (100 mg, 0,3 mmol) en diclorometano (5 mL). Se añadió clorocromato de piridinio (130 mg,

0,6 mmol) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo: 5/1) para obtener 1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona (80 mg, sólido blanco, rendimiento: 81%).

- 5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,53 (t,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 2,23-2,16 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,10-1,83 (m, 5H), 1,73-1,42 (m, 12H), 1,38 (s, 3H), 1,35-1,02 (m, 4H), 0,64 (s, 3H).

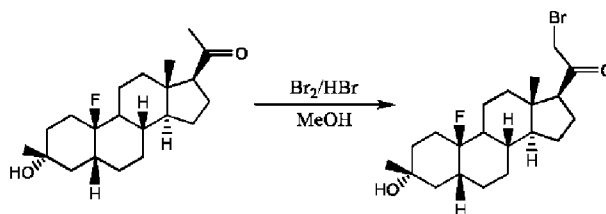
### Ejemplo 2

#### 1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo



10

#### Etapas 1: 2-Bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona

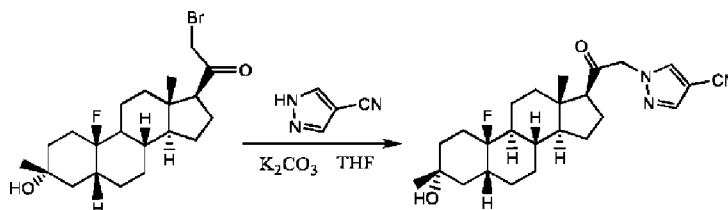


15

Se disolvió 1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona (80 mg, 0,25 mmol) en metanol (5 mL). Se añadieron 3 gotas de bromuro de hidrógeno y 3 gotas de bromo líquido. Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas, la solución de reacción se añadió a agua helada y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona (80 mg, 81%), que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

20

#### Etapas 2: 1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo



25

Se disolvió 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona (80 mg, 0,2 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL). Se añadieron 4-cianopirazol (46 mg, 0,5 mmol) y carbonato de potasio (84 mg, 0,6 mmol) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se filtró y se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto (25 mg, sólido blanco, rendimiento: 30,3%).

MS  $m/z$  (ESI): 428,3[M+H] $^+$ .

30

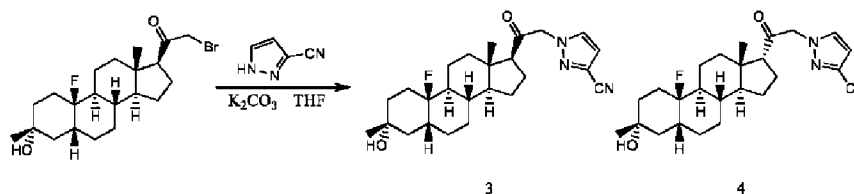
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,87 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,10-4,83 (m, 2H), 2,60 (t,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 2,28-2,18 (m, 1H), 2,15-2,07 (m, 2H), 2,05-1,75 (m, 5H), 1,69-1,45 (m, 10H), 1,38 (s, 3H), 1,35-1,23 (m, 3H), 1,19-1,07 (m, 1H), 0,70 (s, 3H).

$^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -158,28.

**Ejemplo 3 y Ejemplo 4**

**1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo (3)**

5 **1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo (4)**



Se disolvió 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona (80 mg, 0,2 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL). Se añadieron 3-cianopirazol (46 mg, 0,5 mmol) y carbonato de potasio (84 mg, 0,6 mmol) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se filtró y se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto 1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo (**3**) (18 mg, sólido blanco, rendimiento: 21,9%) y el producto 1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo (**4**) (5 mg, sólido blanco, rendimiento: 6,0%).

**Ejemplo 3:**

MS m/z (ESI): 428,1[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,15-4,85 (m, 2H), 2,60 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 2,26-2,16 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,85-1,73 (m, 3H), 1,67-1,43 (m, 12H), 1,38 (s, 3H), 1,38-1,25 (m, 3H), 1,18-1,06 (m, 1H), 0,71 (s, 3H).

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -158,21.

**Ejemplo 4:**

MS m/z (ESI): 428,1[M+H]<sup>+</sup>.

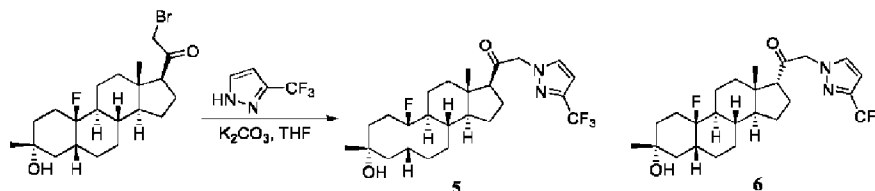
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,15-4,85 (m, 2H), 2,78 (dd, J = 8,0, 2,8 Hz, 1H), 2,10-1,73 (m, 7H), 1,70-1,36 (m, 11H), 1,35 (s, 3H), 1,32-1,10 (m, 4H), 0,98 (s, 3H).

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -158,42.

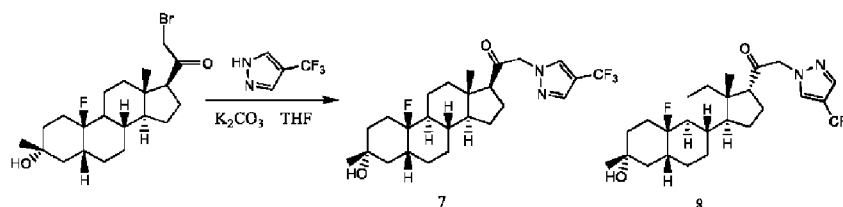
**Ejemplo 5 y Ejemplo 6**

**1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona (5)**

30 **1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona (6)**



Según la Etapa 2 del Ejemplo 2, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvieron los productos 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(1H-tetrazol-1-il)etan-1-ona (**5**) (35,5 mg, sólido blanco, rendimiento: 43%) y 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona (**6**) (12,3 mg, sólido blanco, rendimiento: 14,9%).

**Ejemplo 5:**MS m/z (ESI): 471,3[M+H]<sup>+</sup>.<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,48 (s, 1H), 6,59 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,05-4,92 (m, 2H), 2,59 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 2H), 2,03-1,69 (m, 5H), 1,70-1,41 (m, 12H), 1,38 (s, 3H), 1,06 (m, 4H), 0,71 (s, 3H).**5 Ejemplo 6:**MS m/z (ESI): 471,3[M+H]<sup>+</sup>.<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,48 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,07-4,90 (m, 2H), 2,77 (dd, *J* = 7,9, 3,0 Hz, 1H), 2,12-1,72 (m, 9H), 1,72-1,38 (m, 11H), 1,34 (s, 3H), 1,33-1,04 (m, 4H), 0,96 (s, 3H).**Ejemplo 7 y Ejemplo 8****10 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona (7)****1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona (8)**

15 Según la Etapa 2 del Ejemplo 2, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona (**7**) (22 mg, sólido blanco, rendimiento: 32,9%) y el producto 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona (**8**) (8 mg, sólido blanco, rendimiento: 11,5%).

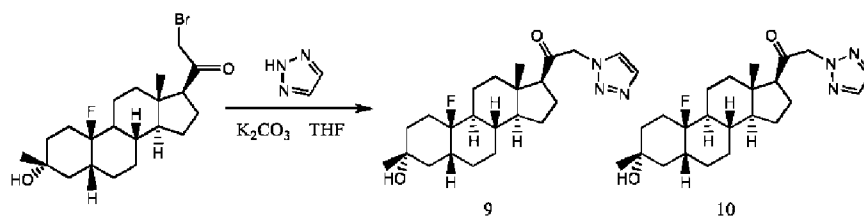
**Ejemplo 7:**MS m/z (ESI): 471,2[M+H]<sup>+</sup>.

25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,72 (s, 2H), 5,05-4,85 (m, 2H), 2,60 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,30-2,15 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 2H), 2,01-1,93 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,81-1,71 (m, 2H), 1,71-1,43 (m, 10H), 1,38 (s, 3H), 1,35-1,25 (m, 3H), 1,19-1,10 (m, 1H), 0,71 (s, 3H).

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -56,44, -158,26.**Ejemplo 8:**MS m/z (ESI): 471,3[M+H]<sup>+</sup>.

30 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,74 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 5,29-5,19 (m, 2H), 2,79 (dd, *J* = 7,9, 2,7 Hz, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H), 1,95-1,75 (m, 6H), 1,65-1,25 (m, 17H), 1,19-1,10 (m, 1H), 0,98 (s, 3H).

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -56,42, -158,43.**Ejemplo 9 y Ejemplo 10****35 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etan-1-ona (9)****1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)etan-1-ona (10)**



Según la Etapa 2 del Ejemplo 6, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etan-1-ona (**9**) (32 mg, sólido blanco, rendimiento: 32,9%) y el producto 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)etan-1-ona (**10**) (20 mg, sólido blanco, rendimiento: 20,5%).

#### Ejemplo 9:

MS m/z (ESI): 404,2[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,76 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 5,30-5,13 (m, 2H), 2,65 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,13-2,03 (m, 2H), 2,05-1,75 (m, 5H), 1,68-1,43 (m, 10H), 1,38 (s, 3H), 1,35-1,25 (m, 3H), 1,19-1,10 (m, 1H), 0,71 (s, 3H).

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -158,26.

#### Ejemplo 10:

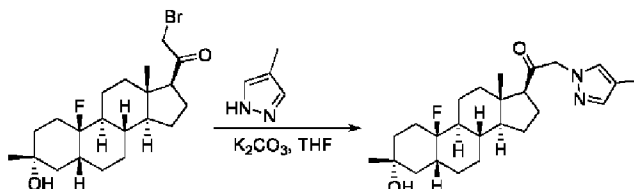
MS m/z (ESI): 404,2[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,69 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 2,57 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 2,27-2,16 (m, 1H), 2,15-2,07 (m, 2H), 2,05-1,75 (m, 5H), 1,68-1,43 (m, 10H), 1,38 (s, 3H), 1,35-1,25 (m, 3H), 1,19-1,05 (m, 1H), 0,74 (s, 3H).

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -158,24.

#### Ejemplo 11

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona (**11**) (24 mg, sólido blanco, rendimiento: 29%).



Según la Etapa 8 del Ejemplo 6, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona (**11**) (24 mg, sólido blanco, rendimiento: 29%).

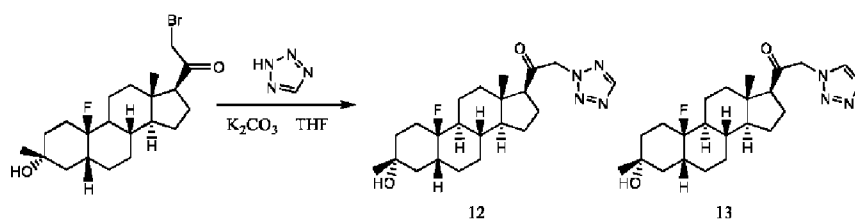
MS m/z (ESI): 417,3[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,90-4,79 (m, 2H), 2,56 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 2,27-2,13 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,06-1,80 (m, 4H), 1,80-1,40 (m, 11H), 1,38 (s, 3H), 1,35-1,19 (m, 5H), 1,18-1,03 (m, 1H), 0,71 (s, 3H).

#### Ejemplo 12 y Ejemplo 13

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(2H-tetrazol-2-il)etan-1-ona (**12**)

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(1H-tetrazol-1-il)etan-1-ona (**13**)



Según la Etapa 2 del Ejemplo 2, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvieron los productos 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(2H-tetrazol-2-il)etan-1-ona (**12**) (12 mg, sólido blanco, rendimiento: 16%) y 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(1H-tetrazol-1-il)etan-1-ona (**13**) (9 mg, sólido blanco, rendimiento: 12%).

#### Ejemplo 12:

MS m/z (ESI): 405,2[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,57 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 2,64 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,28-2,19 (m, 1H), 2,18-2,07 (m, 2H), 2,05-1,75 (m, 4H), 1,71-1,43 (m, 11H), 1,38 (s, 3H), 1,34-1,26 (m, 3H), 1,21-1,11 (m, 1H), 0,75 (s, 3H).

#### Ejemplo 13:

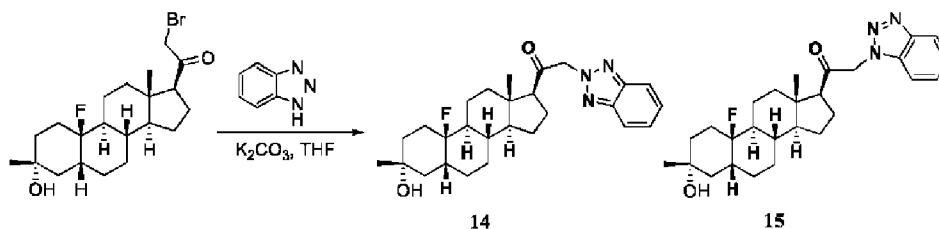
MS m/z (ESI): 405,2[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,75 (s, 1H), 5,35-5,15 (m, 2H), 2,67 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,30-2,19 (m, 1H), 2,15-2,07 (m, 1H), 2,05-1,75 (m, 4H), 1,68-1,45 (m, 11H), 1,39 (s, 3H), 1,35-1,25 (m, 4H), 1,20-1,10 (m, 1H), 0,71 (s, 3H).

#### Ejemplo 14 y Ejemplo 15

2-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona (**15**)

2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona (**16**)



Según la Etapa 8 del Ejemplo 6, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvieron los productos 2-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona (**14**) (11 mg, rendimiento: 14%) y 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona (**15**) (31 mg, rendimiento: 41%).

#### Ejemplo 14:

MS m/z (ESI): 453,3[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,88 (dd, *J* = 6,6, 3,0 Hz, 2H), 7,40 (dd, *J* = 6,6, 3,0 Hz, 2H), 5,53 (t, *J* = 4,7 Hz, 2H), 2,64 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 2,34-1,41 (m, 16H), 1,38 (s, 3H), 1,35-0,97 (m, 6H), 0,78 (s, 3H).

#### Ejemplo 15:

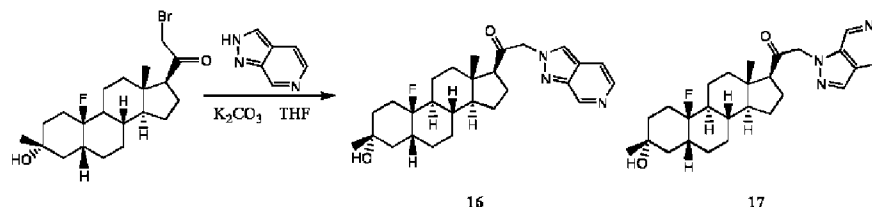
MS m/z (ESI): 453,3[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,11 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,46-7,30 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 2,70 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,35-1,42 (m, 16H), 1,38 (s, 3H), 1,35-1,01 (m, 6H), 0,77 (s, 3H).

**Ejemplo 16 y Ejemplo 17**

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(2H-pirazol[3,4-c]piridin-2-il)etan-1-ona (**16**)

5 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(1H-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)etan-1-ona (**17**)



Según la Etapa 2 del Ejemplo 6, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvieron los productos 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(1H-tetrazol-1-il)etan-1-ona (**16**) (9,2 mg, sólido blanco, rendimiento: 10,5%) y 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(2H-tetrazol-2-il)etan-1-ona (**17**) (16 mg, sólido blanco, rendimiento: 18,3%).

**Ejemplo 16:**

MS m/z (ESI): 454,2[M+H]<sup>+</sup>.

15 <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,33 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 5,42-5,25 (m, 2H), 2,70 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 2,30-2,10 (m, 3H), 2,05-1,85 (m, 8H), 1,70-1,45 (m, 7H), 1,39 (s, 3H), 1,32-1,25 (m, 3H), 0,90-0,85 (m, 1H), 0,75 (s, 3H).

**Ejemplo 17:**

MS m/z (ESI): 454,2[M+H]<sup>+</sup>.

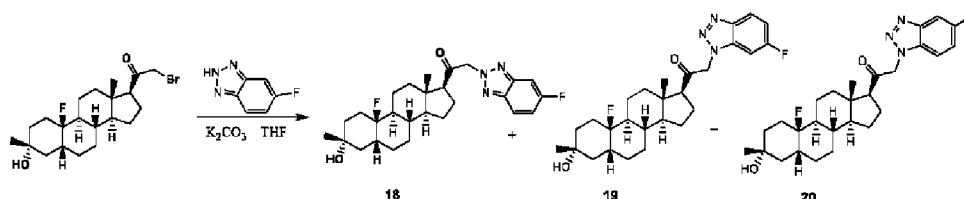
20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,88 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 5,32-5,25 (m, 2H), 2,69 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 2,25-2,10 (m, 3H), 2,05-1,75 (m, 5H), 1,70-1,45 (m, 10H), 1,39 (s, 3H), 1,35-1,25 (m, 3H), 1,20-1,10 (m, 1H), 0,76 (s, 3H).

**Ejemplo 18, Ejemplo 19 y Ejemplo 20**

2-(5-fluoro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona (**18**)

25 2-(6-fluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona (**19**)

2-(5-fluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona (**20**)



30 Según la Etapa 2 del Ejemplo 2, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvieron 2-(5-fluoro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona (**18**) (20 mg, sólido blanco, rendimiento: 14,9%), 2-(6-fluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona (**19**) (18 mg, sólido blanco, rendimiento: 13,1%) y 2-(5-fluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona (**20**) (19 mg, sólido blanco, rendimiento: 13,9%).

**Ejemplo 18:**

MS m/z (ESI): 472,3[M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,86 (dd,  $J = 9,3, 4,7$  Hz, 1H), 7,47 (dd,  $J = 8,7, 1,9$  Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 5,55-5,45 (m, 2H), 2,65 (t,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 2,32-2,08 (m, 3H), 2,04-1,45 (m, 15H), 1,38 (s, 3H), 1,35-1,23 (m, 3H), 1,20-1,10 (m, 1H), 0,78 (s, 3H).

**Ejemplo 19:**

5 MS m/z (ESI): 472,3[M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,04 (dd,  $J = 8,9, 4,4$  Hz, 1H), 7,20-7,10 (m, 1H), 6,99 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 5,45-5,35 (m, 2H), 2,69 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 2,31-2,08 (m, 3H), 2,04-1,45 (m, 15H), 1,39 (s, 3H), 1,35-1,25 (m, 3H), 1,20-1,10 (m, 1H), 0,76 (s, 3H).

**Ejemplo 20:**

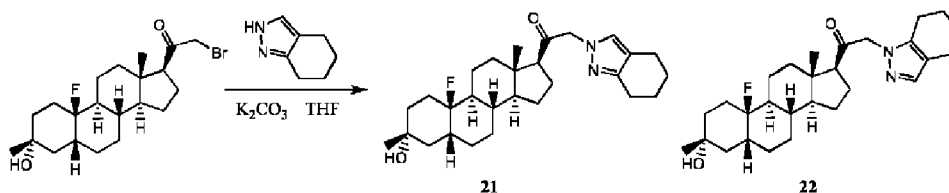
10 MS m/z (ESI): 472,3[M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,71 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 5,45-5,35 (m, 2H), 2,69 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 2,31-2,08 (m, 3H), 2,04-1,45 (m, 15H), 1,39 (s, 3H), 1,35-1,25 (m, 3H), 1,20-1,10 (m, 1H), 0,76 (s, 3H).

**Ejemplo 21 y Ejemplo 22**

15 **1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)etan-1-ona (21)**

**1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)etan-1-ona (22)**



20 Según la Etapa 2 del Ejemplo 6, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvieron  
 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)etan-1-ona (**21**) (15,0 mg, sólido blanco, rendimiento: 27,2%)  
 y  
 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)etan-1-ona (**22**) (8,0 mg, sólido blanco, rendimiento: 12,1%).

**Ejemplo 21:**

MS m/z (ESI): 457,2[M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,10 (s, 1H), 4,90-4,85 (m, 2H), 2,72-2,66 (m, 2H), 2,62-2,52 (m, 3H), 2,25-1,40 (m, 22H), 1,37 (s, 3H), 1,33-1,23 (m, 3H), 1,17-1,07 (m, 1H), 0,71 (s, 3H).

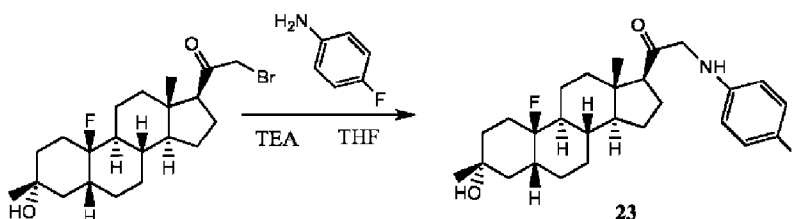
**Ejemplo 22:**

MS m/z (ESI): 457,2[M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,31 (s, 1H), 4,85-4,75 (m, 2H), 2,60-2,50 (m, 3H), 2,45-2,39 (m, 2H), 2,25-1,40 (m, 22H), 1,37 (s, 3H), 1,33-1,23 (m, 3H), 1,15-1,05 (m, 1H), 0,71 (s, 3H).

**Ejemplo 23**

35 **1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-((4-fluorofenil)amino)etan-1-ona**



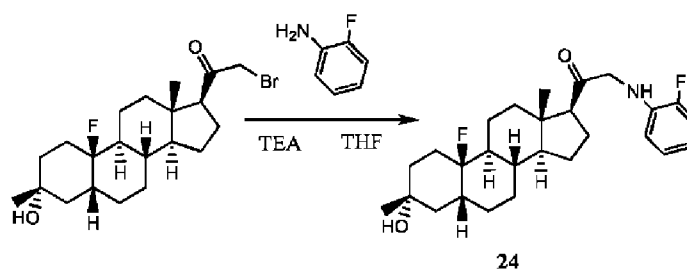
Se disolvió 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona (80 mg, 0,2 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL). Se añadieron 4-fluoroanilina (42 mg, 0,4 mmol) y trietilamina (60 mg, 0,6 mmol) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto (18 mg, sólido blanco, rendimiento: 21%).

MS m/z (ESI): 446,3[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,94-6,88 (m, 2H), 6,58-6,53(m, 2H), 3,96-3,85(m, 2H), 2,57 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,15-2,06 (m, 1H), 2,05-1,71 (m, 6H), 1,68-1,43 (m, 10H), 1,38 (s, 3H), 1,34-1,20 (m, 3H), 1,18-1,07 (m, 1H), 0,68 (s, 3H).

#### 10 Ejemplo 24

**1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-((2-fluorofenil)amino)etan-1-ona**



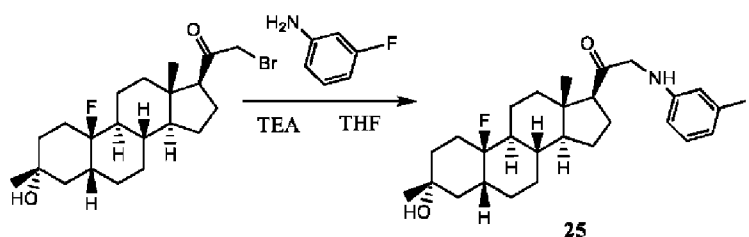
15 Según el Ejemplo 23, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-((2-fluorofenil)amino)etan-1-ona (11 mg, sólido blanco, rendimiento: 20,5%).

MS m/z (ESI): 446,2[M+H]<sup>+</sup>.

20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,04-6,92 (m, 2H), 6,71-6,61 (m, 1H), 6,60-6,52 (m, 1H), 4,03-3,86 (m, 2H), 2,58 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,33-1,44 (m, 18H), 1,38 (s, 3H), 1,33-1,05 (m, 4H), 0,69 (s, 3H).

#### Ejemplo 25

**1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-((3-fluorofenil)amino)etan-1-ona**



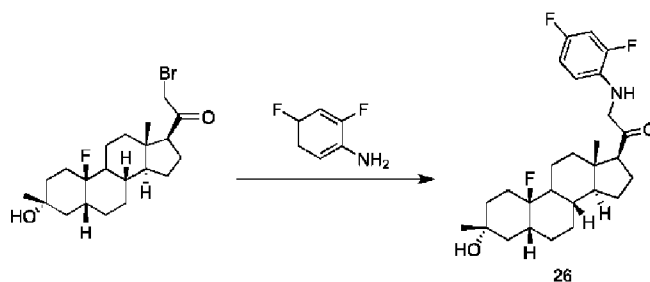
25 Según el Ejemplo 23, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-((3-fluorofenil)amino)etan-1-ona (4,5 mg, sólido blanco, rendimiento: 7,0%).

MS m/z (ESI): 446,2[M+H]<sup>+</sup>.

30 <sup>1</sup>H MMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,15-7,07 (m, 1H), 6,51-6,38 (m, 2H), 6,30 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,98-3,85 (m, 2H), 2,57 (t, J = 8,8 (Hz, 1H), 2,12-1,64 (m, 18H), 1,38 (s, 3H), 1,30-1,26 (m, 3H), 1,18-1,11 (m, 1H), 0,68 (s, 3H).

#### Ejemplo 26

**2-((2,4-difluorofenil)amino)-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona**



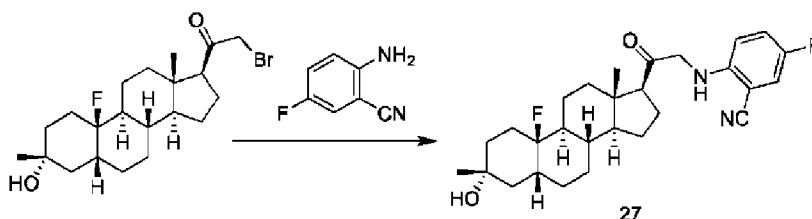
Se disolvió 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona (80 mg, 0,193 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL). Se añadieron 2,4-difluoroanilina (37 mg, 0,289 mmol) y carbonato de potasio (53 mg, 0,438 mmol) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua (15 mL) y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (20 mL×3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución salina saturada (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía preparativa para obtener un sólido blanco, 2-((2,4-difluorofenil)amino)-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona (7 mg, rendimiento: 7,8%).

MS m/z (ESI): 464,2[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,84-6,70 (m, 2H), 6,50-6,45 (m, 1H), 3,98-3,88 (m, 2H), 2,57 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 2,31-2,19 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,04-1,74 (m, 7H), 1,51-1,44 (m, 5H), 1,38 (s, 3H), 1,37-1,20 (m, 8H), 1,13 (m, 2H), 0,69 (s, 3H).

#### 15 Ejemplo 27

##### 5-fluoro-2-((2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)amino)benzonitrilo



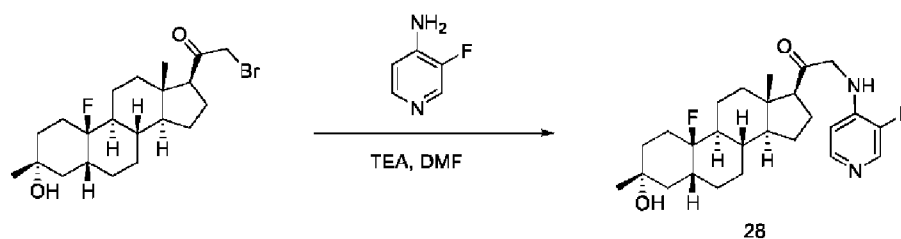
Se disolvió 2-amino-5-fluorobenzonitrilo (147 mg, 1,08 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) a 0°C. Se añadió hidruro de sodio (29 mg, 0,72 mmol) y la solución de reacción se agitó a 0°C durante 40 minutos. Se añadió una solución mixta de 2-bromo-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona (150 mg, 0,36 mmol) y tetrahidrofurano (2 mL), y la solución de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió agua (20 mL) y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (20 mL×3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución salina saturada (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida hasta sequedad y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía preparativa para obtener 5-fluoro-2-((2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)amino)benzonitrilo (10 mg, sólido blanco, rendimiento: 6%).

MS m/z (ESI): 471,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,62 (dd, J = 9,6, 3,0 Hz, 1H), 7,10-7,01 (m, 1H), 6,62 (dd, J = 9,1, 4,5 Hz, 1H), 4,90-4,73 (m, 2H), 2,58 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,28-1,78 (m, 9H), 1,65-1,58 (m, 3H), 1,61-1,44 (m, 4H), 1,38 (s, 3H), 1,31-1,26 (m, 4H), 1,15-1,09 (m, 2H), 0,90-0,86 (m, 2H), 0,73 (s, 3H).

#### Ejemplo 28

##### 35 1-((3S,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-((3-fluoropiridin-4-il)amino)etan-1-ona



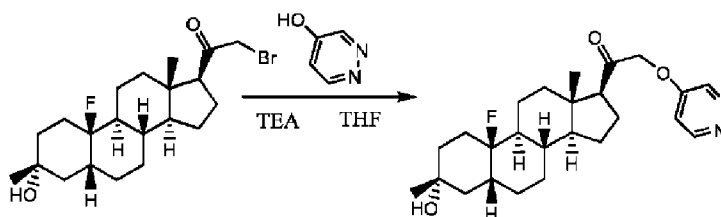
28

Se disolvieron 4-amino-3-fluoropiridina (32,4 mg, 0,28 mmol) y 2-bromo-1-((3S,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona (60 mg, 0,14 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL). Se añadió trietilamina (42,5 mg, 0,42 mmol) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron 5 mL de agua y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (30 mL×3). La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada (20 mL) una vez, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró mediante evaporación rotatoria hasta sequedad. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto 1-((3S,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-((3-fluoropiridin-4-il)amino)etan-1-ona (6,1 mg, sólido blanco, rendimiento: 9,7%).

MS m/z (ESI): 447,2[M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 29

**1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(piridazin-4-iloxi)etan-1-ona**



29

Según la Etapa 2 del Ejemplo 2, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(piridazin-4-iloxi)etan-1-ona (19 mg, sólido blanco, rendimiento 30,5%).

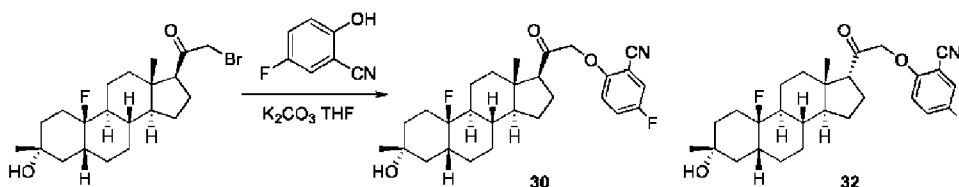
MS m/z (ESI): 431,2[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,92 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,99-4,73 (m, 2H), 2,67-2,54 (m, 1H), 2,32-1,49 (m, 18H), 1,38 (s, 3H), 1,31-1,01 (m, 4H), 0,71 (s, 3H).

### Ejemplo 30 y Ejemplo 32

**5-fluoro-2-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetoxi)benzonitrilo (30)**

**5-fluoro-2-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetoxi)benzonitrilo (32)**



30

32

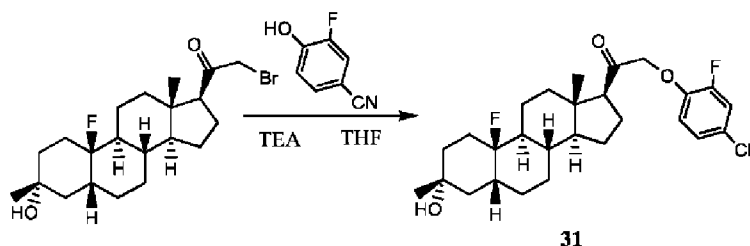
Según la Etapa 2 del Ejemplo 2, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvieron los productos 5-fluoro-2-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetoxi)benzonitrilo (**30**) (14,5 mg, sólido blanco, rendimiento: 21,2%) y 5-fluoro-2-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetoxi)benzonitrilo (**32**) (13,5 mg, sólido blanco, rendimiento: 19,8%).

**Ejemplo 30:**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31 (dd, *J* = 7,4, 3,1 Hz, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 6,74 (dd, *J* = 9,3, 4,0 Hz, 1H), 4,69-4,53 (m, 2H), 2,90 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,32-1,43 (m, 18H), 1,37 (s, 3H), 1,31-1,03 (m, 4H), 0,70 (s, 3H).

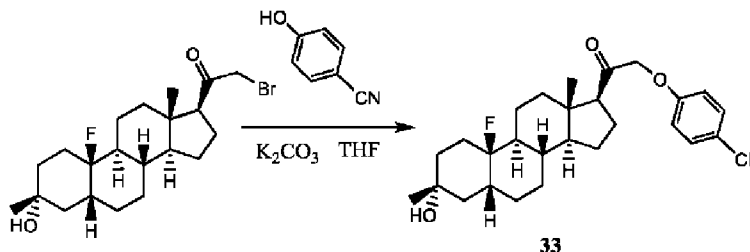
**Ejemplo 32:**

5 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37-7,32 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 2H), 5,67-5,40 (m, 2H), 3,40 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 2,44-1,08 (m, 25H), 0,73 (s, 3H).

**Ejemplo 31****3-fluoro-4-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetoxi)benzoniitrilo**

10 Según la Etapa 2 del Ejemplo 2, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto 3-fluoro-4-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetoxi)benzoniitrilo (13 mg, sólido blanco, rendimiento 19,0%).

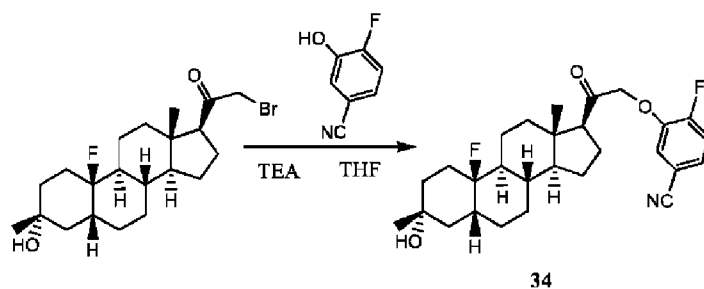
15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50-7,34 (m, 2H), 6,86 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,76-4,59 (m, 2H), 2,79 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 2,29-1,42 (m, 17H), 1,38 (s, 3H), 1,34-1,07 (m, 5H), 0,70 (s, 3H).

**Ejemplo 33****4-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetoxi)benzoniitrilo**

20 Según la Etapa 2 del Ejemplo 2, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto 4-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetoxi)benzoniitrilo (27,5 mg, sólido blanco, rendimiento: 41,9%).

25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,65-4,52 (m, 2H), 2,77 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,24-1,49 (m, 18H), 1,38 (s, 3H), 1,32-1,25 (m, 3H), 1,18-1,06 (m, 1H), 0,71 (s, 3H).

**Ejemplo 34****4-fluoro-3-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetoxi)benzoniitrilo**

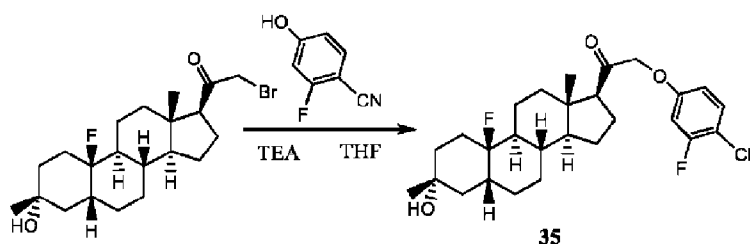


Según la Etapa 2 del Ejemplo 2, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto 4-fluoro-3-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetoxi)benzonitrilo (32 mg, sólido blanco, rendimiento: 46,9%).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,36-7,27 (m, 1H), 7,20 (dd,  $J = 10,6, 8,4$  Hz, 1H), 7,11 (dd,  $J = 7,6, 1,9$  Hz, 1H), 4,76-4,51 (m, 2H), 2,77 (t,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 2,24-1,51 (m, 18H), 1,38 (s, 3H), 1,32-1,23 (m, 3H), 1,19-1,06 (m, 1H), 0,71 (s, 3H).

### Ejemplo 35

**2-fluoro-4-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetoxi)benzonitrilo**

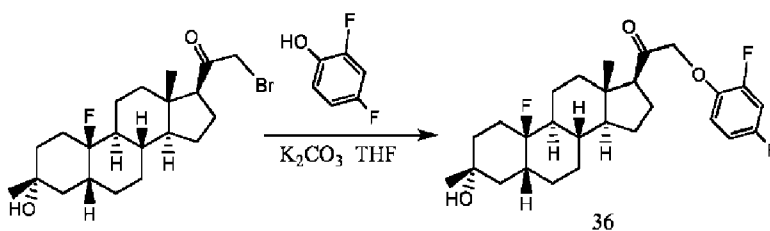


Según la Etapa 2 del Ejemplo 2, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto 2-fluoro-4-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetoxi)benzonitrilo (23 mg, sólido blanco, rendimiento: 33,7%).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,36-7,27 (m, 1H), 7,20 (dd,  $J = 10,6, 8,4$  Hz, 1H), 7,11 (dd,  $J = 7,6, 1,9$  Hz, 1H), 4,76-4,51 (m, 2H), 2,77 (t,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 2,24-1,51 (m, 18H), 1,38 (s, 3H), 1,32-1,23 (m, 3H), 1,19-1,06 (m, 1H), 0,71 (s, 3H).

### Ejemplo 36

**2-(2,4-difluorofenoxi)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona**

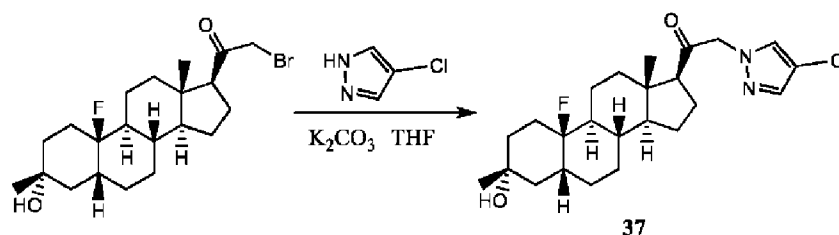


Según la Etapa 2 del Ejemplo 2, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-hidroxi-3,13,15-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto 2-(2,4-difluorofenoxi)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona (16,4 mg, sólido blanco, rendimiento: 24,4%).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  6,95-6,83 (m, 2H), 6,82-6,69 (m, 1H), 4,67-4,45 (m, 2H), 2,81 (t,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 2,36-2,16 (m, 1H), 2,14-2,04 (m, 1H), 2,03-1,78 (m, 4H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,65-1,44 (m, 11H), 1,37 (s, 3H), 1,32-1,21 (m, 3H), 1,19-0,99 (m, 1H), 0,69 (s, 3H).

### Ejemplo 37

**2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona**



Según la Etapa 2 del Ejemplo 2, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto 2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona (22 mg, sólido blanco, rendimiento: 34,9%).

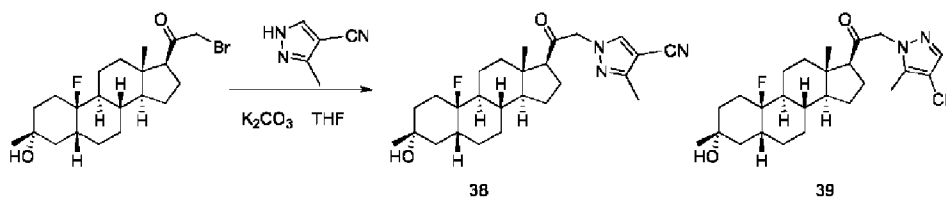
MS m/z (ESI): 437,2[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,04-4,62 (m, 2H), 2,57 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,31-1,45 (m, 18H), 1,38 (s, 3H), 1,33-1,23 (m, 3H), 1,18-1,05 (m, 1H), 0,70 (s, 3H).

### Ejemplo 38 y Ejemplo 39

10 **1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (38)**

**1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-5-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (39)**



15 Según la Etapa 2 del Ejemplo 2, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvieron los productos 1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (**38**) (16,5 mg, sólido blanco, rendimiento: 19,5%) y 1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-5-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (**39**) (9,5 mg, sólido blanco, rendimiento: 11%).

### Ejemplo 38:

MS m/z (ESI): 442,2[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75 (s, 1H), 4,96-4,79 (m, 2H), 2,65-2,54 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,17-1,58 (m, 18H), 1,38 (s, 3H), 1,33-1,24 (m, 3H), 1,18-1,06 (m, 1H), 0,70 (s, 3H).

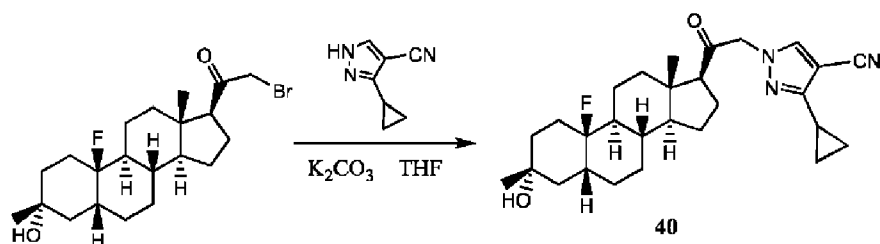
### Ejemplo 39:

MS m/z (ESI): 442,2[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,71 (s, 1H), 4,86-4,80 (m, 2H), 2,61-2,54 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,23-1,55 (m, 18H), 1,38 (s, 3H), 1,30-1,27 (m, 3H), 1,15-1,11 (m, 1H), 0,71 (s, 3H).

### Ejemplo 40

30 **3-ciclopropil-1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo**



Según la Etapa 2 del Ejemplo 2, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto 3-ciclopropil-1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (15 mg, sólido blanco, rendimiento: 22,2%).

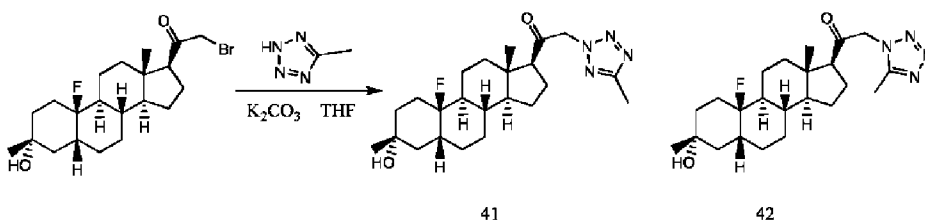
MS m/z (ESI): 468,2[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,72 (s, 1H), 4,92-4,72 (m, 2H), 2,57 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,26-1,40 (m, 19H), 1,38 (s, 3H), 1,37-1,05 (m, 4H), 1,05-0,91 (m, 4H), 0,69 (s, 3H).

#### 10 Ejemplo 41 y Ejemplo 42

**1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)etan-1-ona (41)**

**1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)etan-1-ona (42)**



Según la Etapa 2 del Ejemplo 2, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvieron los productos 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)etan-1-ona (**41**) (23 mg, sólido blanco, rendimiento: 22,8%) y 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)etan-1-ona (**42**) (6,5 mg, sólido blanco, rendimiento: 6,5%).

#### Ejemplo 41:

MS m/z (ESI): 419,2[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,46-5,27 (m, 2H), 2,63 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,31-1,46 (m, 18H), 1,38 (s, 3H), 1,35-1,03 (m, 4H), 0,75 (s, 3H).

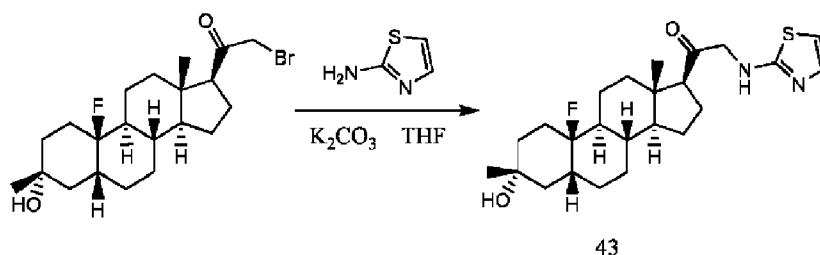
#### Ejemplo 42:

MS m/z (ESI): 419,2[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,19-5,02 (m, 2H), 2,66 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,30-1,48 (m, 18H), 1,39 (s, 3H), 1,33-1,07 (m, 4H), 0,72 (s, 3H).

#### 30 Ejemplo 43

**1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(tiazol-2-ilamino)etan-1-ona**



43

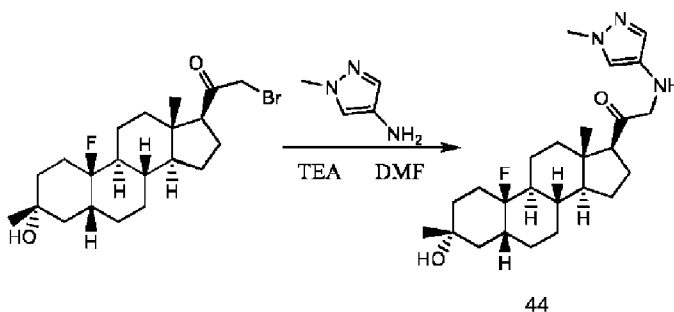
Según la Etapa 2 del Ejemplo 2, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(tiazol-2-ilamino)etan-1-ona (13 mg, sólido blanco, rendimiento: 20,7%).

MS m/z (ESI): 435,2[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,37 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,70-4,46 (m, 2H), 2,68 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 2,32-1,46 (m, 17H), 1,37 (s, 3H), 1,35-1,20 (m, 4H), 1,16-1,06 (m, 1H), 0,70 (s, 3H).

#### Ejemplo 44

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)etan-1-ona



44

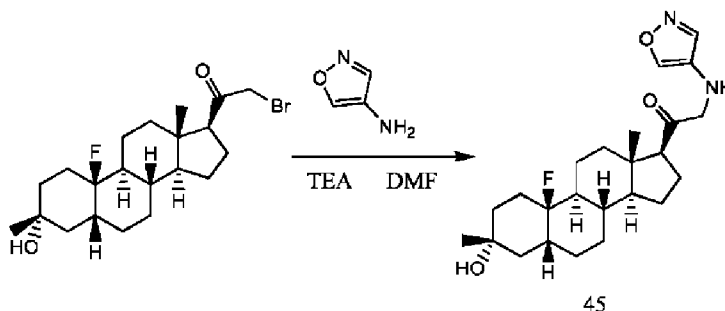
Según el Ejemplo 23, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)etan-1-ona (8,2 mg, sólido blanco, rendimiento: 13,2%).

MS m/z (ESI): 432,3[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,94-3,88 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,52 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 2,27-1,46 (m, 16H), 1,37 (s, 3H), 1,33-1,05 (m, 6H), 0,65 (s, 3H).

#### Ejemplo 45

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(isoxazol-4-ilamino)etan-1-ona



45

Según la Etapa 2 del Ejemplo 2, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(isoxazol-4-ilamino)etan-1-ona (8,5 mg, sólido blanco, rendimiento 14,0%).

MS m/z (ESI): 419,2[M+H]<sup>+</sup>.

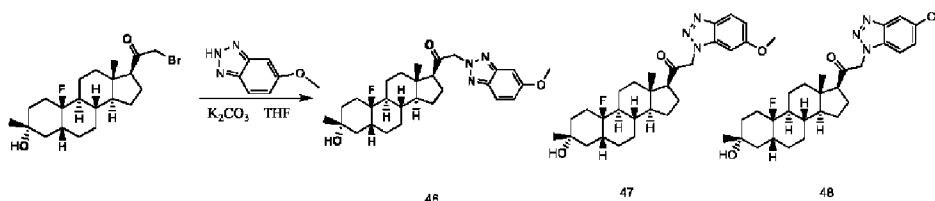
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 3,85-3,65 (m, 2H), 2,53 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,23-1,72 (m, 8H), 1,51-1,13 (m, 17H), 0,67 (s, 3H).

#### Ejemplo 46, Ejemplo 47 y Ejemplo 48

5 **1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(5-metoxi-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)etan-1-ona (46)**

**1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(6-metoxi-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)etan-1-ona (47)**

10 **1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(5-metoxi-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)etan-1-ona (48)**



Según la Etapa 2 del Ejemplo 2, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvieron los productos 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(5-metoxi-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)etan-1-ona (**46**) (13,5 mg, sólido blanco, rendimiento: 11,6%), 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(6-metoxi-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)etan-1-ona (**47**) (14 mg, sólido blanco, rendimiento: 12,0%) y 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(5-metoxi-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)etan-1-ona (**48**) (14 mg, sólido blanco, rendimiento: 12,0%).

#### Ejemplo 46:

MS m/z (ESI): 484,2[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75-7,70 (m, 1H), 7,11-7,04 (m, 2H), 5,49-5,40 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,62 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,30-1,46 (m, 18H), 1,38 (s, 3H), 1,34-1,10 (m, 4H), 0,78 (s, 3H).

#### Ejemplo 47:

MS m/z (ESI): 484,2[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,39 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 5,39-5,35 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,26-1,45 (m, 18H), 1,38 (s, 3H), 1,32-1,12 (m, 4H), 0,76 (s, 3H).

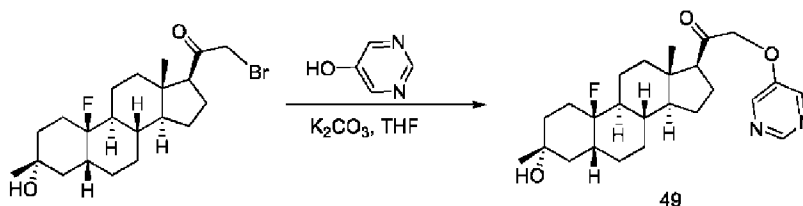
#### Ejemplo 48:

30 MS m/z (ESI): 484,2[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,92 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,35-5,31 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,73-2,65 (m, 1H), 2,26-1,46 (m, 18H), 1,38 (s, 3H), 1,34-1,10 (m, 4H), 0,77 (s, 3H).

#### Ejemplo 49

35 **1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(pirimidin-5-iloxi)etan-1-ona**



Según la Etapa 2 del Ejemplo 2, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-

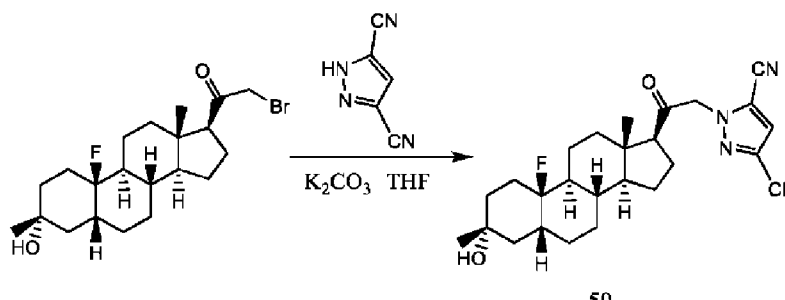
dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(pirimidin-5-iloxi)etan-1-ona (10,3 mg, sólido blanco, rendimiento: 20,0%).

MS m/z (ESI): 431,2[M+H]<sup>+</sup>.

- 5 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,92 (s, 1H), 8,44 (s, 2H), 4,78-4,63 (m, 2H), 2,75-2,70 (m, 1H), 2,29-2,20 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 3H), 2,02-1,93 (m, 3H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,81-1,73 (m, 2H), 1,62-1,60 (m, 2H), 1,59-1,43 (m, 6H), 1,38 (s, 3H), 1,35-1,25 (m, 3H), 1,20-1,07 (m, 1H), 0,72 (s, 3H).

### Ejemplo 50

- 10 **1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3,5-dicarbonitrilo**



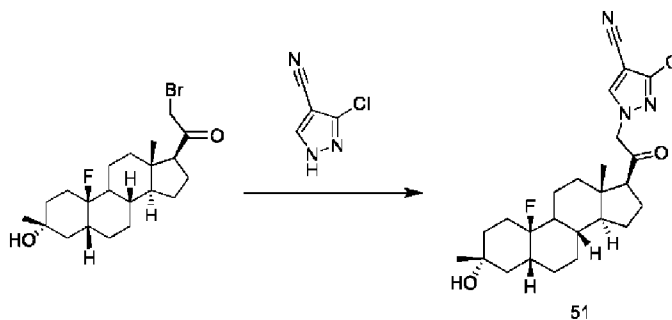
- 15 Según la Etapa 2 del Ejemplo 2, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto 1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3,5-dicarbonitrilo (26 mg, sólido blanco, rendimiento: 39,7%).

MS m/z (ESI): 451,2[M-H]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,21 (s, 1H), 5,19-5,14 (m, 2H), 2,63 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 2,29-1,49 (m, 18H), 1,38 (s, 3H), 1,32-1,30 (m, 3H), 1,20-1,10 (m, 1H), 0,75 (s, 3H).

### Ejemplo 51

- 20 **3-cloro-1-(2-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo**



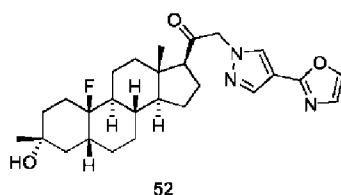
- 25 Según la Etapa 2 del Ejemplo 2, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto 3-cloro-1-(2-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (12 mg, sólido blanco, rendimiento: 22%).

MS m/z (ESI): 462,2 [M+H]<sup>+</sup>.

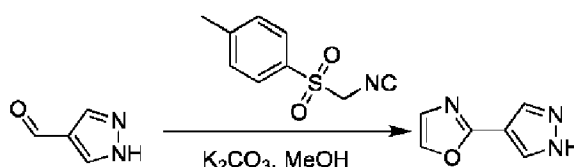
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (s, 1H), 4,98-4,85 (m, 2H), 2,58 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 2,26-2,18 (m, 1H), 2,15-1,75 (m, 7H), 1,66-1,45 (m, 10H), 1,40-1,25 (m, 7H), 1,15-1,09 (m, 1H), 0,70 (s, 3H).

- 30 **Ejemplo 52**

**1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(4-(oxazol-2-il)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona**



### Etapa 1: Preparación de 2-(1H-pirazol-4-il)oxazol



5 Una mezcla de 1H-pirazol-4-carbaldehído (0,8 g, 8,33 mmol), 1-((isocianometil)sulfonyl)-4-metilbenceno (1,79 g, 9,16 mmol), carbonato de potasio (2,53 g, 18,33 mmol) y metanol (20 mL) se agitó a 70°C durante 16 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida hasta sequedad y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 10:1) para obtener un sólido blanco, 2-(1H-pirazol-4-il)oxazol (160 mg, rendimiento: 14%).

MS m/z (ESI): 136,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13,19 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,26 (s, 1H).

### Etapa 2: 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(4-(oxazol-2-il)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona



15 Una mezcla de 2-bromo-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona (60 mg, 0,14 mmol), 2-(1H-pirazol-4-il)oxazol (28 mg, 0,21 mmol), carbonato de potasio (39 mg, 0,28 mmol) y tetrahidrofurano (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida hasta sequedad y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía preparativa para obtener 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a] fenantren-17-il)-2-(4-(oxazol-2-il)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona (13 mg, sólido blanco, rendimiento: 20%).

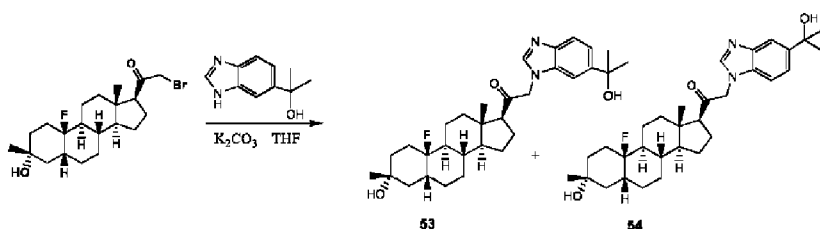
20 MS m/z (ESI): 470,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,99-4,89 (m, 2H), 2,61 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,28-2,18 (m, 1H), 2,15-2,08 (m, 2H), 2,03-1,82 (m, 4H), 1,78-1,76 (m, 2H), 1,64-1,62 (m, 3H), 1,52-1,43 (m, 5H), 1,38 (s, 3H), 1,31-1,26 (m, 4H), 1,16-1,11 (m, 2H), 0,73 (s, 3H).

### 25 Ejemplo 53 y Ejemplo 54

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-benzod[imidazo-1-il)etan-1-ona (53)

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-benzod[imidazo-1-il)etan-1-ona (54)



30

Según la Etapa 2 del Ejemplo 2, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvieron

- 5 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazo-1-il)etan-1-ona (**53**) (20 mg, sólido blanco, rendimiento: 27,1%) y 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazo-1-il)etan-1-ona (**54**) (15 mg, sólido blanco, rendimiento: 20,3%).

#### Ejemplo 53:

MS m/z (ESI): 511,3[M+H]<sup>+</sup>.

- 10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,93 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,96-4,84 (m, 2H), 2,64 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 2,31-2,17 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 2H), 2,04-1,93 (m, 2H), 1,92-1,75 (m, 2H), 1,71-1,43 (m, 15H), 1,39 (s, 3H), 1,35-1,20 (m, 5H), 1,18-1,05 (m, 1H), 0,75 (s, 3H).

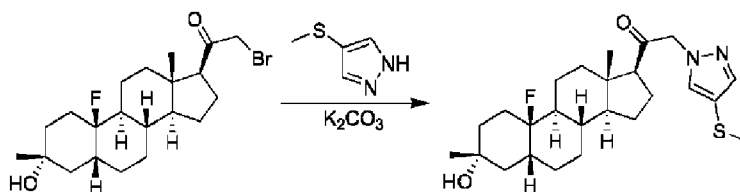
#### Ejemplo 54:

MS m/z (ESI): 511,3[M+H]<sup>+</sup>.

- 15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,19 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,12-4,89 (m, 2H), 2,68 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 2,31-2,06 (m, 7H), 2,04-1,47 (m, 15H), 1,38 (s, 3H), 1,35-1,21 (m, 5H), 1,20-1,02 (m, 1H), 0,75 (s, 3H).

#### Ejemplo 55

- 20 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(4-(metiltio)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona



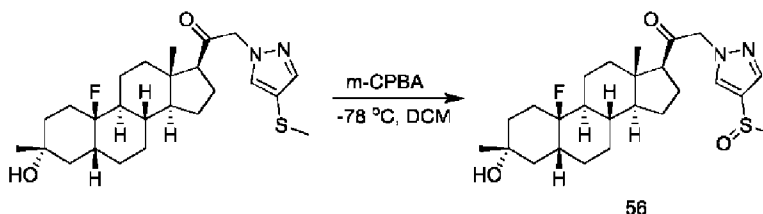
- 25 Según la Etapa 2 del Ejemplo 2, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(4-(metiltio)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona (25 mg, sólido blanco, rendimiento: 38%).

MS m/z (ESI): 449,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,95-4,85 (m, 2H), 2,58 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,25-2,17 (m, 1H), 2,10 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,02-1,82 (m, 4H), 1,77-1,74 (m, 2H), 1,68-1,42 (m, 9H), 1,38 (s, 3H), 1,35-1,21 (m, 4H), 1,17-1,04 (m, 1H), 0,71 (s, 3H).

#### 30 Ejemplo 56

- 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(4-(metilsulfinil)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona



- 35 Se disolvió 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(4-(metiltio)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona (35 mg, 0,078 mmol) en diclorometano (3 mL). Se añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (17 mg, 0,0858 mmol) y la solución de reacción se agitó a -78°C durante 2 horas. La reacción se paró con una solución saturada de sulfito de sodio y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución salina saturada (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida hasta sequedad y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía preparativa para obtener un sólido blanco, 1-

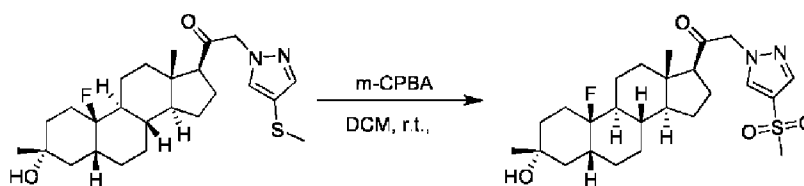
((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(4-(metilsulfinil)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona (25 mg, sólido blanco, rendimiento: 69%).

MS m/z (ESI): 465,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,81 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 4,96-4,85 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,61 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,27-2,17 (m, 1H), 2,13-2,07 (m, 2H), 2,04-1,73 (m, 4H), 1,66-1,62 (m, 4H), 1,50-1,48 (m, 5H), 1,38 (s, 3H), 1,33-1,22 (m, 5H), 1,14-1,11 (m, 2H), 0,71 (s, 3H).

### Ejemplo 57

**1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(4-(metilsulfonyl)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona**



57

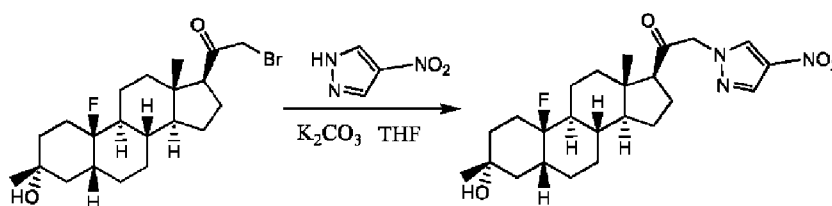
Se disolvió 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(4-(metiltio)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona (15 mg, 0,033 mmol) en diclorometano (3 mL). Se añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (17 mg, 0,1 mmol) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida hasta sequedad y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía preparativa para obtener 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta [a]fenantren-17-il)-2-(4-(metilsulfonyl)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona (10 mg, sólido blanco, rendimiento: 63%).

MS m/z (ESI): 481,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,93 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 4,99-4,90 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,62 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,24-2,20 (m, 1H), 2,12-2,09 (m, 2H), 2,03-1,74 (m, 5H), 1,66-1,63 (m, 4H), 1,53-1,42 (m, 6H), 1,38 (s, 3H), 1,28-1,26 (m, 3H), 1,15 (m, 1H), 0,89-0,86 (m, 1H), 0,71 (s, 3H).

### Ejemplo 58

**1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona**



58

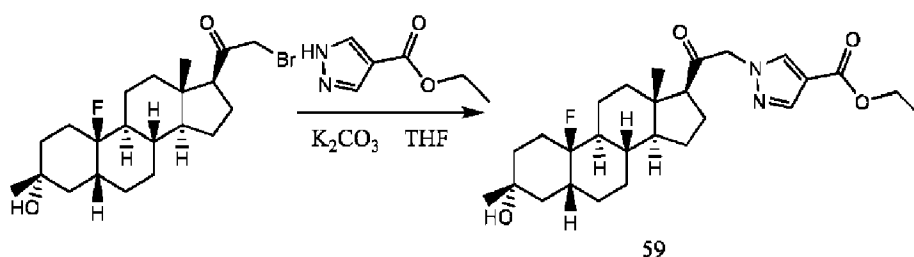
Según la Etapa 2 del Ejemplo 2, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona (39 mg, sólido blanco, rendimiento: 60,3%).

MS m/z (ESI): 448,2[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,18 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 5,08-4,81 (m, 2H), 2,62 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,30-1,46 (m, 16H), 1,38 (s, 3H), 1,34-1,04 (m, 6H), 0,71 (s, 3H).

### Ejemplo 59

**1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**



59

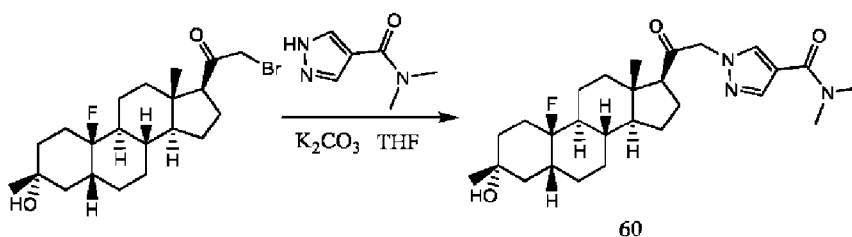
Según la Etapa 2 del Ejemplo 2, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto 1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (32 mg, sólido blanco, rendimiento: 46,6%).

MS m/z (ESI): 475,3[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,94 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 5,04-4,80 (m, 2H), 4,38-4,19 (m, 2H), 2,60 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 2,27-1,45 (m, 21H), 1,38 (s, 3H), 1,37-1,25 (m, 3H), 1,20-1,07 (m, 1H), 0,71 (s, 3H).

### Ejemplo 60

10 **1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-N,N-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida**



60

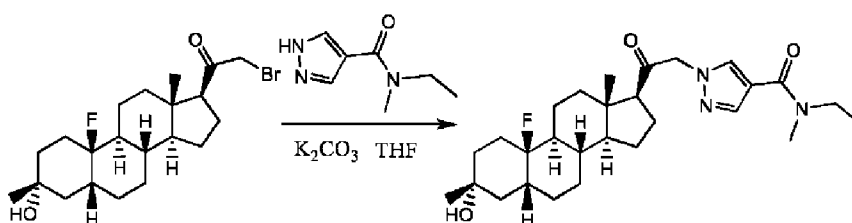
Según la Etapa 2 del Ejemplo 2, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto 1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-N,N-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida (10 mg, sólido blanco, rendimiento: 14,6%).

MS m/z (ESI): 474,3[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75 (s, 2H), 5,09-4,82 (m, 2H), 3,16 (s, 6H), 2,69-2,53 (m, 1H), 2,30-1,45 (m, 18H), 1,38 (s, 3H), 1,32-1,05 (m, 4H), 0,72 (s, 3H).

### 20 Ejemplo 61

**N-Etil-1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida**



61

Según la Etapa 2 del Ejemplo 2, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto N-etil-1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (14 mg, sólido blanco, rendimiento: 19,8%).

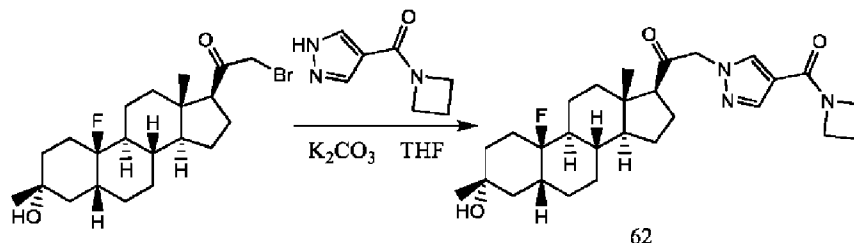
MS m/z (ESI): 488,3[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,76 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 5,02-4,80 (m, 2H), 3,66-3,44 (m, 2H), 3,28-2,93 (m, 3H), 2,60 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 2,30-1,45 (m, 18H), 1,38 (s, 3H), 1,34-1,06 (m, 7H), 0,71 (s, 3H).

30

**Ejemplo 62**

**2-(4-(azetidín-1-carbonil)-1H-pirazol-1-il)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona**



- 5 Según la Etapa 2 del Ejemplo 2, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto 2-(4-(azetidín-1-carbonil)-1H-pirazol-1-il)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a] fenantren-17-il)etan-1-ona (12 mg, sólido blanco, rendimiento: 17,1%).

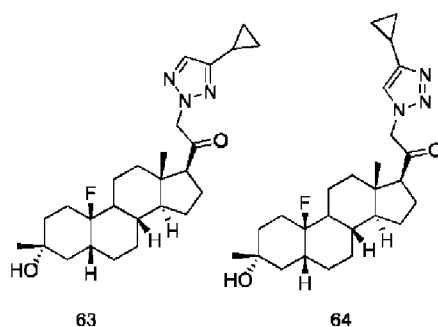
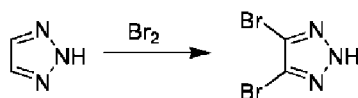
MS m/z (ESI): 486,2[M+H]<sup>+</sup>.

- 10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,87 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 5,02-4,82 (m, 2H), 4,39- 4,21 (m, 4H), 2,59 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 2,46-1,59 (m, 20H), 1,38 (s, 3H), 1,34-1,19 (m, 3H), 1,17-1,05 (m, 1H), 0,71 (s, 3H).

**Ejemplo 63 y Ejemplo 64**

**2-(4-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona (63)**

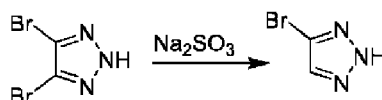
- 15 **2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona (64)**

**Etapa 1: Preparación del 4,5-dibromo-2H-1,2,3-triazol**

- 20 Se añadió bromo líquido (3 mL) lentamente a una solución de 2H-1,2,3-triazol (3 g, 43,43 mmol) en agua (30 mL) a 0°C para precipitar un sólido de color amarillo claro. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se filtró. La torta de filtración se lavó con agua (20 mL) y se secó para obtener el 4,5-dibromo-2H-1,2,3-triazol (5,7 g, sólido blanco, rendimiento: 58%), que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

MS m/z (ESI): 227,2[M+H]<sup>+</sup>.

- 25 **Etapa 2: Preparación del 4-bromo-2H-1,2,3-triazol**



- 30 Se suspendió el 4,5-dibromo-2H-1,2,3-triazol (5,7 g, 25,13 mmol) en agua (50 mL). Se añadió sulfito de sodio (9,5 g, 75,38 mmol) y la solución de reacción se agitó a 100°C durante 3 días. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 6). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución salina saturada (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión

reducida hasta sequedad para obtener el 4-bromo-2H-1,2,3-triazol (3 g, sólido blanco, rendimiento: 81%).

MS m/z (ESI): 148,2 [M+H]<sup>+</sup>, 150,2 [M+2+H]<sup>+</sup>.

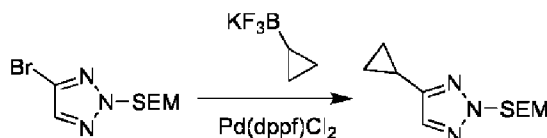
**Etapas 3: Preparación del 4-bromo-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-1,2,3-triazol**



5 Se añadió lentamente hidruro de sodio (760 mg, 18,9 mmol) a una solución del 4-bromo-2H-1,2,3-triazol (2 g, 13,51 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) a 0°C, y la solución de reacción se agitó a 0°C durante 0,5 horas. Se añadió gota a gota cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (2,48 g, 14,86 mmol). Una vez completada la adición, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se paró con agua (50 mL) y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución salina saturada (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida hasta sequedad y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 4-bromo-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-1,2,3-triazol (1,4 g, sólido blanco, rendimiento: 38%).

MS m/z (ESI): 278,2 [M+H]<sup>+</sup>, 280,2 [M+2+H]<sup>+</sup>.

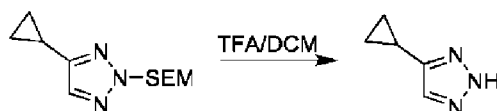
**Etapas 4: Preparación del 4-ciclopropil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-1,2,3-triazol**



15 Se disolvieron 4-bromo-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-1,2,3-triazol (0,5 g, 1,79 mmol) y ciclopropiltrifluoroborato de potasio (530 mg, 3,58 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL). Se añadieron [1,1'-Bis(difenilfosino)ferroceno]dicloropaldio(II) (0,5 g, 1,79 mmol) y carbonato de sodio (0,5 g, 1,79 mmol). Después de purgar con nitrógeno tres veces, la solución de reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 16 horas. La solución de reacción se filtró a través de celita y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener un residuo. Al residuo se le añadió agua (30 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución salina saturada (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida hasta sequedad y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 4:1) para obtener 4-ciclopropil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-1,2,3-triazol (70 mg, aceite amarillo claro, rendimiento: 16%).

MS m/z (ESI): 240,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapas 5: Preparación del 4-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol**

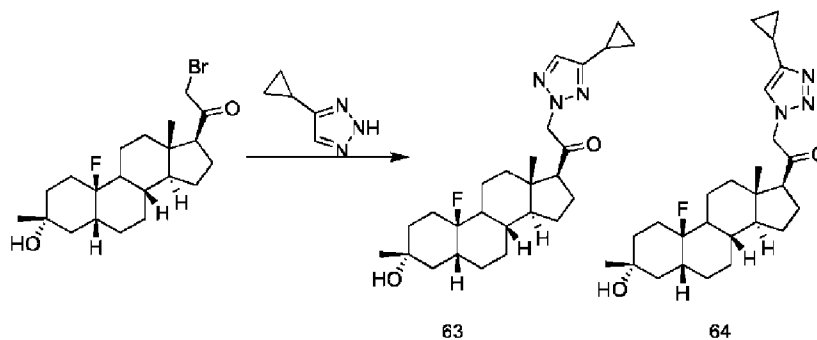


30 Se disolvió 4-ciclopropil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-1,2,3-triazol (50 mg, 0,208 mmol) en diclorometano (1 mL). Se añadió ácido trifluoroacético (1 mL) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua (10 mL) y, a continuación, se añadió una solución saturada de carbonato de sodio a la solución de reacción para ajustar el pH a 8 y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución salina saturada (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida hasta sequedad para obtener el 4-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol (35 mg, sólido blanco, producto crudo).

MS m/z (ESI): 110,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapas 6: Preparación del 2-(4-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona (63) y**

40 **2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona (64)**



Se añadió carbonato de potasio (80 mg, 0,579 mmol) a una solución mixta de 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona (80 mg, 0,193 mmol) y tetrahidrofurano (3 mL), y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua (20 mL) y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (20 mL×3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución salina saturada (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida hasta sequedad y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía preparativa para obtener un sólido blanco, 2-(4-ciclopropil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona (**63**) (34 mg, sólido blanco, rendimiento: 39,8%) y un sólido blanco, 2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona (**64**) (14 mg, sólido blanco, rendimiento: 16,4%).

#### Ejemplo 63:

MS m/z (ESI): 444,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35 (s, 1H), 5,15-5,05 (m, 2H), 3,91 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 2,61-2,47 (m, 1H), 2,25-2,08 (m, 4H), 2,04-1,81 (m, 5H), 1,78-1,71 (m, 2H), 1,54-1,52 (m, 6H), 1,37 (s, 3H), 1,33-1,20 (m, 4H), 1,18-1,04 (m, 2H), 0,99-0,96 (m, 2H), 0,80-0,75 (m, 2H), 0,73 (s, 3H).

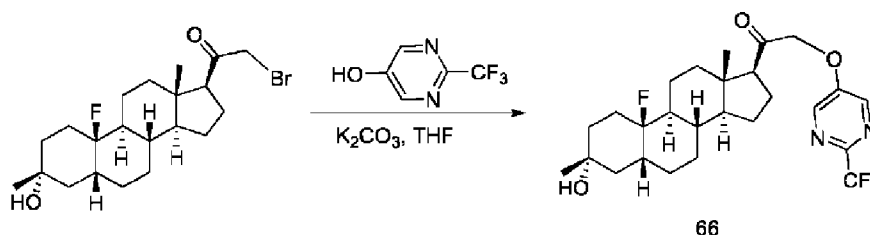
#### Ejemplo 64:

MS m/z (ESI): 444,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35 (s, 1H), 5,16-5,06 (m, 2H), 3,91 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 2,54 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,24-2,09 (m, 4H), 2,04-1,81 (m, 5H), 1,78-1,70 (m, 2H), 1,54-1,42 (m, 6H), 1,37 (s, 3H), 1,31-1,22 (m, 4H), 1,18-1,04 (m, 2H), 0,99-0,96 (m, 2H), 0,80-0,76 (m, 2H), 0,73 (s, 3H).

#### Ejemplo 66

1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)etan-1-ona



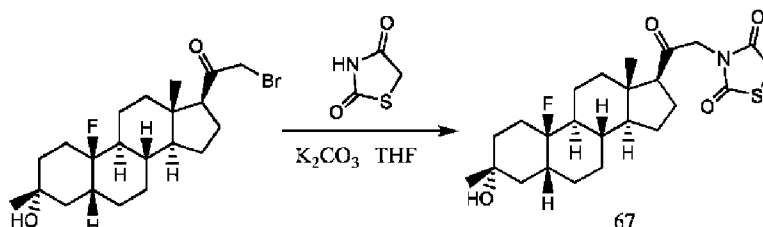
Según la Etapa 2 del Ejemplo 2, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)etan-1-ona (39,2 mg, sólido blanco, rendimiento: 65,5%).

MS m/z (ESI): 499,2[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,45 (s, 2H), 4,84-4,70 (m, 2H), 2,68 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,09 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 1,98 (t, *J* = 12,6 Hz, 3H), 1,91-1,83 (m, 1H), 1,79 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 1,60-1,52 (m, 4H), 1,48 (dd, *J* = 19,5, 12,9 Hz, 5H), 1,38 (s, 3H), 1,35-1,21 (m, 4H), 1,20-1,05 (m, 1H), 0,73 (s, 3H).

**Ejemplo 67**

**3-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)tiazolidin-2,4-diona**

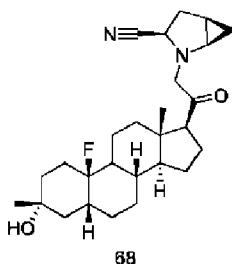


5 Según la Etapa 2 del Ejemplo 2, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto 3-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)tiazolidin-2,4-diona (18,5 mg, sólido blanco, rendimiento: 28,3%).

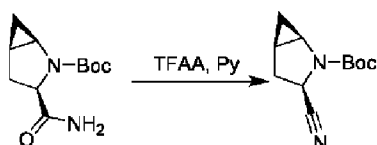
10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,43-4,32 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 2,56 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,21-1,54 (m, 18H), 1,37 (s, 3H), 1,32-1,25 (m, 3H), 1,17-1,08 (m, 1H), 0,68 (s, 3H).

**Ejemplo 68**

**(1R,3R,5R)-2-(2-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carbonitrilo**



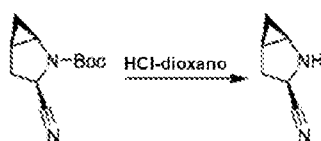
15 **Etapa 1: Preparación del (1R,3R,5R)-3-ciano-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-carboxilato de terc-butilo**



20 Se añadió lentamente gota a gota anhídrido trifluoroacético (5 mL, 35,3 mmol) a una suspensión de (1R,3R,5R)-3-carbamoil-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-carboxilato de terc-butilo (2 g, 8,85 mmol) y piridina (25 mL) a -20°C. Después de agitar a -20°C durante 1 hora, la solución de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 8 horas. Se añadió agua helada para parar la reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con ácido clorhídrico diluido (10%) y una solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida hasta sequedad y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 4:1) para obtener (1R,3R,5R)-3-ciano-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, sólido blanco, rendimiento: 83%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,71 (dd, *J* = 41,1, 9,6 Hz, 1H), 3,58 (d, *J* = 33,8 Hz, 1H), 2,63-2,47 (m, 1H), 2,35 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,52 (s, 9H), 1,02 (s, 1H), 0,90-0,81 (m, 1H).

**Etapa 2: Preparación del (1R,3R,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carbonitrilo**

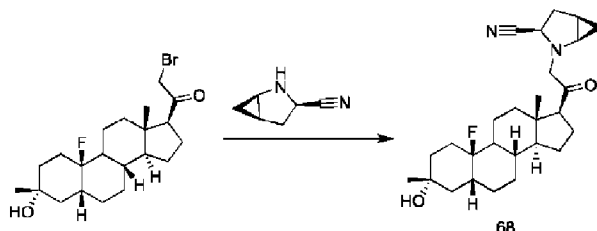


30 Se disolvió (1R,3R,5R)-3-ciano-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-carboxilato de terc-butilo (0,8 g, 3,85 mmol) en dioxano (2 mL). Se añadió ácido clorhídrico-dioxano (8 mL), y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2

horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida hasta sequedad, al residuo resultante se añadió agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con diclorometano/metanol = 10:1. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida hasta sequedad para obtener (1R,3R,5R)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carbonitrilo (0,5 g, aceite marrón, producto crudo).

5

**Etapas 3: Preparación del (1R,3R,5R)-2-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carbonitrilo**



68

Según la Etapa 2 del Ejemplo 2, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto (1R,3R,5R)-2-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carbonitrilo (12 mg, sólido blanco, rendimiento: 23%).

10

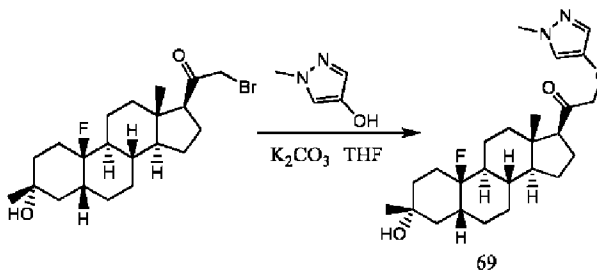
MS m/z (ESI): 443,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,08 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,49 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 2,24-2,16 (m, 2H), 2,12-1,82 (m, 11H), 1,74-1,70 (m, 2H), 1,60-1,48 (m, 6H), 1,37 (s, 3H), 1,31-1,25 (m, 6H), 1,12-1,07 (m, 1H), 0,65 (s, 3H).

15

**Ejemplo 69**

**1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)etan-1-ona**



69

20

Según la Etapa 2 del Ejemplo 2, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)etan-1-ona (20 mg, sólido blanco, rendimiento: 32,0%).

25

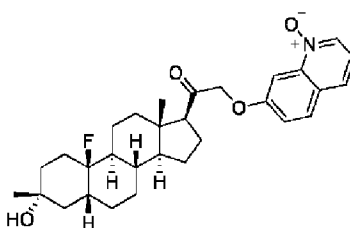
MS m/z (ESI): 433,3[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,21 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,48-4,28 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,74 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 2,22-1,50 (m, 18H), 1,37 (s, 3H), 1,30-1,10 (m, 4H), 0,68 (s, 3H).

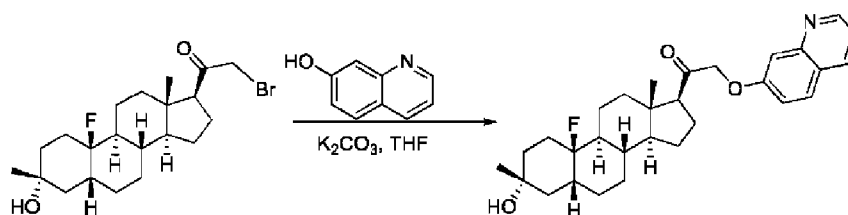
**Ejemplo 70**

**7-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetoxi)quinolona 1-óxido**

30



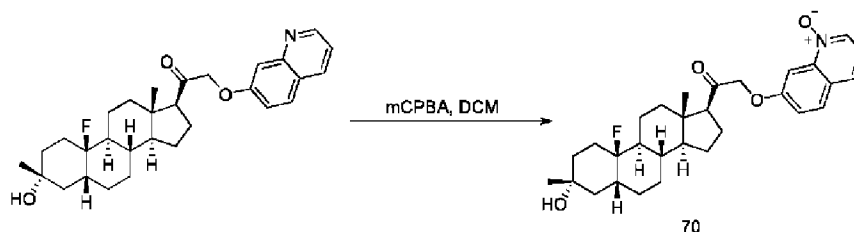
**Etapla 1: Preparación de 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(quinolin-7-iloxi)etan-1-ona**



Según la Etapa 2 del Ejemplo 2, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(quinolin-7-iloxi)etan-1-ona (60,0 mg, sólido blanco, rendimiento 52,1%).

MS m/z (ESI): 480,2[M+H]<sup>+</sup>.

**Etapla 2: Preparación del 7-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetoxi)quinolona 1-óxido**



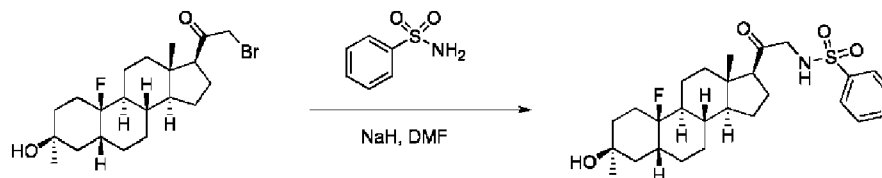
Se añadieron 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(quinolin-7-iloxi)etan-1-ona (60 mg, 0,125 mmol) y diclorometano (10 mL) a un matraz de una sola boca de 100 mL, seguido de la adición del ácido m-cloroperoxibenzoico (78 mg, 0,313 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se concentró. El producto crudo obtenido después de la concentración se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el 7-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetoxi)quinolona 1-óxido (29,2 mg, sólido blanco, rendimiento 47,1%).

MS m/z (ESI): 496,2[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,59 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 4,87-4,73 (m, 2H), 2,83-2,75 (m, 1H), 2,33-2,21 (m, 1H), 2,13-2,07 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 4H), 1,94-1,84 (m, 2H), 1,82-1,74 (m, 2H), 1,62-1,42 (m, 8H), 1,38 (s, 3H), 1,35-1,25 (m, 3H), 1,20-1,06 (m, 1H), 0,75 (s, 3H).

**Ejemplo 71 (No según la invención)**

**N-(2-((3S,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)bencenosulfonamida**

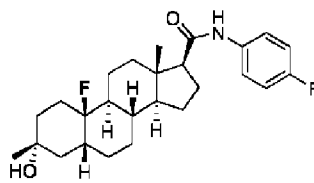


Se disolvió bencenosulfonamida (28 mg, 0,18 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL). Se añadió hidruro de sodio (7,2 mg, 0,18 mmol) a 0°C y la solución de reacción se agitó a 0°C durante 0,5 horas. Se añadió 2-bromo-1-((3S,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona (50 mg, 0,12 mmol) a 0°C y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron 5 mL de agua y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (30 mL×3). La fase orgánica se lavó una vez con una solución salina saturada (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró mediante evaporación rotatoria hasta sequedad. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto (7,1 mg, sólido blanco, rendimiento: 12%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,86 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 7,58 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,51 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 5,48 (s, 1H), 3,87-3,68 (m, 2H), 2,36 (t,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 2,06-2,08 (m, 2H), 1,94-1,97 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,71-1,62 (m, 4H), 1,52-1,39 (m, 6H), 1,37 (s, 3H), 1,34-1,25 (m, 4H), 1,24-1,01 (m, 3H), 0,38 (s, 3H).

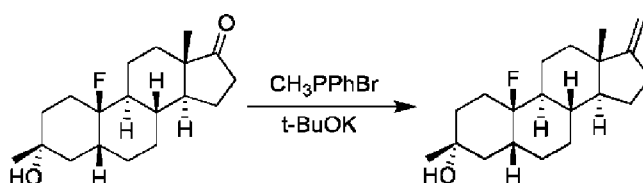
### Ejemplo 72

#### 5 (3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-N-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-carboxamida



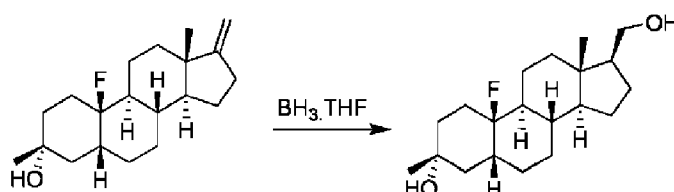
72

#### Etapa 1: Preparación del (3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S)-10-fluoro-3,13-dimetil-17-metilenhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol



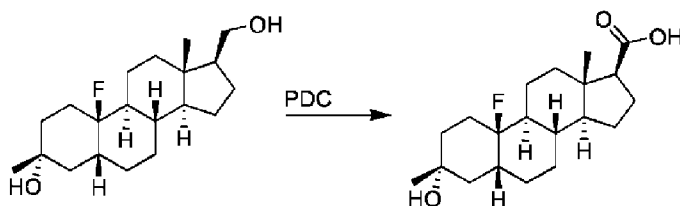
10 Se añadió terc-butóxido de potasio (4,36 g, 38,961 mmol) a una solución de bromuro de metiltrifetilfosfonio (13,9 g, 38,961 mmol) y tetrahidrofurano (50 mL), y la solución de reacción se agitó a 65°C durante 1 hora. Se añadió gota a gota una solución mixta de (3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-17H-ciclopenta[a]fenantren-17-ona (2 g, 6,494 mmol) y tetrahidrofurano (30 mL). Después de agitar a 65°C durante 1 hora, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua para parar la reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (50 mL $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida hasta sequedad y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1) para obtener (3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S)-10-fluoro-3,13-dimetil-17-metilenhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol (1,8 g, sólido blanco, rendimiento: 90%).

#### Etapa 2: Preparación del (3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-17-(hidroximetil)-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol



25 Se disolvió (3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S)-10-fluoro-3,13-dimetil-17-metilenhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol (0,5 g, 1,634 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL). Se añadió gota a gota borano-tetrahidrofurano (8,2 mL, 8,169 mmol) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La solución de reacción se enfrió a 0°C y se añadió una solución de hidróxido de sodio (327 mg, 8,169 mmol) en agua (3 mL). Se añadió gota a gota lentamente peróxido de hidrógeno (3 mL, 30%) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió agua (50 mL) y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (50 mL $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida hasta sequedad para obtener (3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-17-(hidroximetil)-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol (600 mg, producto crudo).

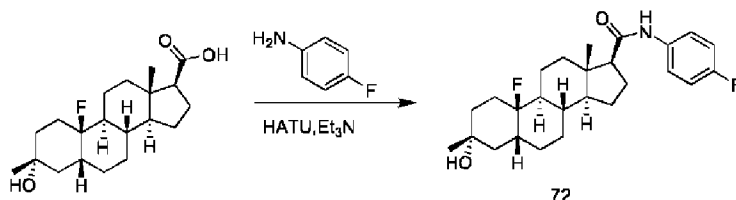
#### Etapa 3: Preparación del ácido (3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-carboxílico



Se añadió dicromato de piridinio (4,6 g, 12,34 mmol) a una mezcla de (3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-17-(hidroximetil)-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol (400 mg, 1,234 mmol), N,N-dimetilformamida (15 mL) y agua (1 mL), y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió una solución saturada de sulfito de sodio (50 mL) para parar la reacción, y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (40 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida hasta sequedad para obtener un sólido amarillo claro, ácido (3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-carboxílico (400 mg, sólido amarillo claro, producto crudo).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,92 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 2,90-2,70 (m, 2H), 2,05-1,52 (m, 9H), 1,39-1,19(m, 15H), 0,61 (s, 3H).

#### Etapa 4: Preparación de la (3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-N-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-carboxamida



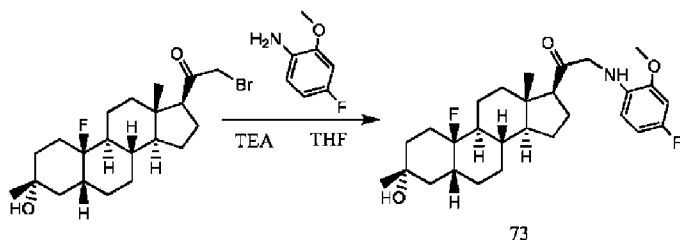
Una mezcla del ácido (3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-carboxílico (200 mg, 0,592 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurea (270 mg, 0,71 mmol), trietilamina (119 mg, 1,18 mmol) y diclorometano (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió p-fluoroanilina (79 mg, 0,71 mmol) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua (30 mL) y la solución de reacción se extrajo con diclorometano (40 mL×3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida hasta sequedad y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía preparativa para obtener la (3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-N-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-carboxamida (25 mg, sólido blanco, rendimiento: 10%).

MS m/z (ESI): 432,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51-7,41 (m, 2H), 7,05-6,95 (m, 2H), 2,43-2,17 (m, 2H), 2,14-1,80 (m, 8H), 1,72-1,69 (m, 3H), 1,51-1,11 (m, 15H), 0,93 (s, 3H).

#### Ejemplo 73

2-((4-fluoro-2-metoxifenil)amino)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona



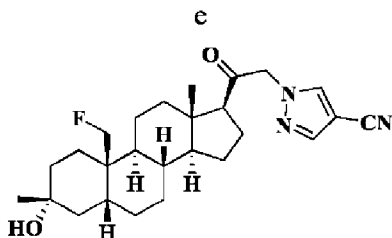
Según el Ejemplo 23, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto 2-((4-fluoro-2-metoxifenil)amino)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona (29 mg, sólido blanco, rendimiento: 42,2%).

MS m/z (ESI): 476,3[M+H]<sup>+</sup>.

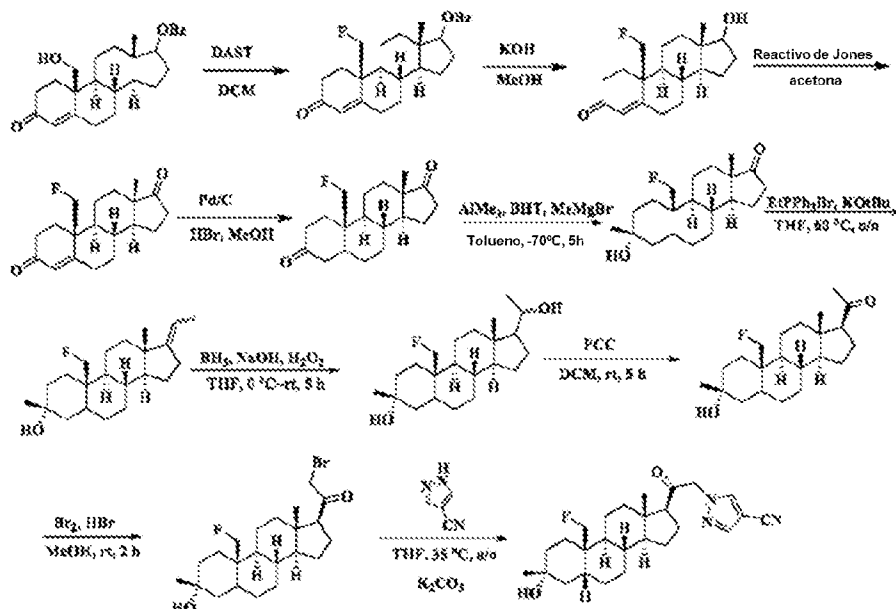
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,61-6,49 (m, 2H), 6,40-6,31 (m, 1H), 3,91 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,87-3,82 (m, 3H), 2,58 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,31-1,42 (m, 18H), 1,38 (s, 3H), 1,35-1,03 (m, 4H), 0,69 (s, 3H).

**Ejemplo 79A (No según la invención)**

5 **1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-(fluorometil)-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo**

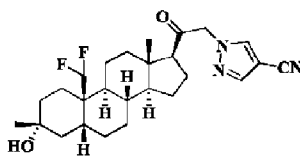


El Ejemplo 79A se sintetizó mediante el siguiente esquema específico:

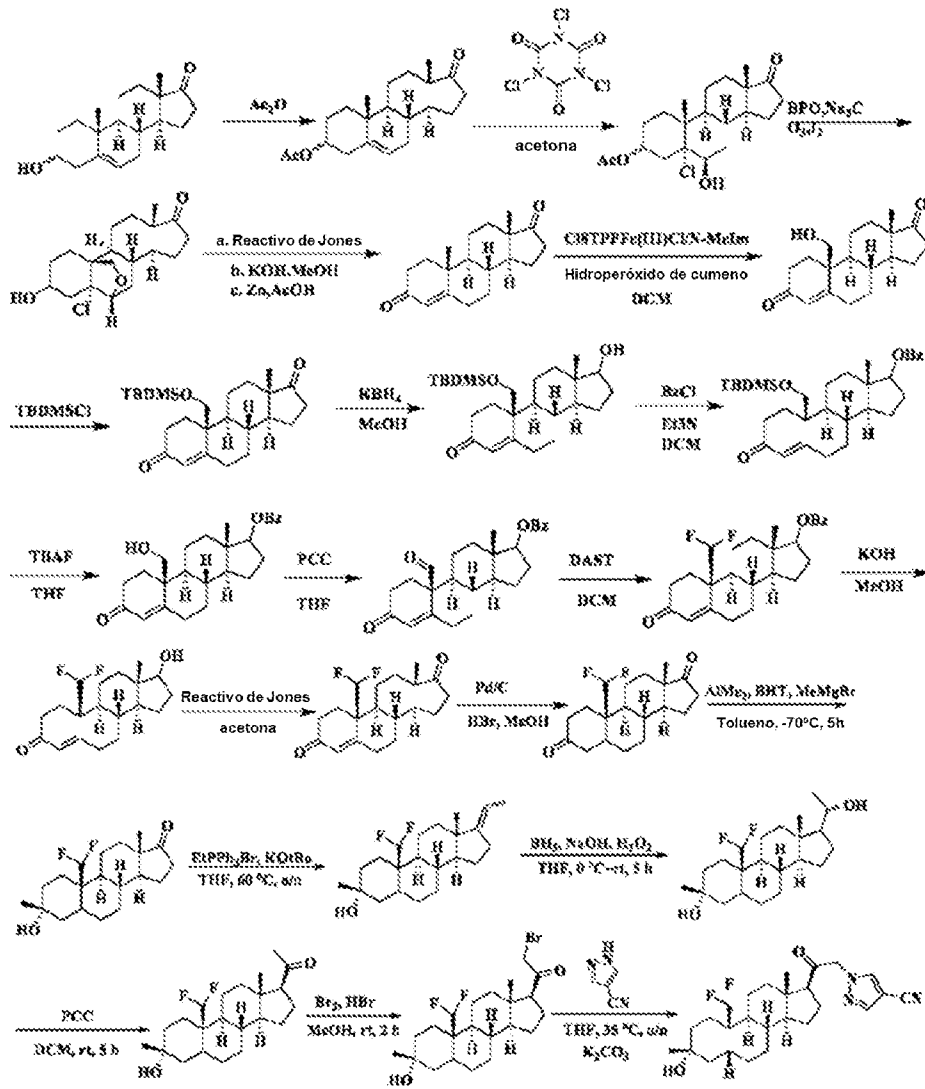


**Ejemplo 82A (No según la invención)**

10 **1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-(difluorometil)-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo**

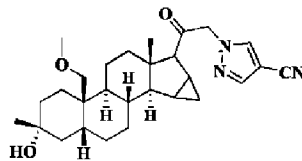


El Ejemplo 82A se sintetizó mediante el siguiente esquema específico:



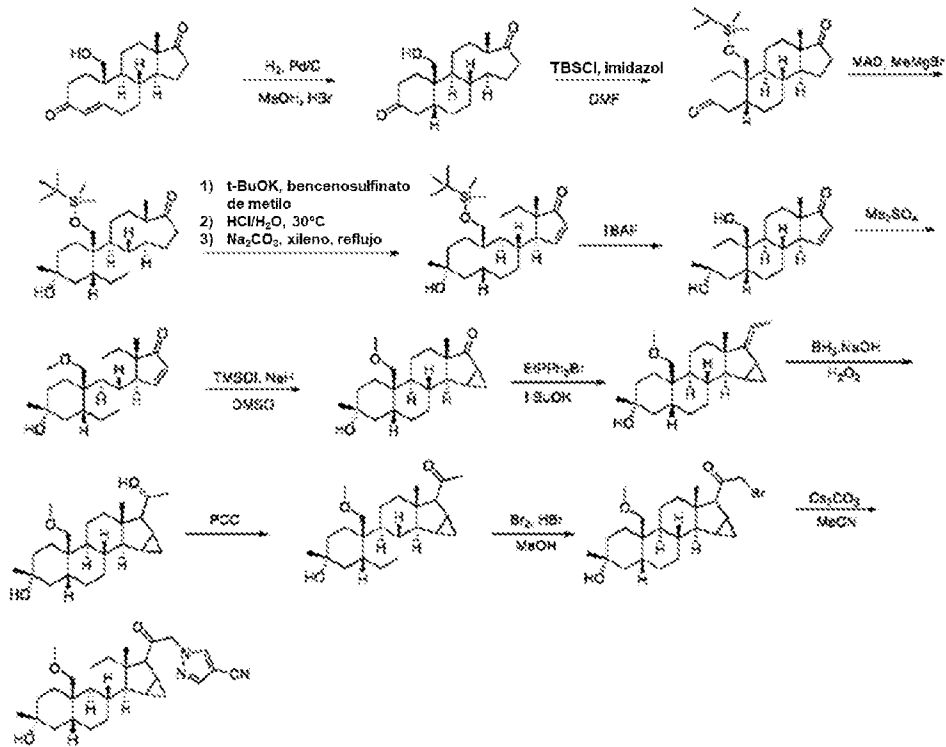
**Ejemplo 90 (No según la invención)**

**1-(2-((2R,4aR,4bS,6aS,8bS,8cR,10aR)-2-hidroxi-4a-(metoximetil)-2,6a-dimetilhexadecahidro-ciclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-a]fenantren-7-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo**



5

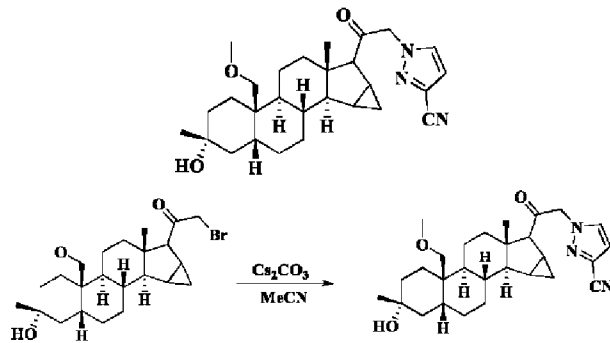
El ejemplo 90 se sintetizó mediante el siguiente esquema específico:



MS m/z (ESI): 465,3 [M]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 91 (No según la invención)**

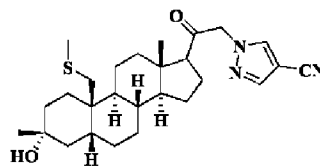
5 **1-(2-((2R,4aR,4bS,6aS,8bS,8cR,10aR)-2-hidroxi-4a-(metoximetil)-2,6a-dimetilhexadecahidro ciclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-a]fenantren-7-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo**



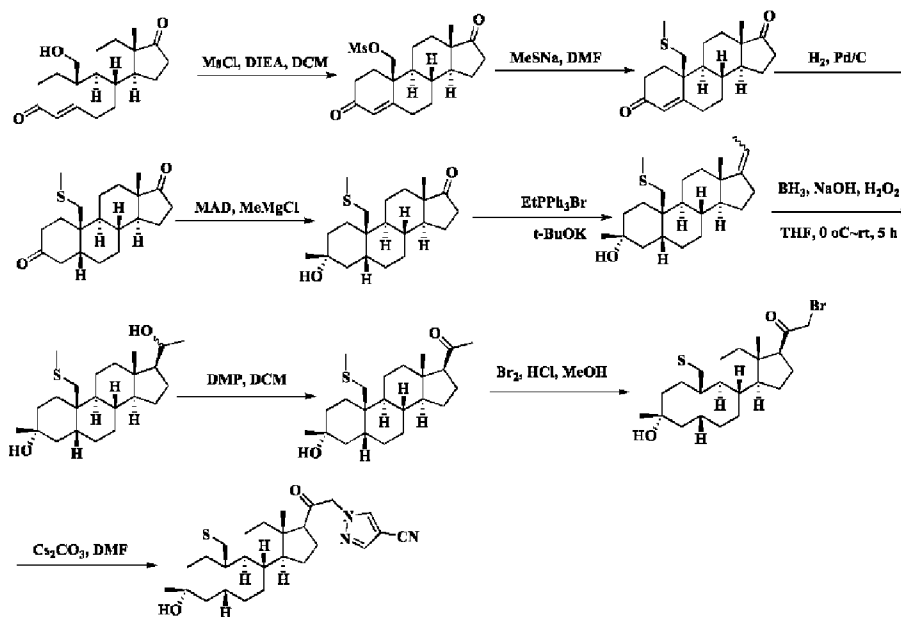
MS m/z (ESI): 465,3 [M]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 92 (No según la invención)**

10 **1-(2-((2R,4aR,4bS,6aS,8bS,8cR,10aR)-2-tiometil-4a-(metoximetil)-2,6a-dimetil-hexadecahidro ciclopenta[4,5]ciclopenta[1,2-a]fenantren-7-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo**



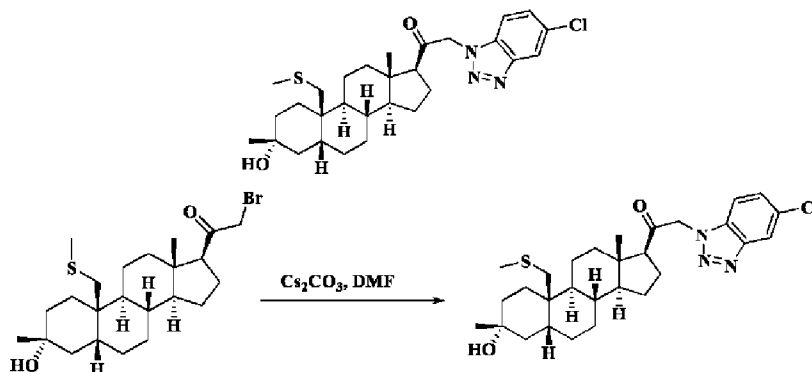
El ejemplo 92 se sintetizó mediante el siguiente esquema específico:



MS m/z (ESI): 469,3 [M]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 93 (No según la invención)**

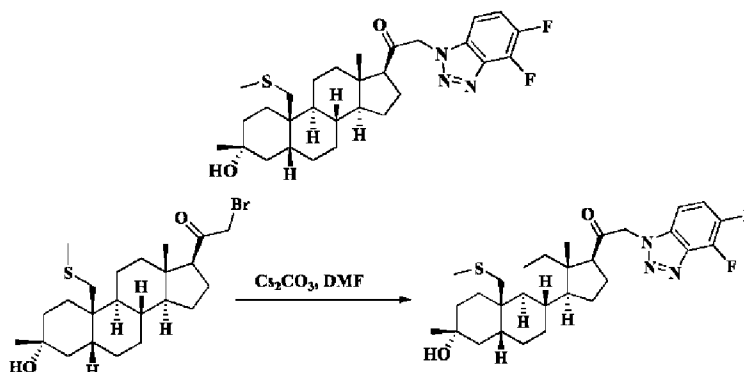
5 **2-(5-cloro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-3-((metiltio)metil)hexahidrodcahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona**



MS m/z (ESI): 529,3 [M]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 94 (No según la invención)**

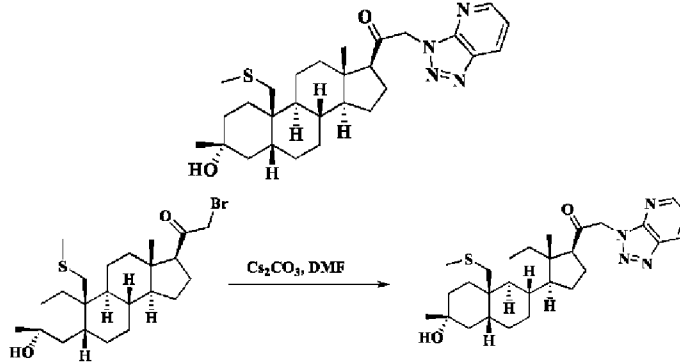
10 **2-(4,5-difluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,13-dimetil-10-((metiltio)metil)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona**



MS m/z (ESI): 531,3 [M]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 95 (No según la invención)**

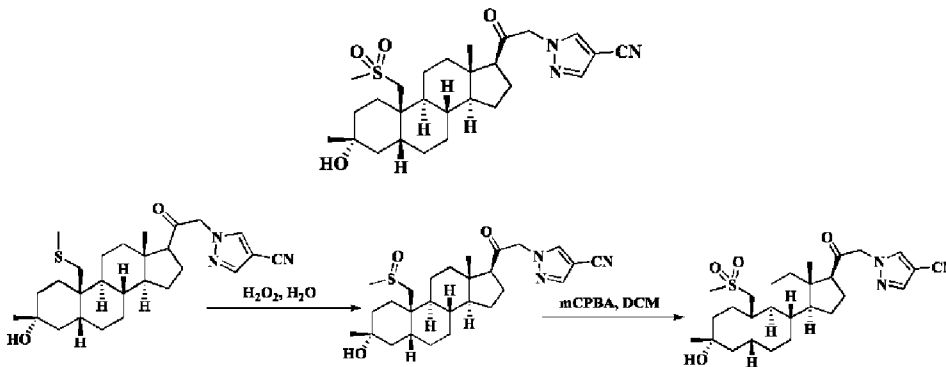
**2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,13-dimetil-10-((metiltio)metil)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona**



5 MS m/z (ESI): 496,3 [M]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 96 (No según la invención)**

**1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,13-dimetil-10-((metilsulfonil)metil)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo**

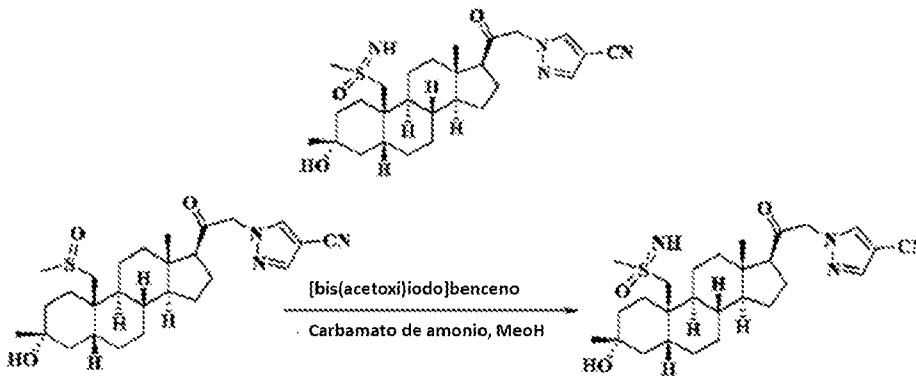


10

MS m/z (ESI): 501,3 [M]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 97 (No según la invención)**

**1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,13-dimetil-10-((S-metilsulfonimidoil)metil)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo**



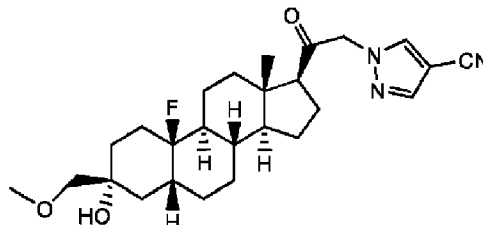
15

MS m/z (ESI): 500,3 [M]<sup>+</sup>.

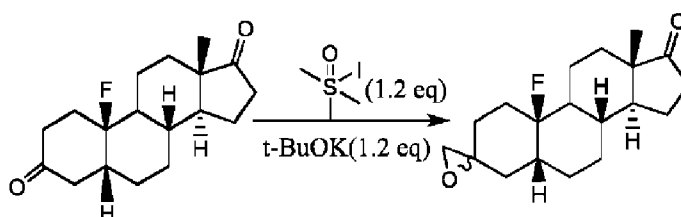
MS m/z (ESI): 456,3 [M]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 114 (No según la invención)**

**1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3-(metoximetil)-13-metilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo**



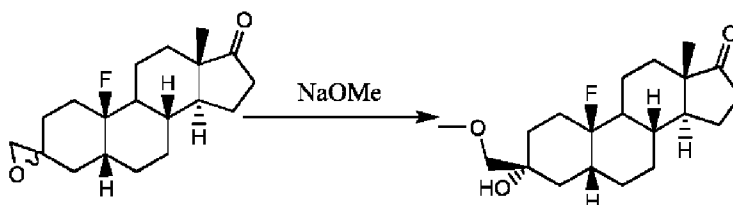
- 5 **Etapa 1:** (5R,8S,10R,13S,14S)-10-fluoro-13-metiltetradecahidroespiro[ciclopenta[a]fenantren-3,2'-oxiran]-17(2H)-ona



10 Se añadieron sucesivamente yoduro de trimetilsulfoxonio (2,65 g, 12 mmol) y tetrahidrofurano (50 mL) a un matraz de tres bocas de 100 mL, seguido de la adición de terc-butóxido de potasio (1,35 g, 12 mmol) bajo agitación. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se añadió (5R,8S,9S,10R,13S,14S)-10-fluoro-13-metiltetradecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-3,17(2H)-diona (3,0 g, 10 mmol) y la solución de reacción se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para parar la reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (30 mL). La fase orgánica se lavó con una solución salina (10 mL x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró mediante evaporación rotatoria hasta sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo: 3/1) para obtener (5R,8S,10R,13S,14S)-10-fluoro-13-metiltetradecahidroespiro[ciclopenta[a]fenantren-3,2'-oxiran]-17(2H)-ona (2,5 g, sólido amarillo claro, rendimiento: 79,5%).

15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,72-2,67 (m, 2H), 2,52-2,43 (m, 1H), 2,31-1,06 (m, 21H), 0,92 (s, 3H).

- 20 **Etapa 2:** (3R,5R,8S,10R,13S,14S)-10-fluoro-3-hidroxi-3-(metoximetil)-13-metilhexadecahidro-17H-ciclopenta[a]fenantren-17-ona



25 Se disolvió (5R,8S,10R,13S,14S)-10-fluoro-13-metiltetradecahidroespiro[ciclopenta[a]fenantren-3,2'-oxiran]-17(2H)-ona (2,5 g, 7,5 mmol) en metanol (50 mL) en un matraz de una boca de 100 mL. Después de agitar la solución a temperatura ambiente durante 2-3 minutos, se añadió metóxido de sodio (1,25 g, 22,5 mmol). Una vez completada la adición, la solución de reacción se agitó a 60°C durante 5 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para parar la reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (30 mL). La fase orgánica se lavó con una solución salina (10 mL x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró mediante evaporación rotatoria hasta sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo: 3/1) para obtener (3R,5R,8S,10R,13S,14S)-10-fluoro-3-hidroxi-3-(metoximetil)-13-metilhexadecahidro-17H-ciclopenta[a]fenantren-17-ona (1,6 g, sólido amarillo claro, rendimiento: 57,9%).

30 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,39 (s, 3H), 3,21 (s, 2H), 2,51-2,40 (m, 1H), 2,37-1,04 (m, 21H), 0,90 (s, 3H).

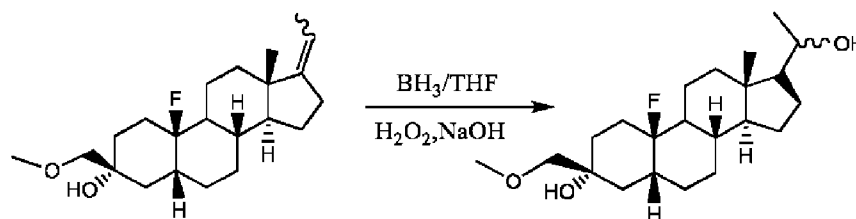
- Etapa 3:** (3R,5R,8S,10R,13S,14S)-17-etiliden-10-fluoro-3-(metoximetil)-13-metilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol



Según la Etapa 4 del Ejemplo 1, se utilizó (3R,5R,8S,10R,13S,14S)-10-fluoro-3-hidroxi-3-(metoximetil)-13-metilhexadecahidro-17H-ciclopenta[a]fenantren-17-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto (3R,5R,8S,10R,13S,14S)-17-etiliden-10-fluoro-3-(metoximetil)-13-metilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol (600 mg, sólido blanco, rendimiento: 36,2%).

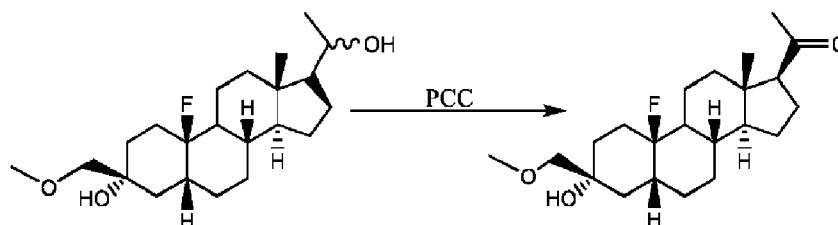
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,18-4,96 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,20 (s, 2H), 2,44-0,99 (m, 25H), 0,90 (s, 3H).

**Etapa 4: (3R,5R,8S,10R,13S,14S,17R)-10-fluoro-17-(1-hidroxi-etil)-3-(metoximetil)-13-metilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol**



Según la Etapa 5 del Ejemplo 1, se utilizó (3R,5R,8S,10R,13S,14S)-17-etiliden-10-fluoro-3-(metoximetil)-13-metilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto (3R,5R,8S,10R,13S,14S,17R)-10-fluoro-17-(1-hidroxi-etil)-3-(metoximetil)-13-metilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol (600 mg, sólido blanco, rendimiento: 95,1%).

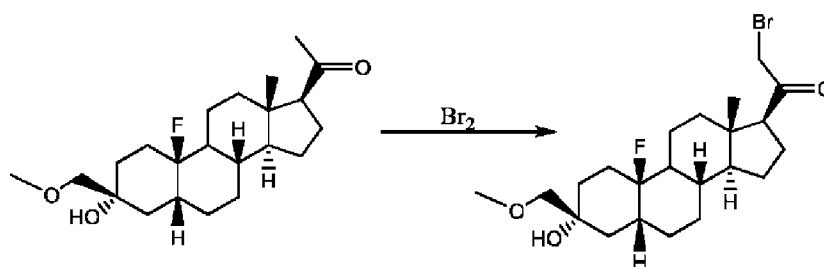
**Etapa 5: 1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3-(metoximetil)-13-metilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona**



Según la Etapa 6 del Ejemplo 1, se utilizó (3R,5R,8S,10R,13S,14S,17R)-10-fluoro-17-(1-hidroxi-etil)-3-(metoximetil)-13-metilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto 1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3-(metoximetil)-13-metilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona (500 mg, sólido blanco, rendimiento: 83,7%).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,40 (s, 3H), 3,21 (s, 2H), 2,56-2,47 (m, 1H), 2,39-2,16 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,07-0,98 (m, 18H), 0,65 (s, 3H).

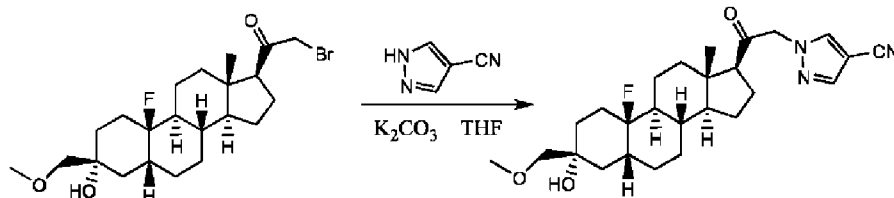
**Etapa 6: 2-Bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3-(metoximetil)-13-metilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona**



Según la Etapa 1 del Ejemplo 2, se utilizó 1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3-(metoximetil)-13-metilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo

el producto 2-bromo-1-((3R,5R,8S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3-(metoximetil)-13-metilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona (500 mg, sólido blanco, rendimiento: 82,2%).

**Etapas 7: 1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3-(metoximetil)-13-metilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo**



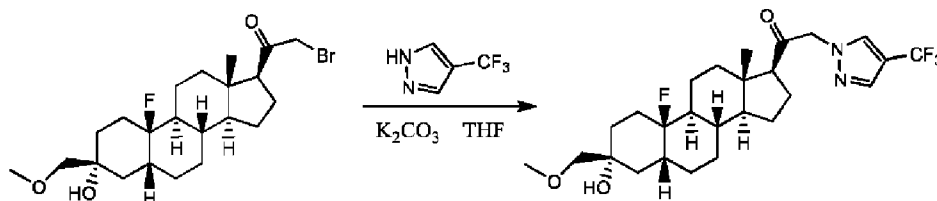
Según la Etapa 2 del Ejemplo 2, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3-(metoximetil)-13-metilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto 1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3-(metoximetil)-13-metilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (11 mg, sólido blanco, rendimiento: 17,8%).

MS m/z (ESI): 458,3[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,87 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 5,04-4,90 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,22 (s, 2H), 2,58 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 2,22-1,01 (m, 22H), 0,71 (s, 3H).

**Ejemplo 115 (No según la invención)**

**1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3-(metoximetil)-13-metilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona**



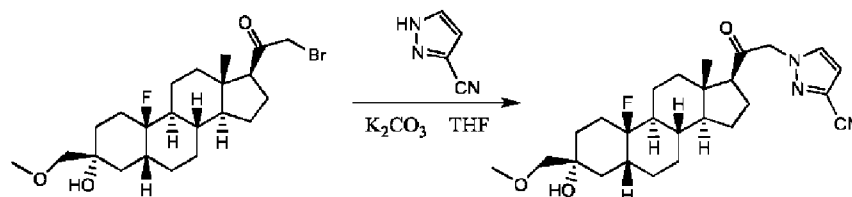
Según la Etapa 2 del Ejemplo 2, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3-(metoximetil)-13-metilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto 1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3-(metoximetil)-13-metilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona (25 mg, sólido blanco, rendimiento: 37,0%).

MS m/z (ESI): 501,2[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,74 (s, 2H), 5,05-4,82 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,22 (s, 2H), 2,59 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 2,45-1,05 (m, 22H), 0,72 (s, 3H).

**Ejemplo 116 (No según la invención)**

**1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3-(metoximetil)-13-metilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo**



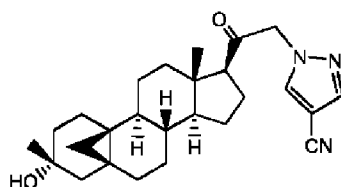
Según la Etapa 2 del Ejemplo 2, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3-(metoximetil)-13-metilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto 1-(2-((3R,5R,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-fluoro-3-hidroxi-3-(metoximetil)-13-metilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo (19 mg, sólido blanco, rendimiento: 30,8%).

MS m/z (ESI): 458,3[M+H]<sup>+</sup>.

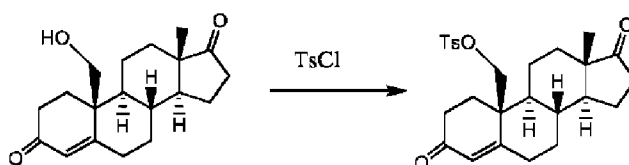
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,03-4,88 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,22 (s, 2H), 2,59 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,38-1,05 (m, 22H), 0,71 (s, 3H).

**Ejemplo 117 (No según la invención)**

5 **1-(2-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,13-dimetiltetradecahidro-6H-5,10-metanociclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo**



**Etapa 1: 4-metilbencenosulfonato de ((8R,9S,10S,13S,14S)-13-metil-3,17-dioxo-1,2,3,6,7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-10H-ciclopenta[a]fenantren-10-il)metilo**

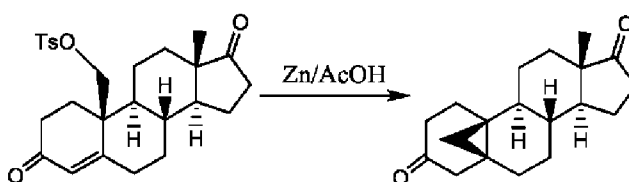


10 Se añadieron sucesivamente piridina (20 mL) y ((8R,9S,10S,13S,14S)-10-(hidroximetil)-13-metil-1,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-3,17(2H)-diona (6,0 g, 20 mmol) a un matraz de tres bocas de 100 mL, seguido de la adición de cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (11,4 g, 60 mmol) bajo agitación. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se vertió en un baño de agua helada para precipitar un sólido blanco. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener el producto 4-metilbencenosulfonato de ((8R,9S,10S,13S,14S)-13-metil-3,17-dioxo-1,2,3,6,7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-10H-ciclopenta[a]fenantren-10-il)metilo (8,0 g, sólido blanco, rendimiento: 88%).

MS m/z (ESI): 457,2[M+H]<sup>+</sup>.

20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,87 (s, 1H), 4,39-4,23 (m, 2H), 2,52-2,47 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,38-2,25 (m, 5H), 2,12-1,70 (m, 7H), 1,65-1,40 (m, 2H), 1,30-1,05 (m, 4H), 0,89 (s, 3H).

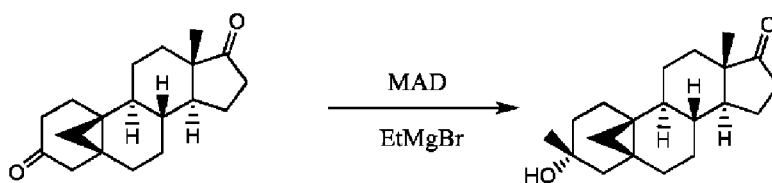
**Etapa 2: (5S,8R,9S,10S,13S,14S)-13-metildodecahidro-17H-5,10-metanociclopenta[a]fenantren-3,17(4H)-diona**



25 Se añadieron 4-metilbencenosulfonato de ((8R,9S,10S,13S,14S)-13-metil-3,17-dioxo-1,2,3,6,7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-10H-ciclopenta[a]fenantren-10-il)metilo (7,1 g, 15,5 mmol), ácido acético (300 mL) y agua (300 mL) a un matraz de una sola boca de 100 mL. Después de agitar la solución de reacción a temperatura ambiente durante 2-3 minutos, se añadió polvo de cinc (35 g, 538 mmol). Una vez completada la adición, la solución de reacción se dejó reaccionar a 120°C durante 1,5 horas. La solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró mediante evaporación rotatoria hasta sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo: 35/1) para obtener (5S,8R,9S,10S,13S,14S)-13-metildodecahidro-17H-5,10-metanociclopenta[a]fenantren-3,17(4H)-diona (2,5 g, sólido blanco, rendimiento: 56%).

30 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,56-2,53 (m, 2H), 2,49-2,27 (m, 2H), 2,14-1,70 (m, 9H), 1,55-0,90 (m, 8H), 0,89 (s, 3H), 0,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 0,45 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H).

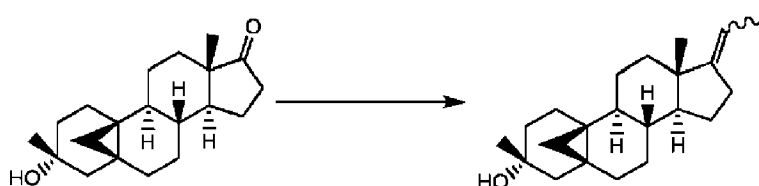
**Etapa 3: (3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S)-3-Hidroxi-3,13-dimetiltetradecahidro-17H-5,10-metanociclopenta[a]fenantren-17-ona**



Según la Etapa 3 del Ejemplo 1, se utilizó (5S,8R,9S,10S,13S,14S)-13-metildodecahidro-17H-5,10-metanociclopenta[a]fenantren-3,17(4H)-diona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto (3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S)-3-hidroxi-3,13-dimetiltetradecahidro-17H-5,10-metanociclopenta[a]fenantren-17-ona (sólido blanco, rendimiento: 52%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,47-2,39 (m, 1H), 2,10-1,25 (m, 16H), 1,19 (s, 3H), 1,15-0,85 (m, 4H), 0,86 (s, 3H), 0,42 (s, 2H).

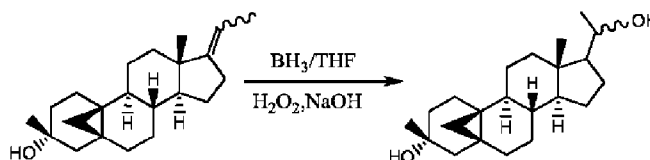
**Etapa 4:** (3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S)-17-etiliden-3,13-dimetiltetradecahidro-6H-5,10-metanociclopenta[a]fenantren-3-ol



Según la Etapa 4 del Ejemplo 1, se utilizó (3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S)-3-hidroxi-3,13-dimetiltetradecahidro-17H-5,10-metanociclopenta[a]fenantren-17-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto (3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S)-17-etiliden-3,13-dimetiltetradecahidro-6H-5,10-metanociclopenta[a]fenantren-3-ol (sólido blanco, rendimiento: 61,5%).

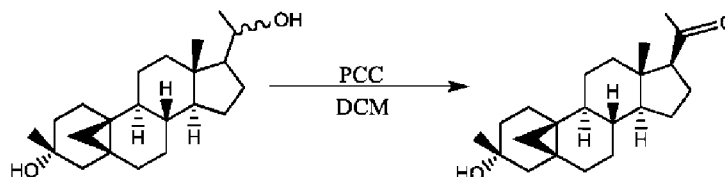
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,15-5,08 (m, 1H), 2,40-1,20 (m, 18H), 1,19 (s, 3H), 1,16-0,87 (m, 6H), 0,86 (s, 3H), 0,43 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H), 0,35 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H).

**Etapa 5:** (3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S)-17-(1-hidroxi-etil)-3,13-dimetiltetradecahidro-6H-5,10-metanociclopenta[a]fenantren-3-ol



Según la Etapa 5 del Ejemplo 1, se utilizó (3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S)-17-etiliden-3,13-dimetiltetradecahidro-6H-5,10-metanociclopenta[a]fenantren-3-ol como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto (3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S)-17-(1-hidroxi-etil)-3,13-dimetiltetradecahidro-6H-5,10-metanociclopenta[a]fenantren-3-ol (sólido blanco, rendimiento: 100%).

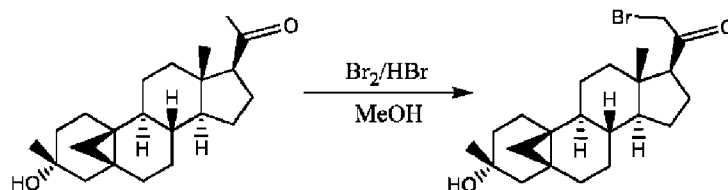
**Etapa 6:** 1-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,13-dimetiltetradecahidro-6H-5,10-metanociclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona



Según la Etapa 6 del Ejemplo 1, se utilizó (3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S)-17-(1-hidroxi-etil)-3,13-dimetiltetradecahidro-6H-5,10-metanociclopenta[a]fenantren-3-ol como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto 1-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,13-dimetiltetradecahidro-6H-5,10-metanociclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona (sólido blanco, rendimiento: 71%).

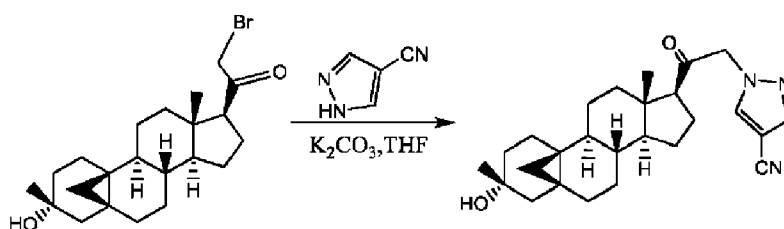
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,54 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,10-1,25 (m, 17H), 1,19 (s, 3H), 1,15-0,72 (m, 4H), 0,60 (s, 3H), 0,41 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H), 0,36 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H).

**Etapla 7: 2-Bromo-1-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,13-dimetiltetradecahidro-6H-5,10-metanociclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona**



Según la Etapa 7 del Ejemplo 1, se utilizó 1-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,13-dimetiltetradecahidro-6H-5,10-metanociclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto 2-bromo-1-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,13-dimetiltetradecahidro-6H-5,10-metanociclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona (sólido blanco, rendimiento: 100%).

**Etapla 8: 1-(2-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,13-dimetiltetradecahidro-6H-5,10-metanociclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo**



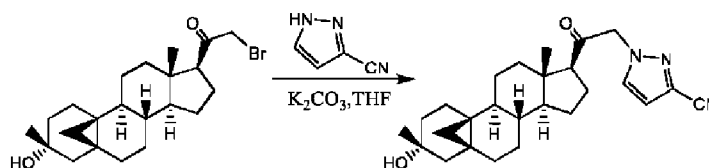
Según la Etapa 8 del Ejemplo 1, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,13-dimetiltetradecahidro-6H-5,10-metanociclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto 1-(2-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,13-dimetiltetradecahidro-6H-5,10-metanociclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (18 mg, sólido blanco, rendimiento: 21,9%).

MS m/z (ESI): 404,2 [M-17]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,86 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,05-4,85 (m, 2H), 2,61 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,90-1,25 (m, 15H), 1,19 (s, 3H), 1,15-1,05 (m, 1H), 0,90-0,80 (m, 2H), 0,66 (s, 3H), 0,43-0,38 (m, 2H).

**Ejemplo 118 (No según la invención)**

**1-(2-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,13-dimetiltetradecahidro-6H-5,10-metanociclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo**



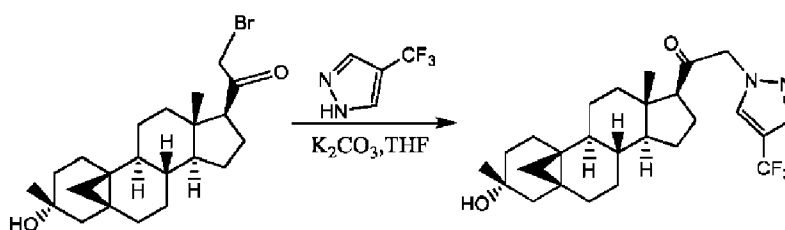
Según la Etapa 2 del Ejemplo 2, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,13-dimetiltetradecahidro-6H-5,10-metanociclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto 1-(2-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,13-dimetiltetradecahidro-6H-5,10-metanociclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo (10,5 mg, sólido blanco, rendimiento: 15,4%).

MS m/z (ESI): 404,2 [M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,10-4,85 (m, 2H), 2,61 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 2,24-1,98 (m, 3H), 1,90-1,25 (m, 15H), 1,16 (s, 3H), 1,15-1,05 (m, 1H), 0,90-0,80 (m, 2H), 0,67 (s, 3H), 0,43-0,37 (m, 2H).

**Ejemplo 119 (No según la invención)**

**1-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,13-dimetiltetradecahidro-6H-5,10-metanociclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona**



Según la Etapa 2 del Ejemplo 2, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,13-dimetiltetradecahidro-6H-5,10-metanociclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvo el producto 1-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,13-dimetiltetradecahidro-6H-5,10-metanociclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona (10,5 mg, sólido blanco, rendimiento: 15,4%).

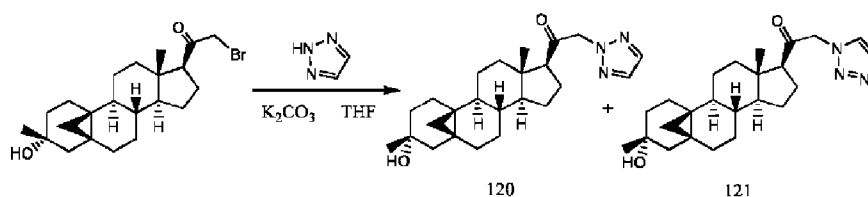
MS m/z (ESI): 465,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,72 (s, 2H), 5,10-4,85 (m, 2H), 2,61 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 2,26-1,98 (m, 3H), 1,90-1,25 (m, 15H), 1,19 (s, 3H), 1,15-1,05 (m, 1H), 0,90-0,80 (m, 2H), 0,67 (s, 3H), 0,43-0,37 (m, 2H).

### 10 Ejemplo 120 y Ejemplo 121 (No según la invención)

**1-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,13-dimetiltetradecahidro-6H-5,10-metanociclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etan-1-ona (120)**

**1-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,13-dimetiltetradecahidro-6H-5,10-metanociclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etan-1-ona (121)**



Según la Etapa 8 del Ejemplo 6, se utilizó 2-bromo-1-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,13-dimetiltetradecahidro-6H-5,10-metanociclopenta[a]fenantren-17-il)etan-1-ona como material de partida, en consecuencia, se obtuvieron los productos 1-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,13-dimetiltetradecahidro-6H-5,10-metanociclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etan-1-ona (**120**) (7,2 mg, sólido blanco, rendimiento: 12,2%) y 1-((3R,5S,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,13-dimetiltetradecahidro-6H-5,10-metanociclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etan-1-ona (**121**) (10 mg, sólido blanco, rendimiento: 17,1%).

### Ejemplo 120:

MS m/z (ESI): 398,2[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,68 (s, 2H), 5,26-5,20 (m, 2H), 2,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 2,24-1,95 (m, 3H), 1,90-1,25 (m, 15H), 1,19 (s, 3H), 1,15-1,05 (m, 1H), 0,90-0,80 (m, 2H), 0,70 (s, 3H), 0,43-0,37 (m, 2H).

### Ejemplo 121:

MS m/z (ESI): 398,2[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,76 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 5,35-5,10 (m, 2H), 2,66 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 2,25-1,97 (m, 3H), 1,90-1,25 (m, 15H), 1,20 (s, 3H), 1,13-1,05 (m, 1H), 0,90-0,80 (m, 2H), 0,67 (s, 3H), 0,43-0,36 (m, 2H).

### 30 *Ensayo y evaluación biológica*

La presente invención se describe con más detalle a continuación en combinación con los siguientes ejemplos de prueba, que no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

#### I. Prueba de capacidad de unión al receptor GABA<sub>A</sub> del compuesto de la presente invención

1.1 Objetivo experimental: El objetivo de este ejemplo de prueba es medir la capacidad del compuesto para inhibir alostéricamente la unión del bloqueador del canal iónico (biciclofosforotionato de *terc*-butilo (TBPS)) al receptor GABA-A.

**Instrumentos experimentales:**

Instrumentos/Consumibles	Proveedor	Modelo
Mezclador de vórtex	IKA	MS3 basic
Incubadora con termostato eléctrico	Shanghai Yiheng Instrument Co., Ltd	DHP-9032
TopCount	Perkin Elmer	NTX
Universal Harvester	Perkin Elmer	UNIFILTER-96
Centrífuga de suelo de alta velocidad	Thermo	LINX 4000
Homogeneizador de tejidos de vidrio	Nanjing Luanyu Glass Instrument Co., Ltd.	50 mL
Rata Sprague-Dawley	Pharmaron	
Inhibidor de proteasa	Roche	11836170001
Placa de 96 pocillos de fondo redondo y profundidad de 1,1 mL	Axygen	P-DW-11-C
ULTIMA GOLD	Perkin Elmer	77-16061
Placa de filtro UNIFILTER-96 GF/B	Perkin Elmer	6005177
Polietilenimina (PEI), ramificada	Sigma	408727

## 1.2 Procedimientos experimentales

## 1.2.1 Extracción de membrana celular de la corteza cerebral:

- 5 1. Se aisló la corteza cerebral de una rata Sprague-Dawley macho.
2. Se añadió a la corteza cerebral una solución de sacarosa 0,32 M previamente enfriada (se añadió un comprimido de inhibidor de proteasa por cada 100 mL) (el volumen de la solución de sacarosa fue 10 veces el volumen de la corteza cerebral). La mezcla se trituró con un homogeneizador de tejidos de vidrio de 50 mL en lotes y se mezcló bien.
3. La mezcla se centrifugó a 1500 g, 4°C durante 10 minutos y se recogió el sobrenadante.
- 10 4. La mezcla se centrifugó a 20000 g, 4°C durante 30 minutos y se descartó el sobrenadante.
5. El precipitado se volvió a suspender con solución salina tamponada con fosfato (PBS) previamente enfriada (se añadió un comprimido de inhibidor de proteasa por cada 100 mL). Se añadió un promedio de 4 mL de PBS por rata y la mezcla se mezcló bien con un homogeneizador de tejidos de vidrio.
6. La mezcla se centrifugó a 10000 g, 4°C durante 10 minutos y se descartó el sobrenadante.
- 15 7. Las etapas 5 y 6 se repitieron tres veces.
8. Finalmente, el precipitado se volvió a suspender con 4 volúmenes de PBS. La solución resultante se dispensó, se congeló en nitrógeno líquido y se almacenó a -80°C.
9. La concentración de proteína se midió mediante el método del ácido bicinconínico (BCA).

## 1.2.2 Ensayo de unión de 35S-TBPS

- 20 1. Se añadieron 230 µL de PBS a cada pocillo de una placa de pocillos con un volumen de 1,1 mL.
2. Se añadieron 60 µL de solución de la membrana celular de la corteza cerebral (5 µg/µL) a cada pocillo y la mezcla se mezcló bien.
3. Se añadió el compuesto de prueba (3 µL por pocillo) y la placa se incubó a 25°C durante 5 minutos. La concentración de DMSO fue del 1%. La concentración inicial del compuesto fue de 1 µM y se realizó una dilución de tres veces en gradiente para obtener un total de 8 gradientes y 2 réplicas. Se utilizó DMSO al 1% como control negativo y P026-2 10 µM como control positivo.
- 25 4. Se añadió GABA a una concentración final de 5 µM y se incubó a 25°C durante 5 minutos. Se formuló una solución de GABA 1 mM y se añadieron 1,5 µL de la solución a cada pocillo.

5. Se añadió 35S-TBPS a una concentración final de 2 nM. La concentración de la solución madre isotópica fue 9,7 µM. Después de diluir con PBS 100 veces, se añadieron 6 µL de la solución isotópica diluida a cada pocillo.

6. La placa se incubó a 4°C durante 20 horas.

7. La placa FilterMate GF/C se trató previamente con PEI al 0,5% y se incubó a 4°C durante 1 hora.

5 8. La placa FilterMate GF/C se lavó con Universal Harvester dos veces, 50 mL de PBS cada vez.

9. La solución de reacción se transfirió a la placa GF/C y cada pocillo se lavó 4 veces con 900 µL de PBS.

10. La placa GF/C lavada se colocó a 55°C y se secó durante 10 minutos.

11. Se añadieron 40 µL de solución de centelleo a cada pocillo y se leyó el valor de CPM con TopCount.

1.2.3 Método de procesamiento de datos experimentales:

10 En el experimento, el valor de CPM (cuentas por minuto) se leyó con TopCount. Según las lecturas de los grupos experimentales de alto control (DMSO) y bajo control (compuesto positivo 10 µM), se calculó el % de inhibición según la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 \times (\text{CPM}_{\text{alto control}} - \text{CPM}_{\text{muestra}}) / (\text{CPM}_{\text{alto control}} - \text{CPM}_{\text{bajo control}})$$

La IC<sub>50</sub> del compuesto se calculó según la siguiente fórmula lógica no lineal de 4 parámetros:

$$Y = \text{Inferior} + (\text{Superior} - \text{Inferior}) / (1 + 10^{((\text{Log}(\text{IC}_{50} - X) \times \text{Pendiente}))})$$

15

en donde:

X representa el logaritmo de la concentración del compuesto,

Y representa el % de inhibición.

20 El efecto del compuesto de la presente invención sobre la actividad de unión de TBPS se determinó mediante la prueba anterior y los valores de la IC<sub>50</sub> medidos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1 IC<sub>50</sub> del compuesto de la presente invención sobre la inhibición de la actividad de unión de TBPS

Compuesto No.	Prueba de unión de 35S-TBPS (nM)	Compuesto No.	Prueba de unión de 35S-TBPS (nM)
1 (no según la invención)	42,4	35	15,1
2	11,8	36	13,7
3	10,9	37	17,0
5	8,3	38	34,0
7	12,4	40	12,0
10	5,3	41	13,6
11	41,3	45	34,4
12	13,5	46	5,6
14	10,4	47	7,3
15	8,7	48	7,3
16	40,0	49	48,0
18	10,0	50	12,5
19	15,2	51	14,3
21	36,1	52	23,0
23	30,9	55	42,5
24	10,2	58	37,8

25	6,7	59	9,4
26	10,5	62	7,1
27	7,5	63	25,8
30	7,2	64	24,8
31	11,1	66	27,0
33	13,8	70	7,6
34	9,3	71	49,0

Conclusión: Los compuestos de la presente invención tienen un efecto inhibitor significativo sobre la actividad de unión de TBPS.

## II. Ensayo farmacocinético en ratones Balb/c

1. Objetivo de la prueba:

- 5 Como animales de prueba se utilizaron ratones Balb/c. Se estudió el comportamiento farmacocinético en ratones (plasma y tejido cerebral) de los compuestos del Ejemplo 2, Ejemplo 5, Ejemplo 7, Ejemplo 12, Ejemplo 18, Ejemplo 23, Ejemplo 26, Ejemplo 38, Ejemplo 41, Ejemplo 50, Ejemplo 51 y Ejemplo 66 administrados por vía oral a una dosis de 5 mg/kg.

2. Protocolo de la prueba:

- 10 2.1 Compuestos de prueba:

Compuestos del Ejemplo 2, Ejemplo 5, Ejemplo 7, Ejemplo 12, Ejemplo 18, Ejemplo 23, Ejemplo 26, Ejemplo 38, Ejemplo 41, Ejemplo 50, Ejemplo 51 y Ejemplo 66 de la presente invención, preparados por el solicitante.

2.2 Animales de prueba:

- 15 Los ratones Balb/c machos se adquirieron de Shanghai Jiesijie Laboratory Animal Co., LTD, con el Certificado No.: SCXK (Shanghai) 2013-0006 N0.311620400001794.

2.3 Administración:

Cada grupo contaba con 24 ratones Balb/c machos. Después de un ayuno nocturno, se administró a los ratones Balb/c por vía oral el compuesto de prueba en una dosis de administración de 5 mg/kg y un volumen de administración de 10 mL/kg.

- 20 2.4 Recogida de muestras:

Se extrajeron 0,2 ml de sangre del corazón antes de la administración y a las 0, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de la administración. Las muestras se almacenaron en tubos EDTA-K<sub>2</sub> y se centrifugaron durante 6 minutos a 4°C, 6000 rpm para separar el plasma. Las muestras de plasma se almacenaron a -80°C. Los ratones se sacrificaron con CO<sub>2</sub>, y se extrajo todo el tejido cerebral, se pesó, se colocó en un tubo de centrifuga de 2 mL y se almacenó a -80°C.

- 25 2.5 Proceso de muestra:

1) Se añadieron 160 µL de acetonitrilo a 40 µL de la muestra de plasma para la precipitación y después la mezcla se centrifugó durante 5-20 minutos a 3500 × g.

2) Se añadieron 90 µL de acetonitrilo que contenían el estándar interno (100 ng/mL) a 30 µL de las muestras de plasma y homogeneizado cerebral para la precipitación, y después la mezcla se centrifugó durante 8 minutos a 13000 rpm.

- 30 3) Se tomaron 70 µL del sobrenadante tratado y se añadieron a 70 µL de agua, y se mezclaron mediante vórtex durante 10 minutos. Se tomaron 20 µL de la mezcla para analizar la concentración del compuesto de prueba mediante LC/MS/MS. Instrumento de análisis LC/MS/MS: AB Sciex API 4000 Qtrap.

2.6 Análisis por cromatografía de líquidos

• Condición de cromatografía de líquidos: bomba Shimadzu LC-20AD.

- 35 • Columna cromatográfica: Agilent ZORBAX XDB-C18 (50×2,1 mm, 3,5 µm); Fase móvil: el eluyente A fue ácido fórmico al 0,1% en agua y el eluyente B fue acetonitrilo.

• Caudal: 0,4 mL/min

• Tiempo de elución: 0-4,0 minutos, el eluyente es el siguiente:

## ES 3 018 614 T3

Tiempo/minuto	Eluyente A	Eluyente B
0,01	90%	10%
0,5	90%	10%
0,8	5%	95%
2,4	5%	95%
2,5	90%	10%
4,0	parar	

### 3. Resultados de pruebas y análisis

Los principales parámetros farmacocinéticos se calcularon con WinNonlin 6.1. Los resultados de la prueba farmacocinética en ratones se muestran en la Tabla 2 a continuación:

5

Tabla 2 Resultados de la prueba farmacocinética en ratones

Ejemplo No.	Prueba farmacocinética (5 mg/kg)					
	Tiempo pico	Concentración plasmática	Área bajo la curva	Área bajo la curva	Vida media	Tiempo medio de residencia
	$t_{max}$ (ng/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-t}$ (ng/mL×h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng/mL×h)	$t_{1/2}$ (h)	MRT(h)
Ejemplo 2 plasma	1,0	846,3	2655,8	2707,2	1,49	2,49
Ejemplo 2 Tejido cerebral	1,0	655,0	1765,2	1794,9	1,49	2,26
Ejemplo 5 plasma	0,5	242,0	515,2	524,1	1,16	1,94
Ejemplo 5 Tejido cerebral	0,5	233,7	470,9	485,5	0,94	1,74
Ejemplo 7 plasma	1,0	888,3	3779,8	3782,8	1,73	3,67
Ejemplo 7 Tejido cerebral	1,0	1263,3	5106,0	5514,3	1,89	3,37
Ejemplo 12 plasma	0,5	5160,0	4288,5	4294,4	1,17	0,86
Ejemplo 12 Tejido cerebral	0,5	583,0	422,6	424,5	0,20	0,73
Ejemplo 18 plasma	1,0	236	1518,1	1544,3	4,2	5,5
Ejemplo 18 Tejido cerebral	1,0	281,7	2141,1	2186,8	4,7	6,1
Ejemplo 23 plasma	0,5	408,0	544,7	555,7	1,08	1,78
Ejemplo 23 Tejido cerebral	0,5	558,0	1067,1	1126,7	1,36	2,42
Ejemplo 26 plasma	0,5	232,3	767	771,5	2,57	4,08
Ejemplo 26 Tejido cerebral	0,5	172,3	722,9	828,4	2,06	3,84
Ejemplo 38 plasma	0,5	1113,7	1945,1	1974,3	1,08	1,7

## ES 3 018 614 T3

Ejemplo 38 Tejido cerebral	0,5	746,7	1216,1	1230,2	1,14	1,6
Ejemplo 41 plasma	0,5	1226,7	1144,4	1147,4	0,72	0,94
Ejemplo 41 Tejido cerebral	0,5	625,3	553,5	559,5	0,35	0,91
Ejemplo 50 plasma	1,0	324,0	1080,7	1097,3	1,11	2,36
Ejemplo 50 Tejido cerebral	1,0	656,0	2215,1	2265,7	1,10	2,48
Ejemplo 51 plasma	0,5	711,2	1955,1	2079,5	1,93	2,65
Ejemplo 51 Tejido cerebral	1,0	512,3	1625,9	1796,0	2,19	3,28
Ejemplo 66 plasma	0,5	917,7	6040,9	6124,7	4,39	5,54
Ejemplo 66 Tejido cerebral	1,0	2006,0	14940,0	15020,9	3,60	5,01

Puede observarse a partir de los resultados de las pruebas farmacocinéticas en ratones en la tabla que los compuestos de los ejemplos de la presente invención mostraron buenas propiedades metabólicas, y tanto el AUC de exposición como la concentración máxima del fármaco en sangre  $C_{max}$  funcionaron bien

### 5 III. Ensayo farmacodinámico in vivo en el modelo de natación forzada en ratones

#### 3.1 Objetivo experimental

El efecto antidepresivo del compuesto se evaluó mediante el modelo de natación forzada en ratones.

#### 3.2 Principales instrumentos y reactivos del experimento

##### 3.2.1 Instrumentos

10 Dispositivo de natación forzada (JLBehv-FSC-4, Shanghai Jiliang Software Technology Co., Ltd.).

##### 3.2.2 Reactivos

Carboximetilcelulosa de sodio (CMC-Na, SLBV9664, Sigma)

Tween 80 (BCBV8843, Sigma)

##### 3.2.3 Compuestos de prueba

15 Compuestos del Ejemplo 2, Ejemplo 5, Ejemplo 7, Ejemplo 18, Ejemplo 23, Ejemplo 26 y Ejemplo 50 de la presente invención, preparados por el solicitante.

#### 3.3 Procedimientos experimentales

##### 3.3.1 Adaptación:

20 Los ratones ICR machos (25-35 g) se adaptaron al entorno de prueba durante 3 días antes de la prueba de natación forzada.

##### 3.3.2 Agrupación y administración:

25 Según el diseño de la prueba, los ratones se agruparon de manera aleatoria el día anterior a la prueba según el peso corporal, con 12 ratones en cada grupo. Antes de la prueba, los compuestos de cada ejemplo se administraron por vía intragástrica según el Tmax de los mismos en el cerebro en la prueba farmacocinética de los ratones de la siguiente manera:

1) Grupo modelo (solución de CMC-Na al 0,5 % + Tween 80 al 1 %, *p.o.*, 10 mL/kg);

2) Compuestos del Ejemplo 2, Ejemplo 5, Ejemplo 7, Ejemplo 18, Ejemplo 23, Ejemplo 26 y Ejemplo 50

(10 mg/kg, p.o., 10 mL/kg).

Al momento de la administración, los compuestos de cada ejemplo se suspendieron en una solución de CMC-Na al 0,5% - Tween 80 al 1% hasta la concentración deseada.

### 3.3.2 Prueba de natación forzada:

5 0.5-1 hora después de la administración, los ratones ICR se colocaron en un dispositivo de natación forzada (tambor de vidrio transparente (profundidad del agua 18 cm, temperatura del agua 25-26°C), un ratón por tanque) y se les obligó a nadar durante 6 minutos. El dispositivo de natación forzada registró el tiempo de flotación de los ratones ICR durante los 6 minutos completos, y los datos de los últimos cuatro minutos se utilizaron para el análisis de datos. Los ratones fueron sacados inmediatamente después de la prueba de natación, secados y devueltos a sus jaulas originales.

Nota: El criterio para determinar el tiempo de inmovilidad es que el ratón deje de luchar en el agua y flote, y sólo haya ligeros movimientos de las extremidades para mantener la cabeza flotando en el agua.

### 3.4 Análisis de datos

Porcentaje de tiempo flotante =  $100 * \text{tiempo flotante} / 240 \text{ s}$ .

15 3.5 Datos de la prueba:

Ejemplo No.	Dosis (mpk)	Media (inmovilidad, s)	Media (inmovilidad, %)
Vehículo	/	163,70	68,22
Ejemplo 2	10	87,34	36,39
Ejemplo 5	10	65,07	27,11
Ejemplo 7	10	141,58	58,99
Ejemplo 18	10	146,86	61,19
Ejemplo 23	10	68,51	28,55
Ejemplo 26	10	128,30	53,46
Ejemplo 50	10	101,07	42,11

### 3.6 Resultados de la prueba

20 De los resultados anteriores se puede observar que los compuestos de los ejemplos de la presente solicitud pueden acortar significativamente el tiempo de inmovilidad acumulada de los ratones que nadan forzadamente y tienen un efecto antidepressivo significativo.

El tiempo de inmovilidad durante los últimos cuatro minutos del compuesto del Ejemplo 2 tuvo una diferencia significativa en comparación con el del grupo modelo; y el tiempo de inmovilidad durante los últimos cuatro minutos de los compuestos del Ejemplo 5, Ejemplo 23 y Ejemplo 50 tuvo una diferencia muy significativa en comparación con el del grupo modelo.

## 25 IV. Ensayo farmacodinámico in vivo en el modelo de epilepsia inducida por PTZ en ratones

### 4.1 Objetivo de la prueba

Se estableció el modelo de epilepsia inducida por PTZ en ratones CD-1 y se evaluó el efecto antiepiléptico de los compuestos del Ejemplo 5 y del Ejemplo 23 utilizando este modelo.

### 4.2 Método de prueba

30 4.2.1 Animales de prueba

35 30 ratones macho CD-1 se adquirieron en Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co. Ltd. Los animales de prueba se adaptaron en la sala de animales del tercer edificio de Shanghai ChemPartner Co., Ltd durante 7 días antes de la prueba. El peso corporal promedio de los animales el día de la prueba fue de  $32,2 \pm 0,2$  gramos. Ambiente de alimentación: 5 animales/jaula, temperatura ambiente de  $23 \pm 2^\circ\text{C}$ , ciclo de luz y oscuridad de 12/12 horas, libre acceso a comida y agua.

Los ratones se agruparon aleatoriamente para la prueba el día de la misma.

4.2.2 Compuestos de prueba

Compuestos del Ejemplo 5 y del Ejemplo 23 (preparados por el solicitante). Los compuestos de prueba se almacenaron en un refrigerador a 4°C.

Tabla 3: Información de los reactivos de prueba

Nombre	Número de artículo	Número de lote	Propiedad	Proveedor	Peso total	Pureza	Condición del almacenamiento
pentilentetrazol (PTZ)	P6500	SLBD387 6 V	Cristal blanco	Sigma	25 g	100%	Refrigeración a -20°C
Carboximetilcelulosa de sodio	9004-32-4	LAB0R36	Sólido blanco	Beijing J&K, Scientific Co., Ltd.	100 g	800 cps	Temperatura ambiente /seco/en la oscuridad
Tween-80	9005-65-6	P1279207	Líquido transparente	GENERAL-R EAGENT®	500 ml	100%	Temperatura ambiente/seco
Hidroxipropil β-ciclodextrina	19184C	OP1901A	Polvo blanco	Seebio Biotech	500 g	≥98%	Refrigeración de 2 a 8 °C
Inyección de cloruro de sodio al 0,9%	H37022 749	H1801031 4	Líquido transparente	Shandong Hualu Pharmaceuti I Co., Ltd.	500 mL	100%	Temperatura ambiente/seco

5

4.2.1 Equipos de prueba

- Jeringa desechable estéril de 1 ml con aguja (Adquirida de Zhejiang Kangdelai Medical Devices Co., Ltd.)
- Pipeta: Eppendorf Research Plus (100-1000 µL)
- Mezclador de vórtex: Kylin-Bell Vortex 5
- Instrumento ultrasónico: Limpiador ultrasónico JL-360
- Balanza: balanza de precisión METTLER TOLEDO XS204
- Balanza: balanza electrónica METTLER TOLEDO XS6002S
- Caja de plexiglás: 25 cm de largo x 15 cm de ancho x 15 cm de alto con una pared lateral opaca, hecha a medida por Suzhou Fengshi Laboratory Animal Equipment Co., Ltd
- Temporizador de 3 canales: Oregon/Model N.º WB-388

10

15

4.2.2 Agrupamiento de animales de prueba

1) Vehículo/PTZ: CMC-Na al 0,5% + Tween-80 al 1% (10 mL/kg, p.o.), administrado 0,5 h antes de la administración de PTZ; PTZ (120 mL/kg, s.c.), administrado antes de la prueba;

20

2) 3 mg/kg de los compuestos de los Ejemplos/PTZ: los compuestos del Ejemplo 5 y del Ejemplo 23 (3 mg/kg, 10 ml/kg, p.o.), administrados 0,5 h antes de la administración de PTZ; PTZ (120 mL/kg, s.c.), administrado antes de la prueba.

4.3 Procedimientos experimentales

4.3.1 Formulación de disolventes

1) CMC-Na al 0,5% + Tween-80 al 1% (volumen de administración: 10 mL/kg):

25

Se pesó con precisión 1 g de carboximetilcelulosa de sodio y se añadió a una botella de disolvente de 250 mL, después se añadieron 150 mL de agua doblemente destilada. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas con un agitador magnético para obtener una solución uniforme y transparente. Se añadieron lentamente 2 mL de Tween-80 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas para obtener una solución uniforme y transparente. La solución se transfirió lentamente a un matraz volumétrico de 200 mL y se añadió agua doblemente destilada hasta el volumen constante de 200 mL. La solución se transfirió a una botella de disolvente de 250 mL y se agitó durante 1

30

hora con un agitador magnético para obtener una solución uniforme y transparente.

2) hidroxipropil-β-ciclodextrina al 30%:

5 Se pesaron con precisión 30,6122 g de hidroxipropil-β-ciclodextrina (pureza: 98%) y se añadieron a una botella de disolvente de 100 mL, después se añadieron 60 mL de agua doblemente destilada. La mezcla se mezcló mediante vórtex durante 3 minutos y se trató con ultrasonido a temperatura ambiente durante 15 minutos para obtener una solución uniforme y transparente. Se añadió agua doblemente destilada al volumen constante de 100 mL, se mezcló mediante vórtex durante 1 minuto y se trató con ultrasonido a temperatura ambiente durante 5 minutos para obtener una solución uniforme y transparente.

4.3.2 Formulación del compuesto de prueba

10 1) 12 mg/mL de PTZ (dosis: 120 mg/kg; volumen de administración: 10 mL/kg):

Se pesaron con precisión 248 mg de PTZ y se añadieron a un matraz topacio de 40 mL, después se añadieron 20,667 mL de solución salina fisiológica. La mezcla se mezcló mediante vórtex durante 2 minutos y se trató mediante ultrasonidos a temperatura ambiente durante 2 minutos para obtener una solución uniforme y transparente (concentración: 12 mg/mL).

15 2) 0,3 mg/mL de los compuestos del Ejemplo 5 o del Ejemplo 23 (dosis: 3 mg/kg; volumen de administración: 10 mL/kg):

20 Se tomó una cierta cantidad de CMC-Na al 0,5% + Tween-80 al 1% y se añadió a un matraz que contenía una cierta cantidad de los compuestos del Ejemplo 5 o del Ejemplo 23. La mezcla se mezcló mediante vórtex durante 3 minutos y se trató mediante ultrasonidos a temperatura ambiente durante 15 minutos para obtener una suspensión uniforme (concentración: 0,3 mg/mL).

4.3.3 Método de prueba

1) Los animales de prueba se trasladaron a una sala de operaciones para adaptarse al entorno 1 hora antes de la prueba;

2) Los animales se agruparon aleatoriamente, se marcaron y se pesaron;

25 3) Los compuestos del Ejemplo 5 y del Ejemplo 23 se administraron respectivamente 1 hora antes de la administración de PTZ, o CMC-Na al 0,5% + Tween-80 al 1%, los compuestos del Ejemplo 5 y del Ejemplo 23 se administraron respectivamente 0,5 horas antes de la administración de PTZ;

4) Se administró PTZ (120 mg/kg) por vía subcutánea antes de la observación de prueba, y este punto de tiempo se registró como el punto de inicio de la observación;

30 5) Después de la administración de PTZ, el animal se colocó inmediatamente en la caja de observación y se observó durante 30 minutos, y se registró lo siguiente: a) el período de incubación de la primera convulsión clónica, b) el período de incubación de la primera convulsión tónica generalizada, c) el número de convulsiones clónicas, d) el número de convulsiones tónicas generalizadas, e) el momento en que murió el animal, 6) si el animal no tuvo convulsiones durante el período de observación de 30 minutos, el período de incubación se registró como 1800 segundos y el número de convulsiones se registró como 0.

o Convulsión clónica: la convulsión clónica generalizada en animales dura más de 3 segundos y se acompaña de una caída;

o Convulsión tónica: las extremidades se enderezan 90° respecto al cuerpo;

40 6) Se observaron y registraron los posibles efectos secundarios inducidos por el fármaco después de su administración, que pueden dividirse en cuatro niveles:

o Ninguno: normal

o Sedación leve

o Sedación moderada

o Sedación severa

45 7) La prueba se llevó a cabo desde las 12:00 am hasta las 16:30 pm.

4.4 Adaptación al entorno

Los animales de prueba se trasladaron a la sala de operaciones para adaptarse al entorno 1 hora antes de la prueba.

4.5 Agrupación y administración

Los ratones se agruparon aleatoriamente, se marcaron y se pesaron; 10 ratones por grupo. El compuesto de prueba se administró por vía oral en un volumen de administración de 10 mL/kg 30-60 minutos antes de la administración de PTZ.

5 4.6 Modelado y prueba de PTZ

Se administró PTZ (120 mg/kg) por vía subcutánea antes de la observación de la prueba, y este punto de tiempo se registró como el punto de inicio de la observación; después de la administración de PTZ, el animal se colocó inmediatamente en la caja de observación y se observó durante 30 minutos, y se registró lo siguiente: a) el período de incubación de la primera convulsión clónica, b) el período de incubación de la primera convulsión tónica generalizada, c) el número de convulsiones clónicas, d) el número de convulsiones tónicas generalizadas, e) el momento en que murió el animal. Si el animal no tuvo convulsiones durante el período de observación de 30 minutos, el período de incubación se registró como 1800 segundos y el número de convulsiones se registró como 0.

4.7 Análisis de datos

Todos los datos de medición se expresaron como media ± SEM y se analizaron con el software estadístico Prism 6.0.

15 4.8 Datos de la prueba:

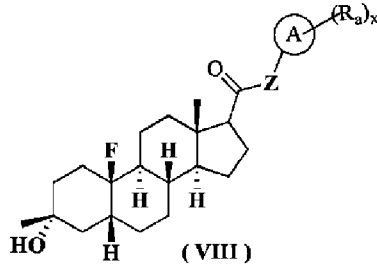
Ejemplo No.	Dosis (mpk)	Periodo de incubación de la convulsión clónica (s)	Número de convulsiones clónicas	Periodo de incubación de la convulsión tónica generalizada (s)	Número de convulsiones tónicas generalizadas	Tiempo en que murió el animal (s)	Tasa de mortalidad (%)
		Media ± SEM	Media	Media	Media	Media	Media
Vehículo	/	331,4±61,2	2,1±0,2	821,6±107,7	1,0±0,0	839,8±108,0	100%
5	3	644,5±122,0	1,8±0,3	1576,7±108,8	0,4±0,2	1623,0±105,5	40%
23	3	366,5±21,1	1,8±0,2	1519,9±117,9	0,4±0,2	1527,7±114,6	40%

4.9 Resultados de la prueba

Los compuestos de los ejemplos prolongaron significativamente el período de incubación de las convulsiones clónicas y convulsiones tónicas generalizadas y redujeron el número de convulsiones clónicas y convulsiones tónicas generalizadas, en comparación con el grupo de control. Los compuestos de los ejemplos pueden proteger al 60% de los animales de la muerte, prolongar significativamente el período de incubación de la muerte y tener un buen efecto antiepiléptico.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (VIII), un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

5 Z se selecciona del grupo que consiste en  $-\text{CR}_{23}\text{R}_{24}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{23}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{O}(\text{CH}_2)_{n2}-$  y  $-\text{O}-$ , y preferiblemente metileno;

10 el anillo A se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en donde el cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos además por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de deuterio, alquilo, haloalquilo, halógeno, amino, oxo, nitro, ciano, hidroxilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialquilo, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido,  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{25}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{OR}_{25}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{SR}_{25}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{25}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{25}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{25}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{25}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{25}\text{C}(\text{O})\text{R}_{26}$  y  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{25}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{26}$ ;

15 cada  $\text{R}_a$  es idéntico o diferente y cada uno se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, átomo de deuterio, alquilo, alquilo deuterado, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, halógeno, amino, nitro, hidroxilo, ciano, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo,  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{23}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{OR}_{23}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{SR}_{23}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{23}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{23}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})\text{NR}_{23}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{23}\text{R}_{24}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{23}\text{R}_{24}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{23}\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$  y  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{23}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{24}$ , en donde el alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos además por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de deuterio, alquilo, haloalquilo, halógeno, amino, oxo, nitro, ciano, hidroxilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxialquilo, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido,  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{25}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{OR}_{25}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{SR}_{25}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{25}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{25}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{25}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{25}$ ,  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{25}\text{C}(\text{O})\text{R}_{26}$  y  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{25}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{R}_{26}$ ;

25  $\text{R}_{23}$ ,  $\text{R}_{24}$ ,  $\text{R}_{25}$  y  $\text{R}_{26}$  son idénticos o diferentes y se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, átomo de deuterio, alquilo, alquilo deuterado, haloalquilo, hidroxilo, amino, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en donde el alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos además por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de deuterio, alquilo sustituido o no sustituido, halógeno, hidroxilo, amino sustituido o no sustituido, oxo, nitro, ciano, alquenilo, alquinilo, alcoxi, hidroxialquilo, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido;

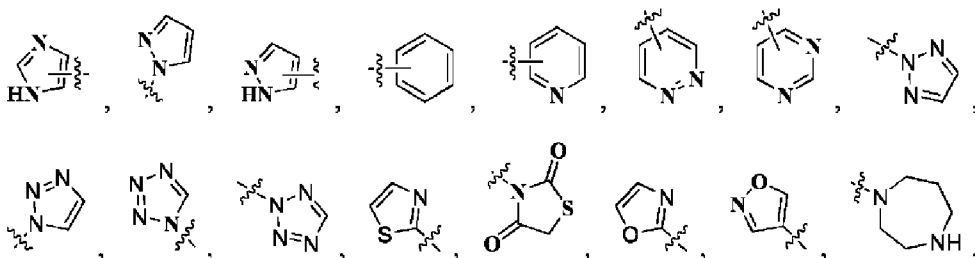
x es un número entero de 0, 1, 3, 4 o 5;

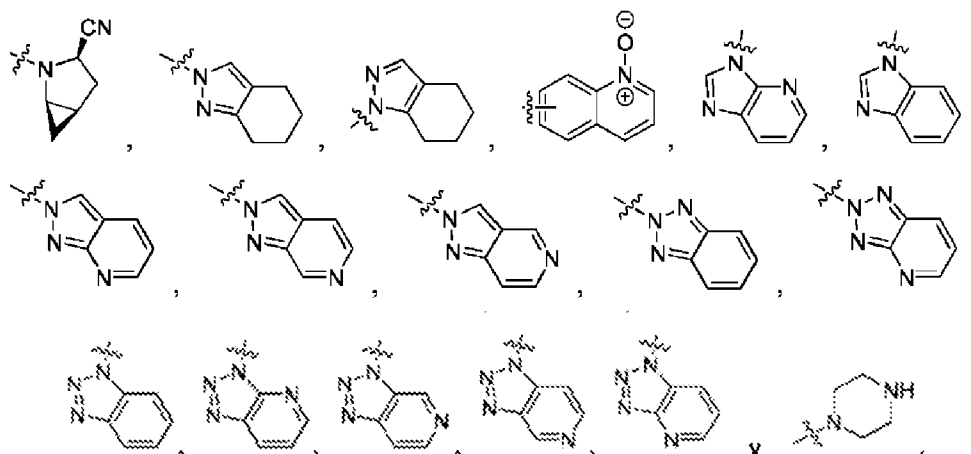
m1 es un número entero de 0, 1 o 2;

n1 es un número entero de 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

35 n2 es un número entero de 0, 1, 3, 4 o 5.

2. El compuesto de fórmula (VIII), el estereoisómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en donde el anillo A se selecciona cada uno del grupo que consiste en:





3. El compuesto de fórmula (VIII), el estereoisómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde  $R_a$  se selecciona cada uno del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, ciano, halógeno, nitro, alquilo de  $C_{1-6}$ , alquilino de  $C_{2-6}$ , alcoxi de  $C_{1-6}$ , haloalquilo de  $C_{1-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-6}$ , hidroxialquilo de  $C_{1-6}$ , heterociclilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros,  $-(CH_2)_{n1}OR_{23}$ ,  $-(CH_2)_{n1}SR_{23}$ ,  $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{23}$ ,  $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{23}R_{24}$ ,  $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{23}$  y  $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{23}$ , en donde el alquilo de  $C_{1-6}$ , alcoxi de  $C_{1-6}$ , haloalquilo de  $C_{1-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-6}$ , hidroxialquilo de  $C_{1-6}$ , heterociclilo de 5 a 10 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos además por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , halógeno, ciano, hidroxilo, cicloalquilo de  $C_{3-6}$ , hidroxialquilo de  $C_{1-6}$ , heterociclilo de 5 a 10 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros;

$R_{23}$  y  $R_{24}$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  y heterociclilo de 3 a 8 miembros.

4. El compuesto de fórmula (VIII), el estereoisómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

en donde:

Z se selecciona del grupo que consiste en  $-CH_2-$ ,  $-CH_2NH-$ ,  $-CH_2O-$  y  $-NH-$ ;

- $R_{3a}$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo de  $C_{1-6}$ , haloalquilo de  $C_{1-6}$  y alcoxi de  $C_{1-6}$ , preferiblemente alquilo de  $C_{1-3}$  y alcoxi de  $C_{1-3}$ , y más preferiblemente metilo y metoximetilo;

$R_5$  se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de  $C_{1-6}$ , haloalquilo de  $C_{1-6}$  y alcoxi de  $C_{1-6}$ , y preferiblemente un átomo de hidrógeno y alquilo de  $C_{1-3}$ ;

- $R_{19}$  se selecciona del grupo que consiste en ciano, halógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , haloalquilo de  $C_{1-6}$ , alcoxi de  $C_{1-6}$ ,  $-(CH_2)_{n1}OR_{23}$ ,  $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{23}$ ,  $-(CH_2)_{n1}S(O)(=NR_{23})R_{24}$  y  $-(CH_2)_{n1}SR_{23}$ , preferiblemente ciano, halógeno, alcoxi de  $C_{1-3}$ , haloalquilo de  $C_{1-3}$ ,  $-(CH_2)_{n1}SR_{23}$ ,  $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{23}$  y  $-(CH_2)_{n1}S(O)(=NR_{23})R_{24}$ , y más preferiblemente halógeno;

o se puede formar un cicloalquilo de  $C_{3-6}$ , y preferiblemente ciclopropilo, entre dos grupos adyacentes cualesquiera de  $R_5$  y  $R_{19}$ .

5. El compuesto de fórmula (VIII), el estereoisómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,

en donde:

Z es  $-CH_2-$ .

6. El compuesto de fórmula (VIII), el estereoisómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1,

en donde:

el anillo A es un sistema heteroaromático de 5 a 14 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S y N.

7. El compuesto de fórmula (VIII), el estereoisómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1,

en donde:

el anillo A es un heteroarilo de 5 a 10 miembros.

8. El compuesto de fórmula (VIII), el estereoisómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1,

5 en donde:

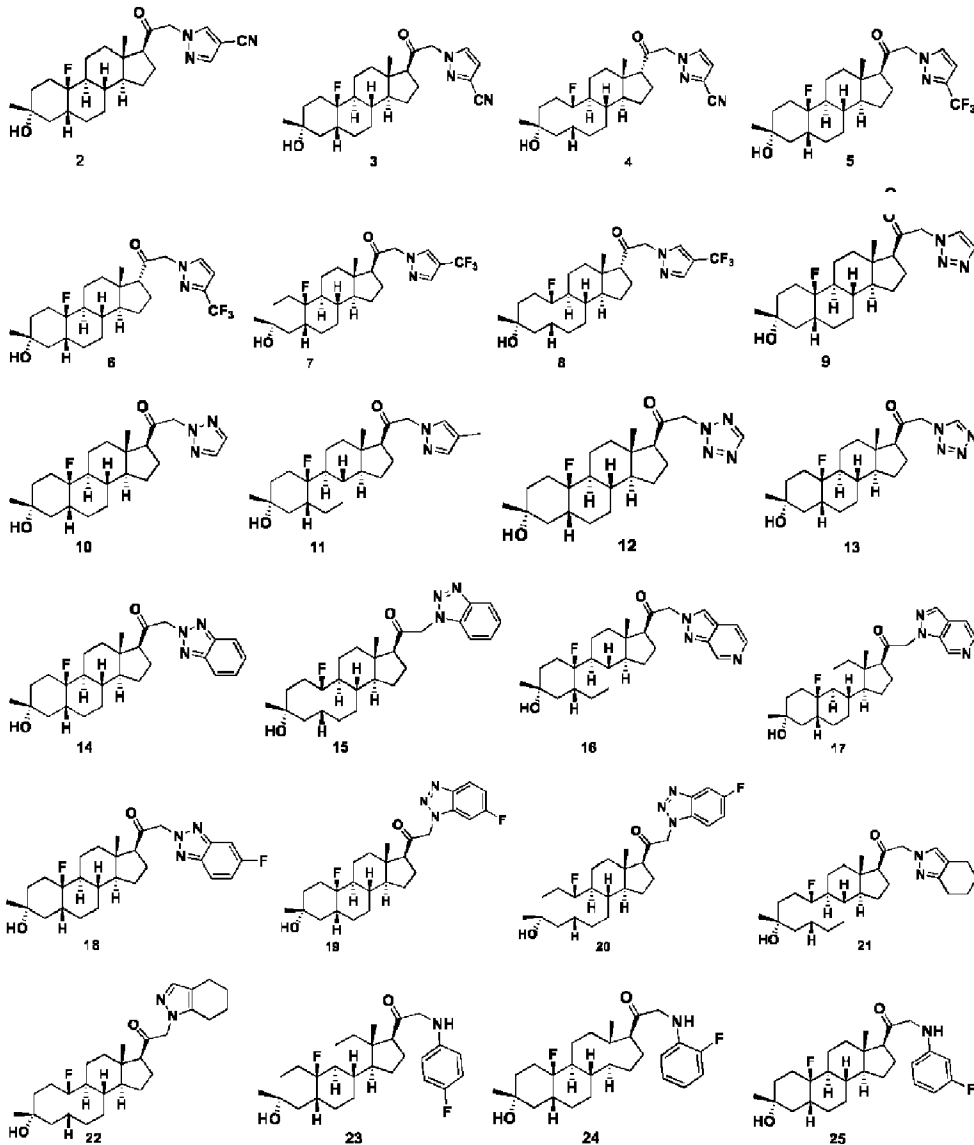
el anillo A es un heteroarilo de 5 o 6 miembros.

9. El compuesto de fórmula (VIII), el estereoisómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1,

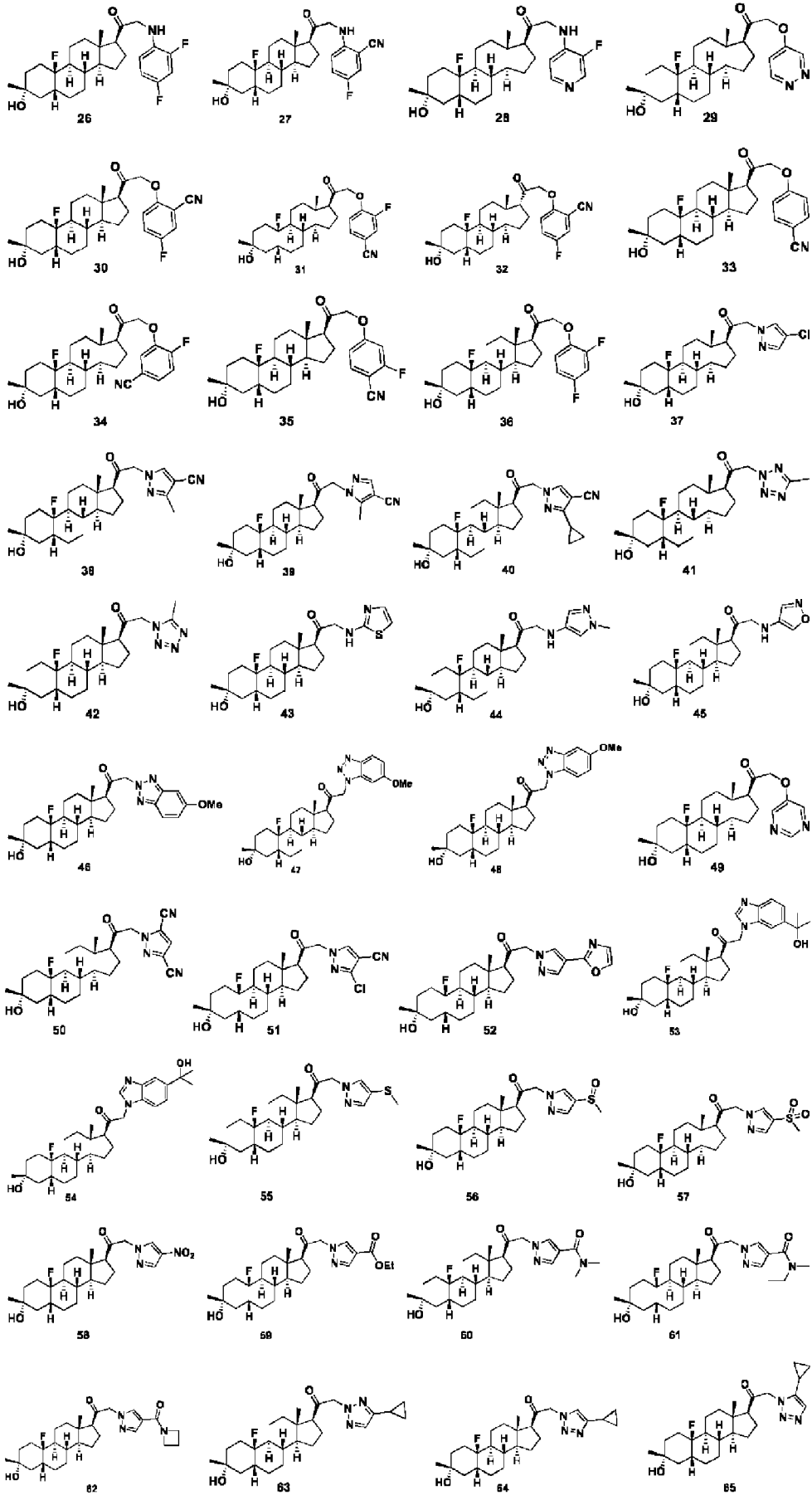
en donde:

10 el anillo A se selecciona del grupo que consiste en pirrolilo y triazolilo.

10. El compuesto de fórmula (VIII), el estereoisómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, seleccionado del grupo que consiste en:

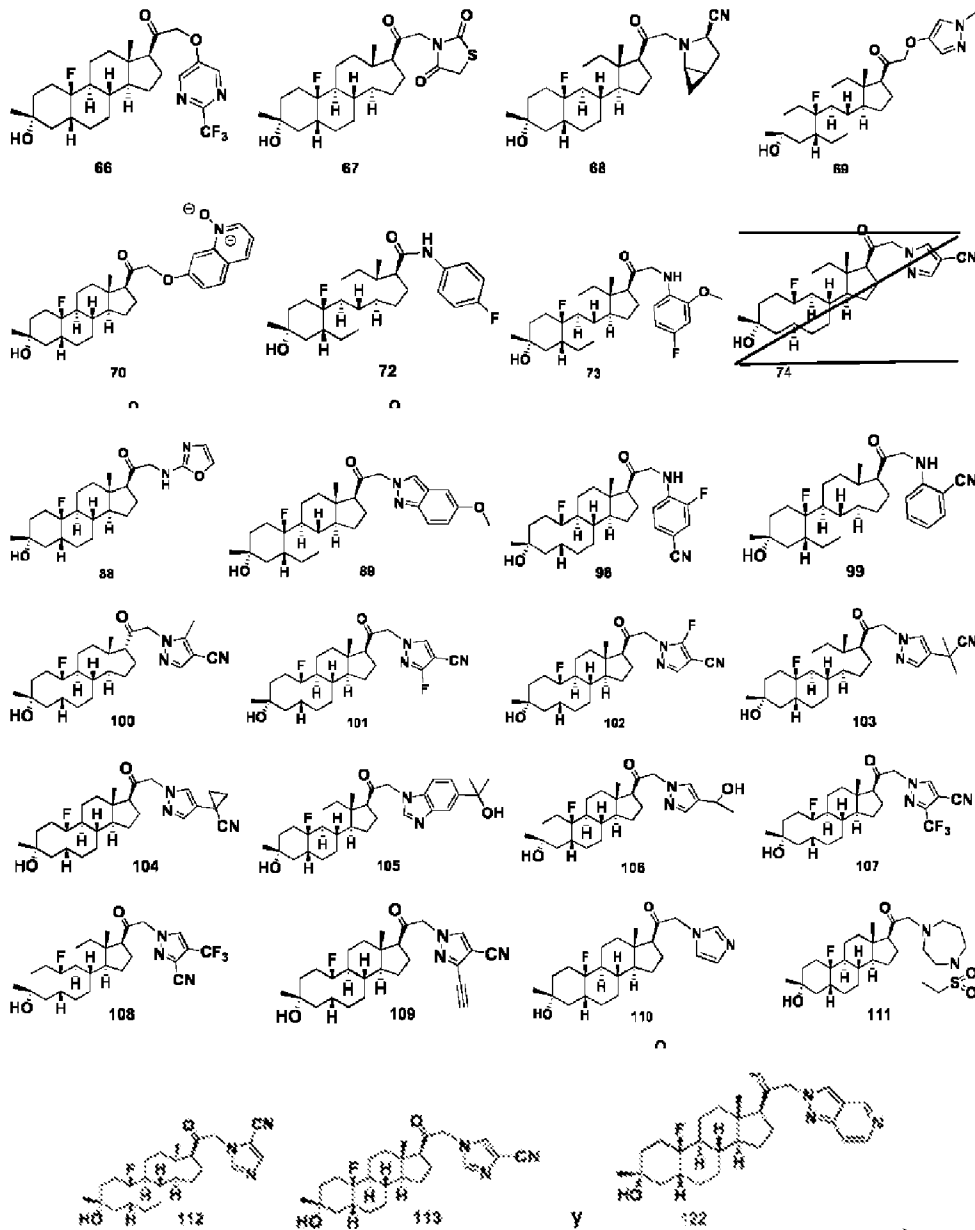


15



5

10



5

10

15

20

11. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (VIII), el estereoisómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

12. El compuesto de fórmula (VIII), el estereoisómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o la composición farmacéutica según la reivindicación 11 para su uso como un medicamento regulador del receptor GABA<sub>A</sub>.

13. El compuesto de fórmula (VIII), el estereoisómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o la composición farmacéutica según la reivindicación 11 para su uso en el tratamiento de una enfermedad relacionada con el CNS, en donde la enfermedad relacionada con el CNS se selecciona del grupo que consiste en trastorno del sueño, trastorno del estado de ánimo, trastorno del espectro de la esquizofrenia, trastorno espasmódico, trastorno de la memoria y/o trastorno cognitivo, discinesia, trastorno de la personalidad, trastorno del espectro autista, dolor, lesión cerebral traumática, enfermedad vascular, trastorno por abuso de sustancias y/o síndrome de abstinencia o tinnitus.